

LE RÔLE AMBIVALENT DE LA PROTÉINE PRÉCURSEUR DU PEPTIDE B-AMYLOÏDE (APP) DANS LA RÉGULATION DU MÉTABOLISME DU GLUCOSE

Le 17 octobre 2013

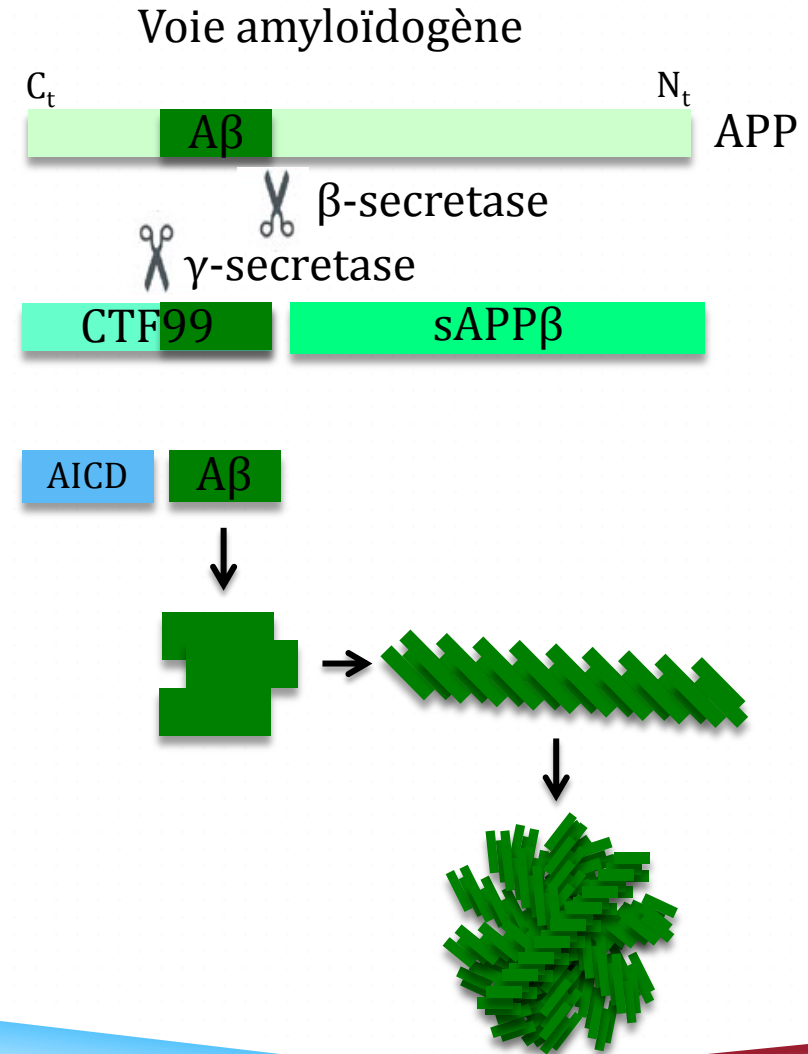
Mélanie GLOIRE

Promoteur : Prof. Laurence RIS

Service des Neurosciences

LA MALADIE D'ALZHEIMER

- APP → ↑ A β 42
 - Hypothèse amyloïdogène
 - Hypothèse novatrice : *APP per se* et ses dérivés protéolytiques seraient autant impliqués dans la pathologie que A β
 - ✧ sAPP α
 - ✧ sAPP β
 - ✧ AICD
 - ✧ ...
- ➔ Rôles métaboliques et synaptiques



UNE MALADIE MÉTABOLIQUE ?

- Hypométabolisme du glucose → Hypométabolisme général
- Diabète de type III : Résistance à l'insuline

Hypométabolisme cérébral du glucose ↔ APP ?

