

Dans le cadre de ses aides aux doctorants, la Fondation pour la Recherche sur Alzheimer a accordé en 2015 son soutien financier à Anna Rose en lui allouant une bourse d'un montant de 90 000 €. Réparti sur 3 ans, son projet de thèse vise à étudier l'implication du tPA<sup>1</sup> au cours des vieillissements physiologiques normal et pathologique, plus précisément dans le cas de la maladie d'Alzheimer.



Anna Rose, est une jeune doctorante, titulaire d'une Licence de Biochimie, Biologie Moléculaire et Cellulaire, Physiologie, et d'un Master 2 Sciences Biomédicales spécialité Neurosciences et Sciences Comportementales. Elle vient d'entrer en 1<sup>ère</sup> année de thèse sous la direction du Dr Véronique Agin et du Pr Denis Vivien, Directeur de l'Unité Mixte de Recherche UMR-S U919 à l'Université de Caen.

## L'activité du tPA dans le cerveau est fortement altérée au cours du vieillissement

Le tPA, protéine bien connue pour son action dans le processus de destruction des caillots, est produit par la paroi des vaisseaux sanguins mais aussi par les neurones. Il va donc jouer un rôle important dans la transmission de l'information nerveuse.

Cependant, l'activité du tPA n'est pas stable au cours de la vie et décroît sensiblement avec le vieillissement normal. Dans la maladie d'Alzheimer, cette diminution d'activité est accentuée dans une région cérébrale très précocement atteinte par la dégénérescence neurofibrillaire<sup>2</sup>.

Au sein des neurones, le tPA est impliqué dans la *mémoire spatiale* (processus cérébraux qui permettent de se repérer dans l'espace), la *mémoire épisodique* (mémoire événementielle associée aux indices de contexte et de temps), et l'*anxiété*, trois domaines particulièrement affectés dans la maladie d'Alzheimer.

Le projet de thèse d'Anna Rose consiste donc à comprendre l'action du tPA dans la maladie d'Alzheimer, à la fois d'un point de vue physiologique (moléculaire), mais aussi comportemental.

Ce projet s'articule autour de trois objectifs :

### 1. Etude du transport du tPA

Pour assurer son rôle, le tPA doit se déplacer à l'intérieur du neurone, de son lieu de production à son lieu d'action.

Au cours de la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence fibrillaire déstructure le neurone et perturbe ce transport.

---

<sup>1</sup> tPA : Activateur tissulaire du Plasminogène

<sup>2</sup> La dégénérescence neurofibrillaire résulte de l'accumulation d'une protéine tau et conduit à la désagrégation du neurone, suivi de la mort cellulaire.

⇒ L'objectif est de mieux comprendre le mécanisme de transport du tPA à l'intérieur du neurone. L'étude sera réalisée grâce à des techniques de microscopie à fluorescence.

## 2. Activité du tPA et Mémoire spatiale

Des études réalisées au sein du laboratoire, chez la souris, ont récemment montré que l'activité du tPA baisse au cours du vieillissement dans la région du cerveau précocement atteinte par la dégénérescence fibrillaire, et que cette baisse est corrélée avec une diminution de performance de la mémoire spatiale.

⇒ L'objectif est d'étudier l'activité du tPA dans cette région du cerveau sur un modèle animal, de suivre sa progression au cours du temps et de comprendre son mécanisme d'action.

### Quel intérêt pour les patients?

Ces données pourraient, à terme, permettre une détection très précoce de la maladie d'Alzheimer, dès le début de la dégénérescence neurofibrillaire, et ce grâce à un test fin de repérage dans l'espace bien avant que les symptômes classiques cognitifs (amnésie<sup>3</sup>, troubles du comportement) apparaissent.

## 3. Impact de l'environnement sur la progression de la maladie d'Alzheimer

L'environnement dans lequel nous vivons constitue un ensemble de facteurs de stimulation de notre activité cérébrale. Comprendre l'influence de ces facteurs (comme l'impact du stress récurrent et prolongé) pourrait diminuer le risque et/ou ralentir le développement de la maladie d'Alzheimer.

⇒ L'objectif est d'étudier les facteurs environnementaux qui constituent un impact sur la progression de la maladie d'Alzheimer et comprendre les mécanismes d'action qui entrent en jeu.

L'étude sera réalisée en observant le comportement de souris lorsqu'elles sont confrontées à un environnement de vie « standard » ou « enrichi » (minimisé en facteurs de stress et comportant des éléments stimulants).

L'étude comparée du comportement des souris dans ces deux environnements permettra de mesurer leur impact sur la mémoire spatiale et sur l'évolution de la maladie.

### Quel intérêt pour les patients?

A terme, les résultats pourraient permettre de réfléchir sur les aménagements des conditions de vie des patients, conditions favorables au ralentissement de la progression de la maladie.

**En soutenant la Fondation pour la Recherche sur Alzheimer vous permettrez à de nouveaux jeunes chercheurs de développer d'autres projets d'excellence.**

---

<sup>3</sup> Amnésie : perte partielle ou totale de mémoire