

Proposition de Stage M2 S4 NEUROSCIENCES **Année Universitaire 2010-2011**

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

Intitulé et numéro de l'Unité: Communication jonctionnelle et interactions entre réseaux neuronaux et gliaux, INSERM U840

Nom du Responsable de l'Unité : Christian GIAUME

Nom du Responsable de l'Équipe : Christian GIAUME

Intitulé de l'équipe d'accueil : Communication jonctionnelle et interactions entre réseaux neuronaux et gliaux

Adresse : Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot, 75005 PARIS

Nom du responsable de l'encadrement: Annette KOULAKOFF

Tél. : 01 44 27 12 57

Fax. : 01 44 27 12 68

E-mail : annette.koulakoff@college-de-france.fr

2. Titre du sujet : Les connexines astrocytaires dans la maladie d'Alzheimer : un rôle dans la progression de la pathologie ?

3. Description du sujet :

L'un des sujets de recherche du laboratoire concerne l'étude des propriétés et du rôle des astrocytes dans le contexte de la maladie d'Alzheimer (MA). En effet, les astrocytes assurent de multiples fonctions dans le cerveau allant de la modulation de l'activité neuronale au contrôle du flux sanguin. Grâce à l'expression de deux connexines (Cx), protéines formant des hémicanaux (HC) et des jonctions communicantes (JC), ils contribuent au maintien de l'homéostasie des ions et du glutamate, à l'élimination de substances toxiques, au trafic métabolique et au dialogue avec les neurones. Or dans diverses situations pathologiques, les astrocytes acquièrent un phénotype réactif caractérisé par d'importants changements de leur morphologie et de leurs fonctions, notamment dans leurs interactions avec les neurones. Dans la MA, c'est essentiellement au niveau des plaques séniles, lésions histopathologiques qui caractérisent cette pathologie, que les astrocytes sont réactifs. Nous avons déjà montré que l'expression des Cxs astrocytaires est modifiée dans ces cellules aussi bien dans des coupes de tissu humain que dans un modèle murin de MA, la souris APP/PS1 qui porte deux mutations présentes chez des patients atteints de MA héréditaire et développe plusieurs symptômes rencontrés dans la MA dont la formation de plaques amyloïdes.

L'objectif général de notre projet est d'analyser 1) comment l'expression et la fonction des Cxs astrocytaires sont modifiées chez la souris APP/PS1, 2) de déterminer quelles en sont les conséquences sur leurs partenaires (neurones, microglies et vaisseaux) au niveau des plaques amyloïdes, et 3) d'intervenir sur le niveau d'expression des Cxs, par soit en utilisant des souris KO pour ces Cxs, soit en réalisant une stratégie lentivirale, afin de définir leur contribution dans cette pathologie.

Dans ce contexte, le projet de M2 vise à examiner la relation entre l'expression des connexines astrocytaires, le statut inflammatoire local et les dégénérescences neuronales par des approches combinant immunohistochimie, microscopie confocale, biochimie et biologie moléculaire.