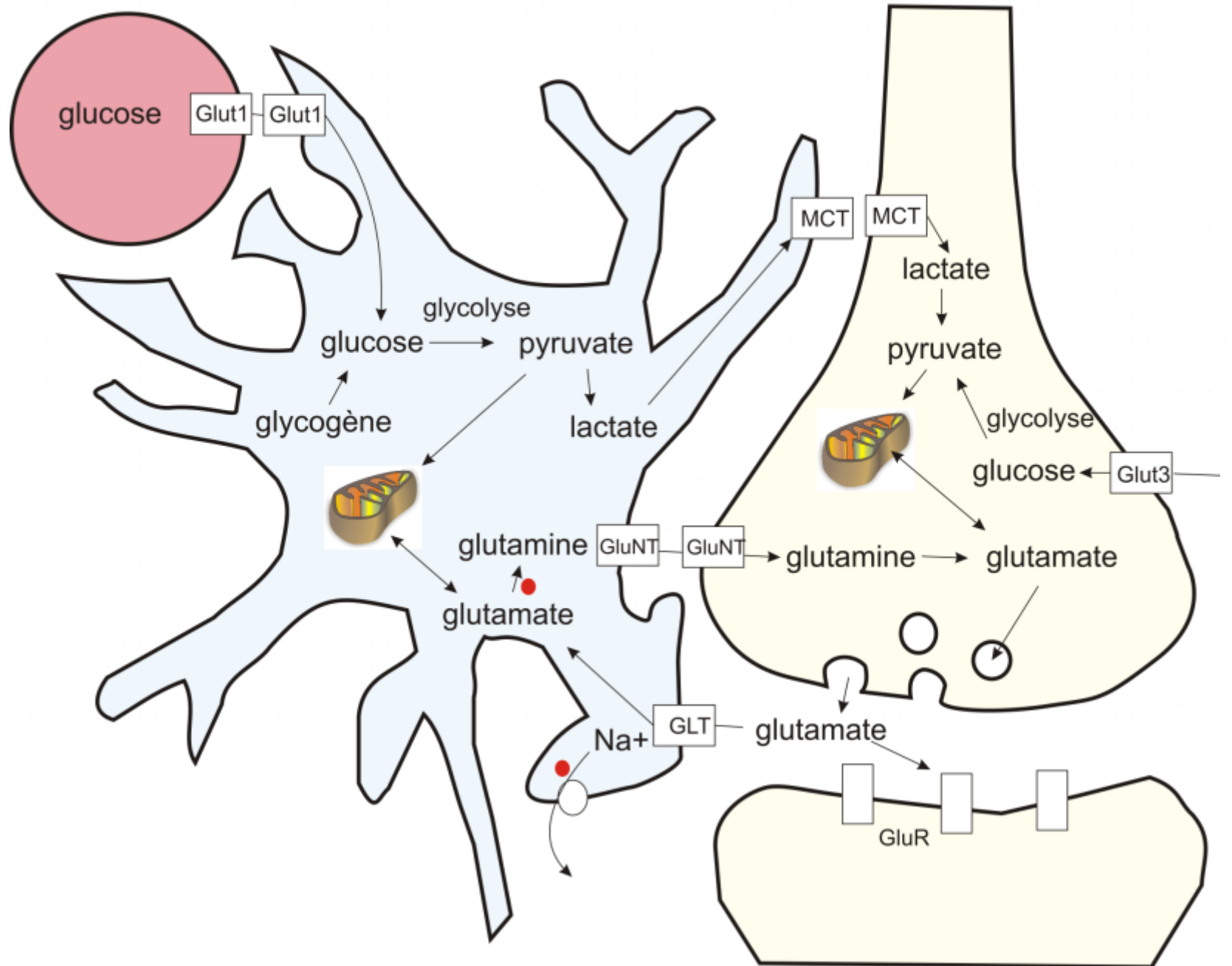
**Amyloid precursor protein controls
cholesterol turnover needed for
neuronal activity**

*Nathalie Pierrot^{1,2}, Donatienne Tyteca^{1,3}, Ludovic D'auria^{1,3}, Ilse Dewachter^{1,2}, Philippe Gailly^{1,2},
Aurèle Hendrickx^{1,2}, Bernadette Tasiaux^{1,2}, Laetitia El Hayiani^{1,2}, Nathalie Muls^{1,2},
Francisca N'Kuli^{1,3}, Annie Laquerrière⁴, Jean-Baptiste Demoulin^{1,3}, Dominique Champion^{5,6},
Jean-Pierre Briant⁷, Pierre J. Courtay^{1,3}, Pascal Kienlen-Campard^{1,2}, Jean-Noël Octave^{1,2*}*

