

Les dyslipidémies comme facteurs de risqué de la maladie d'Alzheimer : les mécanismes moléculaires impliqués

/ **PORTEUR DE PROJET** : YEN POTIN Frances

/ **LABORATOIRE** : EA3998 USC INRA 0340 UR AFPA / QUALIVIE unit



/ RÉSUMÉ DU PROJET

Les dyslipidémies, caractérisées par des taux anormaux de lipides sanguins, sont des facteurs de risque du déclin cognitif lié à l'âge et de la maladie d'Alzheimer (MA). Cependant, les mécanismes impliqués sont encore inconnus.

Les lipides sanguins transitant sous la forme de lipoprotéines, des récepteurs spécifiques tissulaires sont chargés de les capter afin d'éviter leur accumulation dans les vaisseaux sanguins. Nous avons identifié un récepteur de lipoprotéines appelé LSR qui participe à la régulation du transport et de la capture des lipides dans le sang ainsi que dans le cerveau. L'un des ligands reconnus par le récepteur LSR est l'apolipoprotéine E (ApoE), elle-même étant connue sous certaines formes comme un facteur de risque des dyslipidémies et de MA. Nous pensons donc que le récepteur LSR est une cible potentielle intéressante en termes de traitement, mais aussi de prévention. En effet, les souris hétérozygotes LSR+/- présentent une dyslipidémie associée à une susceptibilité accrue au stress amyloïde. Les études pilotes ont par ailleurs révélé, entre les gènes voisins LSR et APOE, des interactions

épistatiques liées à l'âge qui influencent non seulement le taux de lipides plasmatiques, mais aussi le risque de MA chez l'homme.

Ceci suggère donc que le LSR représente une voie déterminante associant les dyslipidémies au risque de MA.

Ce projet vise donc à confirmer le rôle du LSR grâce à des études sur différents modèles in vitro et in vivo, mais aussi à partir d'études épidémiologiques sur des cohortes de patients sains, dyslipidémiques ou atteints de MA. Les résultats attendus permettront de mieux caractériser les interactions entre le LSR et l'ApoE, tant sur le plan génétique que moléculaire, et conduire à développer de nouveaux modèles d'animaux dyslipidémiques plus pertinents pour l'évaluation préclinique de stratégies thérapeutiques préventives de la MA, en particulier chez les patients à risque dyslipidémiques. Les mécanismes identifiés pourront enfin révéler de nouveaux marqueurs de dyslipidémies dont la valeur prédictive du risque de MA favorisera des interventions précoces à même de réduire ce risque.