
Can tau protein secretion be modulated by altering body temperature?

Geoffrey Canet*¹ and Emmanuel Planel¹

¹Centre Hospitalier Université Laval [Quebec] – CHUL et Centre mère-enfant Soleil - 2705, boulevard Laurier Québec G1V 4G2, Canada

Résumé

Aggregates of hyperphosphorylated tau protein are characteristic of Alzheimer's disease (AD). Our previous study demonstrated that tau phosphorylation varies with body temperature (BT) during the sleep-wake cycle. Tau is more phosphorylated during sleep when BT is lower and less phosphorylated during wakefulness when BT increases. Additionally, tau secretion in the cerebrospinal fluid (CSF) also follows a circadian rhythm, increasing during wakefulness. This prompted us to investigate whether tau protein secretion could be modulated by altering BT.

We examined the impact of temperature on tau secretion by exposing hTau mice and primary neurons to different temperature. We found that tau secretion was temperature-dependent, both in the CSF of mice and in the extracellular medium of neurons. Furthermore, physiological temperature elevation led to an increase in the expression of the C-terminal cleaved form of tau by caspase-3, known as TauC3, which appeared to promote tau secretion.

In summary, our findings suggest that tau secretion follows a circadian rhythm primarily influenced by BT and sleep. Given that AD patients often experience sleep disturbances and thermoregulation deficits, our study offers new insights into the spread of tau pathology in the brain.

*Intervenant

Swiss army knife drugs with potential therapeutic interest in Alzheimer's disease

Thomas Curel*¹, Alice Wang , Marie Jouanne , Valentin Travers-Lesage , Cédric Lecoutey , Anne-Claire Groo , Sophie Corvaisier , Audrey Davis , Marc Since , Jean-Marie Billard , Thomas Freret , Aurelie Malzert-Freon , Christophe Rochais , Michel Boulouard , Marie-Claude Potier , Patrick Dallemagne , and Sylvie Claeysen

¹Institut de Génomique Fonctionnelle – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Montpellier, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1191, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR5203 – 141, Rue de la Cardonille 34094 Montpellier cedex 5, France

Résumé

With age, people with Down syndrome (DS) develop dementia due to Alzheimer's disease (AD). Both pathologies share a high production of beta-amyloid peptides from the APP gene located on human chromosome 21 and several studies suggest that a common physiopathological mechanism exists between AD and DS, involving alterations in neurotransmitter systems. Therefore, some common therapeutic targets have been identified, including GPCRs which shows promising results in last past years. Faced with the multifactorial origin of these diseases, a pleiotropic intervention is now widely recommended. Therefore, new pharmacological approach emerged in recent years, relying on the design of drugs gathering several targeted synergistic biological activity by themselves, called multi-target directed ligands (MTDL). This project aims at designing new MTDL acting as prodrugs, for intranasal administration, and evaluate their potential therapeutic interest in AD. The prodrugs are activated by the covalent inhibition of butyrylcholinesterase (BuChE), capable of counteracting cholinergic neurodegeneration in AD. The released drugs then target the 5-HT₄ serotonin receptors, in order to display a potential disease-modifying effect. Liposomal formulation and intranasal administration will enhance central nervous system distribution of prodrugs for selective activation by brain BuChE, to enhance central effects of released drugs and potentially avoid their peripheral side effects.

*Intervenant

Etude des interactions entre les facteurs de risque génétique BIN1 et PTK2B de la maladie d'Alzheimer

Valentin Leclerc*¹, Xavier Hermant , Tommy Malfoi , Marcos Costa , Jean-Charles Lambert , and Dourlen Pierre

¹Facteurs de Risque et Déterminants Moléculaires des Maladies liées au Vieillissement - U 1167 – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – Institut Pasteur de Lille - 1 rue du prof. Calmette - BP 245 - 59019 Lille Cedex, France

