

Présentation des projets financés au titre de l'édition 2009 du
Programme
« Recherche sur la Maladie d'Alzheimer et les maladies
apparentées avec les agences du Canada, de ses régions et du
Québec »

ACRONYME et titre du projet	Page
ADPrion Relations moléculaires entre la maladie d'Alzheimer et les maladies à prions : une nouvelle voie dans la lutte contre les démences.	2
AMAJ Aidants de personnes jeunes atteintes d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée : Analyse des besoins et prise en charge psychosociale.	4
CholAD Les composants non-amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer: le cholestérol.	5
TAUMIRNA MicroARNS comme modulateurs de la pathologie Tau.	6
VGLUTAD La transmission glutamatergique dans la maladie d'Alzheimer.	8

Programme « Recherche sur la Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées avec les agences du Canada, de ses régions et du Québec »

Édition 2009

Titre du projet

ADPrion

Relations moléculaires entre la maladie d'Alzheimer et les maladies à prions : une nouvelle voie dans la lutte contre les démences.

Résumé

Des travaux de plus en plus nombreux indiquent que dans la maladie d'Alzheimer (AD) les mécanismes moléculaires sous-jacents pourraient être communs à plusieurs maladies neurodégénératives liées à des anomalies de repliement des protéines, comme dans le cas des prions. Même si les maladies à prions, qui offrent l'avantage de modèles standardisés uniques en leur genre, sont les seules considérées comme réellement transmissibles au sens infectieux du terme, des études récentes suggèrent fortement que dans l'AD les agrégats de protéines peuvent se propager dans le cerveau par un mécanisme de "nucléation" similaire à celui décrit pour les prions. Les protéines avec un rôle clé dans ces maladies sont le précurseur de la protéine amyloïde β (APP) et le peptide amyloïde β (A β) qui en dérive dans l'AD, alors que dans les maladies à prions il s'agit de la PrP ou protéine du prion. Une découverte importante a été la démonstration que la protéine du prion inhibe la beta sécrétase qui est responsable du clivage de l'APP, c'est-à-dire la première étape de production de l'A β toxique. Une connexion inattendue a désormais été décrite entre l'AD et la protéine du prion normale qui apparaît jouer le rôle de seul récepteur spécifique pour la toxicité des oligomères d'A β (désormais considérés comme responsables de la maladie). Cette toxicité peut être prévenue par des anticorps ciblant une région spécifique de la PrP. Ce projet de recherche a pour but de générer les connaissances indispensables sur les mécanismes moléculaires sous-tendant la maladie d'Alzheimer et les maladies à prions avec des développements potentiellement majeurs dans des approches thérapeutiques originales. L'amélioration des méthodes d'amplification des oligomères d'A β et le développement de nouveaux anticorps spécifiques de ces agrégats ont été conçus en vue d'une application directe au diagnostic sanguin.

Partenaires	CEA INRA Université de Sherbrooke, Canada Université de British Columbia, Canada
Coordinateur	Jean-Philippe DESLYS (France)
Aide de l'ANR	409 998 € (partenaires français)
Début et durée	Novembre 2010 - 36 mois
Référence	ANR-10-MALZ-101

Titre du projet**AMAJ**

Aidants de personnes jeunes atteintes d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée : Analyse des besoins et prise en charge psychosociale.

Résumé

Les difficultés des aidants de personnes âgées avec une démence (maladie d'Alzheimer, démence mixte...) sont bien connues. En revanche, la situation des aidants de malades plus jeunes, c'est-à-dire débutant une démence avant l'âge de 65 ans, est bien moins documentée, alors que le niveau de stress ainsi que la fréquence et l'intensité des symptômes psychologiques qu'ils vivent sont plus élevés que ceux vécus par les aidants des patients âgés. A cela s'ajoute par ailleurs le manque de programmes spécifiquement développés pour cette population. Il est ainsi désormais nécessaire d'identifier plus clairement les problèmes psychosociaux auxquels sont confrontés ces aidants de patients jeunes afin de leur proposer un accompagnement adapté à leur situation.

C'est pourquoi notre projet franco-québécois vise deux objectifs principaux : (1) documenter les difficultés et les besoins des aidants de patients jeunes comparativement à ceux des aidants de patients âgés, puis; (2) développer et évaluer une offre d'accompagnement psychosocial ajustée à la diversité des besoins des aidants de patients jeunes mis en évidence en phase 1.

Grâce à cette étude, nous serons en mesure de promouvoir des solutions d'amélioration des services médico-sociaux et des structures d'accompagnement existants des aidants de patients jeunes et d'en créer de nouveaux. Nous pourrions également élaborer et diffuser un référentiel de bonnes pratiques et des outils de prise en charge psychosociale communs garantissant la qualité et la coordination des soins sur l'ensemble des territoires français et québécois. L'impact en santé publique de notre projet est donc majeur.

Partenaires

Université Lille 3
Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Canada

Coordinateur

Pascal ANTOINE (France)

Aide de l'ANR

256 506 € (partenaire français)

Début et durée

Janvier 2011 - 36 mois

Référence

ANR-10-MALZ-102

Titre du projet**CholAD**

Les composants non-amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer: le cholestérol.

