

Projet 3: Réponse au stress des ER physiopathologiques dans les tauopathies (leader du groupe : Mireille Rossel)

La tauopathie représente un autre modèle pour étudier la dérégulation du stress du RE et la fonction neuroprotectrice de S1R dans les maladies neurodégénératives. Habituellement considérée comme un facteur de neurodégénérescence commun, la protéine **Tau associée aux microtubules est fonctionnellement altérée dans la MA et d'autres tauopathies**. Son impact sur le stress de RE et la réponse UPR semble dépendre de la mutation et/ou du statut de l'oligomère, et doit donc être clarifié à l'aide de modèles in vivo. Nous avons déjà montré qu'un agoniste S1R peut bloquer l'hyperphosphorylation de Tau dans le contexte de la MA. Nous étudions in vivo comment l'activité S1R peut moduler la toxicité mutée de Tau et également comment Tau pourrait déclencher la fonction chaperone S1R. Profitant de nos lignées de poisson zèbre Tauopathy avec Tau WT humain et muté (P301L et A152T), nous analysons plus en détail les implications fonctionnelles de l'interaction Tau/S1R et éventuellement sa perturbation.

Par une approche pharmacologique, nous avons montré que le facteur neurotrophique BDNF est dérégulé par la surexpression de la protéine hTauP301L, et que les anomalies comportementales observées dans la réponse motrice visuelle sont réparées par la restauration d'un niveau normal d'expression du BDNF (thèse de doctorat de C. Barbereau 2020). De plus, ces défauts ne se retrouvent pas dans d'autres modèles de tauopathies comme la PSP. Notre objectif est maintenant de développer une stratégie neuroprotectrice ciblant la relation entre les formes mutées de Tau et la dérégulation du stress du RE en utilisant des modèles de poisson zèbre déjà établis. Nos projets visent à caractériser les voies de signalisation dérégulées dans diverses formes de tauopathies avec surexpression de hTauWT, hTauP301L et hTauA152T.

Le projet se développe également sur une nouvelle association de modulateurs du RE en fonction du stress du RE impliqué. Nous établissons une «signature» au niveau cellulaire et fonctionnel pour la neurotoxicité liée à Tau mutée et non mutée. Une première cible déjà validée pour la maladie d'Alzheimer est la protéine S1R qui joue un rôle de chaperone essentiel dans la régulation de ces voies de signalisation. Notre projet se concentre sur une nouvelle combinaison de modulateurs en fonction de la voie de stress du RE impliquée, correspondant ainsi à la validation d'une cible neuroprotectrice. L'objectif est d'identifier les facteurs neuroprotecteurs pour sauver les altérations fonctionnellement dépendantes de Tau.

Personnels impliqués dans le projet :

Chercheurs : Mireille Rossel, Tanguy Maurice, Jean-Charles Liévens
Personnel technique : Nicolas Cubedo, Jérôme Sarniguet

Collaborations :

Marie-Laure Parmentier (IGF, Montpellier)
Angeleen Fleming (MRC, Cambridge UK)

Financements en cours :

UNADEV, EPHE.