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence dans le monde. Les formes les plus fréquentes sont multifactorielles, avec un effet majeur de la composante génétique. Certains résultats du laboratoire montrent que BIN1 et PTK2B sont deux facteurs de risque génétique modulant la toxicité de Tau chez la drosophile. Nous nous demandons donc si BIN1 et PTK2B interagissent directement et participent à une voie de signalisation commune, potentiellement centrale dans la MA. Ma thèse consiste à comprendre comment BIN1 et PTK2B interagissent et quel est le rôle de cette interaction. D'abord nous testons l'interaction génétique entre BIN1 et PTK2B chez la drosophile en utilisant : l'œil rugueux induit par la protéine Tau et la jonction neuromusculaire. Nous examinons si le gain ou la perte indépendante et simultanée de BIN1 et PTK2B modulent la toxicité de Tau dans l'œil. Sachant que, dans la littérature, les KO de PTK2B ont une taille de jonction neuromusculaire plus grande, nous testons en double KO si la perte de BIN1 pourrait moduler ce phénotype. De plus, nous examinons la co-localisation entre BIN1 et PTK2B dans des neurones humains induits dans lesquels nous mettons actuellement en place un protocole de proximity ligation assay.

*Intervenant

Altération de la perception gustative chez les patients présentant des troubles cognitifs liés à la maladie d'Alzheimer

Manon Perrignon-Sommet*¹, Wafa El Kadiri , Benoit Delpont , Mathilde Graber , Sophie Mohr , Thomas Mouillot , Hervé Devilliers , Laurent Brondel , Yannick Béjot , Corinne Leloup , and Agnès Jacquin-Piques

¹Center for Taste and Feeding Behaviour (CSGA) – INSTITUT AGRO DIJON, INRAE, CNRS : UMR6265, Université Bourgogne Franche-Comté – 9E Bd Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France

Résumé

Le besoin de diagnostics précoces de biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer est en croissance. Seules quelques études ont rapporté des dysfonctionnements gustatifs dans la maladie d'Alzheimer en utilisant des tests de goût subjectifs.

Le but principal de l'étude était d'explorer les fonctions gustatives en utilisant des enregistrements de potentiels évoqués gustatifs (PEG) pour la solution de saccharose chez les patients présentant des troubles cognitifs de type Alzheimer, et de comparer les résultats obtenus à ceux d'un groupe de témoins sains. Un total de 45 sujets (15 sujets sains, et 30 patients présentant des troubles cognitifs mineurs ou majeurs de type Alzheimer) ont été inclus pour comparer leurs fonctions gustatives et l'activité cérébrale en enregistrant les PEG en réponse à une stimulation au saccharose.

Des latences augmentées et des amplitudes réduites ont été observées chez les patients atteints de troubles cognitifs de type Alzheimer par rapport aux témoins sains. Le traitement cortical de l'information sensorielle de l'information sensorielle gustative semble être altérée chez les patients présentant des troubles cognitifs liés à la maladie d'Alzheimer.

*Intervenant

Mécanismes de neuromodulation associés au récepteur mGlu5 dans le contexte de la maladie d'Alzheimer

Iona Truong*¹

¹Institut de Génomique Fonctionnelle – Inserm – 141 rue de la Cardonille, 34000, Montpellier, France

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par une accumulation de peptides beta amyloïde sous forme de plaques dans le cerveau. mGlu5 est un récepteur métabotropique du glutamate impliqué dans la transmission synaptique. Des études ont montré une interaction du peptide beta amyloïde avec le récepteur mGlu5 ce qui dérégule sa signalisation et induit des déficits cognitifs. Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents nous utilisons, lors de tests cellulaires, des ligands photocontrôlable permettant de contrôler l'activité du récepteur mGlu5 par la lumière avec une résolution temporelle précise. Cette étude permettra d'une part de caractériser l'effet du peptide beta amyloïde sur la signalisation du récepteur mGlu5 et d'autre part d'essayer de restaurer les potentielles dérégulations observées dans un contexte physiopathologique grâce à la photopharmacologie.

*Intervenant