

Proposition de Stage M2 S4 NEUROSCIENCES Année Universitaire 2010-2011

1. Equipe d'Accueil de Master (EAM) :

Intitulé et numéro de l'Unité : Centre de Recherche de l'Institut Cerveau et Moelle Epinière (CRICM) - UPMC / INSERM UMRS_975 / CNRS UMR 7225

Nom du Responsable de l'Unité : Bernard ZALC

Nom du Responsable de l'Équipe : Bertrand FONTAINE

Intitulé de l'équipe d'accueil : Génétique et mécanismes des troubles de l'excitabilité membranaire et de la sclérose en plaques

Adresse : 105 bd de l'Hôpital 75634 Paris cedex 13

Nom du responsable de l'encadrement : Cécile DELARASSE

Tél. : 01-40-77-81-58

Fax. : 01-40-77-81-17

E-mail : cecile.delarasse@upmc.fr

2. Titre du sujet : Rôle du récepteur purinergique P2X7R dans un modèle murin de maladie d'Alzheimer

3. Description du sujet :

La **maladie d'Alzheimer** (AD) est une maladie neurodégénérative du système nerveux central (SNC). Cette maladie est la forme la plus commune de démence, elle est caractérisée notamment par une perte progressive de la mémoire. Dans le SNC, il existe 2 types de lésions : les plaques amyloïdes composées d'agrégats extracellulaires de peptides amyloïdes (A β) et les enchevêtrements neurofibrillaires constituées d'agrégats intracellulaires de protéines tau.

L'objectif de ce projet est d'étudier le rôle du récepteur P2X7 (**P2X7R**) dans la maladie d'Alzheimer (MA). P2X7R est un **récepteur purinergique**, qui après fixation d'ATP4-ouvre un canal cationique non spécifique. L'expression de P2X7R est augmentée autour des plaques séniles dans des modèles animaux de MA et chez les patients atteints de MA (Parvathenani, Tertysnikova et al. 2003; McLarnon, Ryu et al. 2006). Nous avons récemment démontré que l'activation de P2X7R stimule la **voie non-amyloïdogénique**. Dans cette voie, une sécrétase α coupe l'Amyloid Precursor Protein (APP) au milieu de la séquence du peptide A β , ce qui empêche la formation de peptides A β neurotoxiques et produit un fragment soluble, sAPP α , qui possède des propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices (Mattson 1997). Nous allons déterminer si cette nouvelle voie est impliquée dans la MA. Par ailleurs, P2X7R est impliqué dans la libération de **cytokines inflammatoires**, telles que l'IL-1 β , IL-6 et TNF- α par les macrophages et la microglie activés (Ferrari, Pizzirani et al. 2006). Notamment, P2X7R est impliqué dans la libération d'IL-1 β par la microglie activée après stimulation par le peptide A β (Rampe, Wang et al. 2004; Sanz, Chiozzi et al. 2009). Nous évaluerons si les fonctions inflammatoires de P2X7R participent à la MA. Plusieurs groupes ont également démontré que P2X7R est impliqué dans la **mort cellulaire** associée à différentes pathologies du SNC (Takenouchi, Sekiyama et al.). Ces résultats suggèrent que l'activation de P2X7R aurait un rôle dans les processus neurodégénératifs et pourrait donc contribuer à la progression de la MA.

Ainsi, pour déterminer le rôle de P2X7R dans la MA, nous évaluerons l'effet de l'absence d'expression de P2X7R dans un **modèle murin** de MA. Nous croiserons des souris exprimant des formes mutées de l'APP et la préséniline 1 humaines (lignée transgénique APP/PS1dE9) avec la souris P2X7R knock-out (Solle, Labasi et al. 2001). Nous utiliserons différentes

approches (histologie, biochimie, ELISA, PCR quantitative et expériences immunologiques) afin d'évaluer l'impact de l'absence d'expression de P2X7R dans le modèle de souris de la MA.

Si P2X7R joue un rôle significatif dans ce modèle d'AD, l'effet d'agonistes et d'antagonistes sera testé.