Résumé

La maladie d'Alzheimer, la cause la plus fréquente de démence, est responsable d'une destruction progressive du cerveau. Les projections les plus récentes font état de 1,25 millions de malades pour un coût de 153 dollars canadiens en 2038. En France, ce chiffre sera atteint dès 2020 (nombre de malades estimé à cette date : 1 276 147). Jusqu'à présent, la recherche sur la maladie d'Alzheimer s'est concentrée sur des molécules qui forment des agrégats insolubles dans le cerveau, éléments constitutifs des lésions visibles au microscope. Nous ne comptons pas étudier ces molécules qui l'ont été de façon approfondie ces dernières années sans résultat thérapeutique probant. Notre stratégie consistera, au contraire, à identifier des molécules associées susceptibles d'atteindre les neurones à distance et d'entraver leur fonctionnement. Parmi celles-ci, nous savons que figurent le cholestérol et d'autres lipides, imparfaitement connus, ainsi que leurs protéines de transport. Notre projet vise à les identifier avec précision et à tester leur toxicité en ayant recours à la génétique, à l'analyse post-mortem d'échantillons cérébraux post mortem, à la biologie cellulaire et à des modèles transgéniques de la maladie. L'approche est multidisciplinaire et couvre un large champ d'investigation qui va des lésions humaines jusqu'à la thérapie génique. Nous pensons que les molécules que nous allons trouver pourront constituer une nouvelle base pour le diagnostic et le traitement.

Partenaires

INSERM DR Paris 6
INSERM DR Paris 5
Université Paris Descartes
Université de Toronto, Canada
Université de Montréal, Canada
University of Ottawa, Canada

Coordinateur

Charles DUYCKAERTS (France)

Aide de l'ANR

435 000 € (partenaires français)

Début et durée

Janvier 2011 - 36 mois

Référence

ANR-10-MALZ-103

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui mène progressivement à la détérioration du cerveau et qui porte gravement atteinte à la faculté de penser et à la mémoire. Elle est la forme la plus commune de démence, qui touche environ 35 millions de personnes à l'échelle mondiale. Malgré des années d'études intensives, il n'existe toujours pas de traitement efficace pour la maladie d'Alzheimer et les causes exactes demeurent incomprises. Une caractéristique principale de la maladie d'Alzheimer est la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires dans les neurones dégénérants, constitués d'une forme agrégée et hyperphosphorylée de la protéine Tau. Maintenant impliqués dans plusieurs maladies humaines, dont les maladies neurodégénératives, les microARNs (miARNs) constituent une nouvelle famille d'ARNs non-codants qui joue un rôle majeur dans la régulation des voies biologiques. Des études chez plusieurs modèles animaux démontrent que les miARNs sont essentiels au développement du cerveau ainsi qu'à la formation des synapses et la mémoire. De plus, des études récentes chez l'humain ont établies que des changements dans le niveau des miARNs spécifiques existent dans plusieurs maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer. Nos études préliminaires chez la souris ont démontrées que l'absence des miRNAs dans le cerveau adulte mène à une altération de l'épissage alternatif de l'ARN messager de Tau, à une hyperphosphorylation de la protéine Tau ainsi qu'à une dégénérescence neuronale. Des études antérieures chez les humains ont démontrés qu'un changement dans la régulation de l'épissage de Tau peut contribuer aux événements menant à une hyperphosphorylation de Tau, au développement des enchevêtrements neurofibrillaires et à la mort neuronale. Toutefois, la chronologie de ces événements dans l'organisme demeure peu connue. Ce projet a pour objectif principal d'élucider le rôle des miARNs dans la pathologie de Tau. Les résultats obtenus pourront aider à mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la pathologie de Tau et au développement de plusieurs maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer.

Partenaires

INSERM DR Nord-Ouest
Université de Laval, Canada

Coordinateur

Luc BUEE (France)

Aide de l'ANR

216 000 € (partenaire français)

Début et durée Janvier 2011 - 36 mois

Référence ANR-10-MALZ-104

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme de démence la plus fréquente et sévère. Cette maladie est liée à un processus neurodégénératif caractérisé par une perte neuronale, des dépôts extracellulaires de plaques amyloïdes, et des dégénérescences neurofibrillaires intraneurales. Parmi les symptômes de la MA on observe en particulier les déficits cognitifs et une perte des fonctions exécutives (prise de décision et planification). Ces symptômes reflètent en particulier le processus pathologique de dégénérescence atteignant les lobes frontaux et en particulier les neurones contrôlant le flot de l'information corticale: les cellules pyramidales. Pour communiquer entre eux et avec leur environnement, ces neurones utilisent un neurotransmetteur excitateur: le glutamate. Plus de 70% des synapses corticales sont glutamatergiques. Le glutamate joue donc un rôle central dans les fonctions cognitives supérieures et dans les processus pathophysiologie de la MA.

Dans notre projet, nous suivons le devenir de marqueurs spécifiques des terminaisons glutamatergiques. En effet, nos cibles: les transporteurs vésiculaires du glutamate (ou VGLUT) sont les seuls marqueurs biochimique et anatomique dont nous disposons à l'heure actuelle pour visualiser ou quantifier les synapses glutamatergiques chez des sujets contrôles ou atteints par la maladie d'Alzheimer. Nous avons précédemment établis, dans une étude pilote récente que la mesure de l'un de ces transporteurs (VGLUT1) dans le cortex préfrontal était le meilleur index biochimique de démence dont nous disposions à l'heure actuelle (Kashani et al., 2008).

En parallèle avec cette étude menée chez l'homme, nous étudierons également ces biomarqueurs dans des modèles murins de la maladie d'Alzheimer.

Nous espérons par ce projet, d'une part, développer un (des) marqueur(s) précoces et originaux permettant de suivre le développement précoce de la MA, d'autre part mieux comprendre les mécanismes moléculaire qui sous-tendent la démence et les fonctions cognitives supérieures.

Partenaires

CNRS
INSERM
Mc Gill University, Canada

Coordinateur

Salah El MESTIKAWY (Canada)
Correspondante française : Francine ACHER

Aide de l'ANR

419 354 k€ (partenaires français)

Début et durée Janvier 2011 - 36 mois

Référence ANR-10-MALZ-105