

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

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

Intitulé et numéro de l'Unité : Neurobiologie des Processus Adaptatifs – UMR7102
Nom du Responsable de l'Unité : Pr Jean Mariani
Nom du Responsable de l'Équipe : Pr Jean Mariani
Intitulé de l'équipe d'accueil : Développement et Vieillesse du Système Nerveux
Adresse : 9 quai St Bernard, 75005 Paris

Nom du responsable de l'encadrement : Pr Jean Mariani et Dr Catherine Rovira

Tél. : 01 44 27 32 43

Fax. : 01 44 27 22 80

E-mail : jean.mariani@snv.jussieu.fr et catherine.rovira@snv.jussieu.fr

2. Titre du sujet : L'amyloïdogénèse peut elle expliquer les déficits synaptiques observés chez un modèle animal de la maladie d'Alzheimer portant la mutation PS1(M146V) « knock-in » ?

3. Description du sujet :

Les maladies d'Alzheimer (MA) sont des démences séniles dont les marques histopathologiques sont les plaques amyloïdes (peptides amyloïde agrégés) et les dégénérescences neurofibrillaires (Tau hyperphosphorylé agrégé). Il est maintenant bien établi que les déficits cognitifs sont mieux corrélés aux déficits synaptiques qu'au taux de plaques amyloïdes. Comprendre les mécanismes de ces déficits synaptiques précoces, en particulier ceux de la plasticité synaptique devrait donc aider à développer des thérapeutiques avant la démence. Les mutations des présénilines 1 (PS1) sont responsables de la majorité des MA familiales, et représente 10% des MA en France.

Nous avons choisi d'étudier la plasticité synaptique sur des souris transgéniques pour la mutation humaine de la PS1(M146V)KI, souris qui présentent des déficits de mémoire spatiale. Nous avons, dans une précédente étude, observé une augmentation de la LTP précoce à 3 et 6 mois qui s'annule à 9 mois. Une autre forme de LTP durable est la LTP tardive. Sur ces souris nous avons pu constater une baisse de la LTP tardive dès l'âge de 3 mois. Si la PS1 de par son activité gamma-sécrétase scinde le précurseur du peptide amyloïde (APP) et libère l'Abeta, elle scinde également d'autres protéines transmembranaires de type I, et interagit directement avec Tau. Il est donc probable que la PS1 ait des effets Abeta dépendants et d'autres effets Abeta indépendants. Il existe chez les souris PS1 mutées une hypersécrétion d'Abeta de

souris. Il est bien connu que l'Abeta humaine réduit la LTP, la densité des épines dendritiques et induit des déficits cognitifs. Chez les souris PS1 mutées, nous observons, au contraire, une augmentation transitoire de la LTP précoce et des épines dendritiques (Auffret et al., 2009). Il est notable que l'Abeta de souris contrairement à l'Abeta humaine ne s'agrège pas ce qui suggère une toxicité moindre. De plus BACE1, responsable l'activité beta-sécrétase, est trois fois moins affine pour l'APP de souris par rapport à l'APP humaine. Il est donc possible que les effets Abeta dépendants de la mutation PS1 ne soient visibles qu'avec l'Abeta humaine. Il serait donc intéressant d'étudier les déficits synaptiques précoces dans des conditions où il y aurait une hypersécrétion d'Abeta humaine. Pour ce faire nous travaillerons sur des souris double transgéniques pour l'APP humaine sauvage et la PS1(M146)V. Nous étudierons donc la LTP. Une mesure de la concentration d'Abeta humaine sera réalisée à l'aide d'ELISA. En parallèle, nous réaliserons une étude immunohistochimique des dépôts d'Abeta intracellulaire et extracellulaire. Certaines souris PS1 mutante présentent des inclusions de Tau hyperphosphorylé, nous réaliserons donc une étude immunohistochimique pour Tau.

Dans une étape ultérieure, pour un projet de thèse éventuel, nous étudierons les effets Abeta indépendants de la souris PS1(M146V)KI. Nous génèrerons par croisement avec la souris BACE1 KO des souris BACE1KO/PS1(M146V)KI.