



Doctorante 2020 (2021-2023) : Rania Znaidi

L'activation des rétrotransposons LINE-1 : un acteur clé liant le vieillissement et la neurodégénérescence.

Rania Znaidi, Laboratoire d'Alain Prochiantz, Collège de France

Résumé du projet

Le but de ce projet est d'explorer l'hypothèse selon laquelle un mécanisme impliqué dans le vieillissement cellulaire pourrait également jouer un rôle dans le développement des maladies neurodégénératives et en particulier : la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP).

Le vieillissement entraîne des changements dans le noyau des cellules, notamment une déstructuration de la chromatine (sorte de paquet englobant les chromosomes) et une instabilité du génome. L'hypothèse proposée est qu'il s'ensuivrait une activation (dérépression) de segments d'ADN, qui aboutirait à la dégénérescence des neurones. A l'origine de ce mécanisme : les éléments transposables, ou rétrotransposons. Ce sont des séquences répétées qui couvrent 45% du génome humain dont certaines (appelés LINE-A) sont susceptibles d'activation et de déplacement au sein du génome. Elles peuvent alors provoquer des coupures dans le génome.

L'équipe qui porte ce projet a déjà démontré sur des souris que les séquences LINE-1 sont présentes dans les neurones dopaminergiques et que leur surexpression conduit à des cassures d'ADN et à la destruction des neurones (telle qu'elle est observée dans la MP) et que ces séquences LINE-1 sont activées lors de la relaxation de la chromatine (phénomène observé lors du vieillissement).

Ce projet, d'une durée de trois ans va comporter 3 étapes.

Le premier temps sera d'explorer et valider l'implication des dysfonctionnements nucléaires liés à l'âge dans la pathogénèse de la MA et de la MP sur des prélèvements collectés chez des patients décédés de MA ou de MP.

Dans un deuxième temps l'équipe cherchera à construire des modèles expérimentaux de vieillissement précoce de neurones du cortex cérébral (pour la MA) ou de neurones dopaminergiques (pour la MP).

Ce modèle permettra dans la dernière étape de rechercher des moyens d'agir soit avec les séquences LINE-1, soit avec la chromatine pour interférer sur le processus de vieillissement des neurones lors de la MA et la MP.