

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

### **1. Equipe d'Accueil de Master (EAM) : CR-ICM : Maladies neurodégénératives**

Intitulé et numéro de l'Unité : U975 INSERM, CNRS 7225, UPMC

Nom du Responsable de l'Unité : Bernard ZALC

Nom du Responsable de l'Équipe : Alexis BRICE

Intitulé de l'équipe d'accueil : **Bases moléculaires, physiopathologie et traitement des maladies neurodégénératives**

Adresse : Hôpital de la Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Nom du responsable de l'encadrement : Annie SITTLER

Tél. : 01 42 16 22 05

Fax. : 01 44 24 36 58

E-mail : annie.sittler@upmc.fr

### **2. Titre du sujet : Etude d'un modèle murin d'ataxie spinocérébelleuse type 7 (SCA7)**

#### **3. Description du sujet :**

L'ataxie SCA7 est une affection neurodégénérative génétique autosomique dominante rare, sévère et causée par une élongation de polyglutamines dans la protéine ataxine-7. Elle est due à une expansion anormale de répétitions du triplet CAG dans le gène SCA7. L'accumulation de la protéine mutante conduit à un dysfonctionnement des neurones aboutissant à la dégénérescence de certaines populations neuronales ; telles les cellules de Purkinje du cervelet et les photorécepteurs de la rétine. Plusieurs modèles animaux reproduisant la pathologie ont été générés, et nous avons choisi d'étudier un modèle de souris *Knock in SCA7* ayant une expansion de 120 glutamines.

Cette lignée fait l'objet, au sein du laboratoire, d'études fonctionnelles et histopathologiques du cerveau et des autres organes. Les souris commencent à développer les premiers troubles à l'âge de 4-5 mois et la mort survient autour du 16<sup>e</sup> mois. L'étude précisera l'évolution de la maladie et définira le décours des altérations morpho fonctionnelles. Ces études feront appel d'une part aux méthodes neuroanatomique, histopathologique, immunohistochimique et en microscopie électronique. D'autre part, la protéine ataxine-7 mutée (polyglutamines) et normale seront étudiées par des approches biochimiques : Western blot et filter assay, ce test permet de retenir sur une membrane après filtration les agrégats SDS insolubles contenant des fibrilles de polyglutamines. Deux parties du système nerveux central sont l'objet d'études extensives : le cervelet et la rétine.

Parallèlement, des études de comportement seront poursuivies à l'aide des tests locomoteurs visant à mettre en évidence une ataxie et des troubles fins de la locomotion. Deux tests, particulièrement adaptés, sont utilisés : le locomotoric et le « beam walking » test. Ces tests seront effectués tous les deux mois, au décours de la pathologie, entre 2 mois et 14 mois. Ces études comportementales ont déjà été réalisées entre 4 mois et 9 mois.

L'analyse de ce modèle sera d'une aide précieuse pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dégénérescence neuronale. La validation de ce modèle va nous permettre à moyen et long terme de développer des approches thérapeutiques appropriées contre ces maladies très invalidantes.