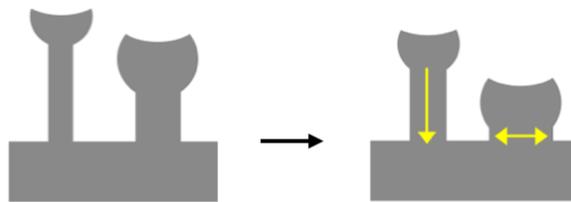


Mécanisme des altérations synaptiques dans un modèle murin de maladie d'Alzheimer

/ **PORTEUR DE PROJET** : MARTY Serge

/ **LABORATOIRE** : Equipe « Maladie d'Alzheimer, maladies à prions »,
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris



Mécanisme et effets du changement de forme des épines dendritiques ?

/ RÉSUMÉ DU PROJET

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) présentent une perte importante de synapses dans le cortex cérébral. L'analyse des modifications synaptiques précoces pourrait renseigner sur le mécanisme de cette perte. Des mutations dans les gènes codant pour la protéine précurseur de l'Amyloïde (APP) ou ses enzymes de clivage Présénilines (PS) entraînent des MA familiales (MAF). Chez les souris transgéniques exprimant des mutations à l'origine de MAF, la perte de synapses est précédée par un élargissement du cou des épines dendritiques. Nous avons observé cette modification des épines dans des biopsies de patients atteints de MA. Des modélisations mathématiques à partir de mesures chez les souris APPxPS1-KI nous ont permis de montrer que la diminution de résistance électrique qui s'ensuit devrait altérer la dépolarisation de la tête des épines, et donc l'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (RNMDA). Cela expliquerait les déficits précoces de plasticité synaptique et de mémorisation.

Nos objectifs sont d'étudier comment le changement de morphologie des épines peut affecter le fonctionnement des synapses, et quels sont les mécanismes de ce changement de forme.

Pour déterminer si la modification de forme des épines réduit l'activation des RNMDA, nous analyserons chez les souris APPxPS1-KI les influx de calcium via ces RNMDA en fonction de la morphologie des épines. Nous tenterons également de rétablir la plasticité synaptique (potentialisation à long terme) et la mémoire spatiale en augmentant pharmacologiquement la dépolarisation lors de l'activation des synapses.

Nous avons récemment réalisé une étude transcriptomique à la recherche de modifications des régulateurs de l'actine qui pourraient expliquer le changement de forme des épines dendritiques. Nous avons observé une sur-expression de l'ARNm codant pour la Cofiline. Comme la Cofiline peut démanteler les filaments d'Actine, nous étudierons son rôle dans les modifications de morphologie des épines.