vaisseau

astrocyte

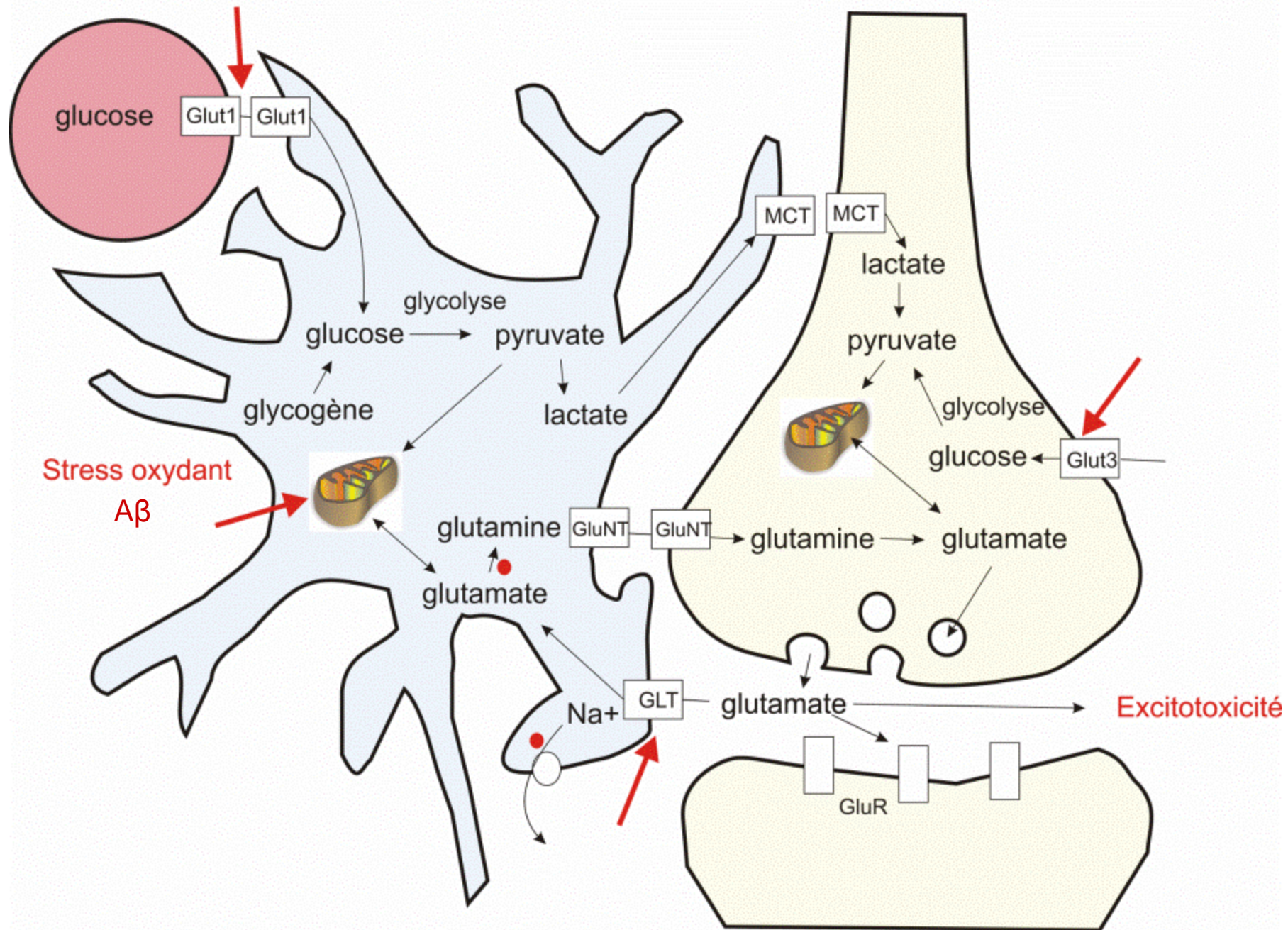
neurone



vaisseau

astrocyte

neurone



HYPOTHÈSE DU PROJET

→ Lien entre [APP], activité métabolique et synaptique (excitabilité / excitotoxicité) d'un réseau neuronal

Métabolisme physiologique → [APP] → +

Hypométabolisme du glucose → [APP] ↑ → -

Syndrome
de Down

Modèles murins de
surexpression de
l'hAPP

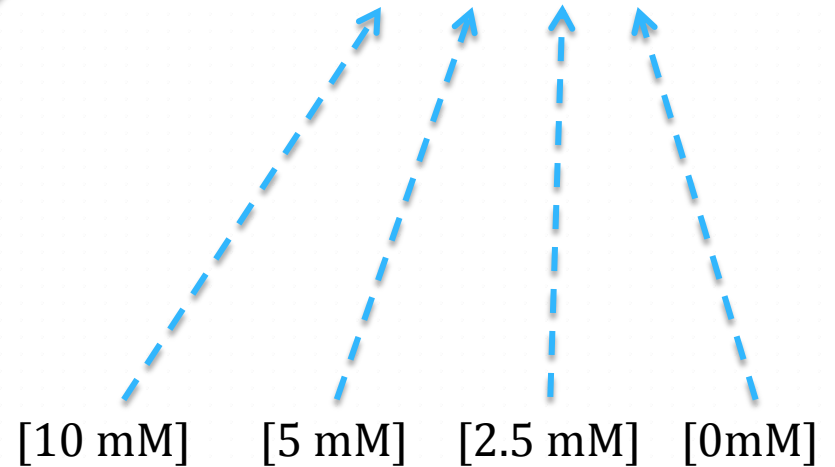
OBJECTIF DU PROJET

[APP]



Métabolisme du glucose

+ / App ^{tm1Dbo} X + / App ^{tm1Dbo}	
Génotype	APP
+/+	100%
+/-	50%
-/-	0%



→ Oligomérisation de l'A β

astrocyte

neurone

APP +/+
APP -/-
APP +/-

glucose ↓

Glut1

glycolyse
glucose → pyruvate

glycogène

lactate

MCT

MCT

lactate

pyruvate

glycolyse

glucose

Glut3

glucose ↓

glutamine

GluNT

GluNT

glutamine

glutamate

glutamate

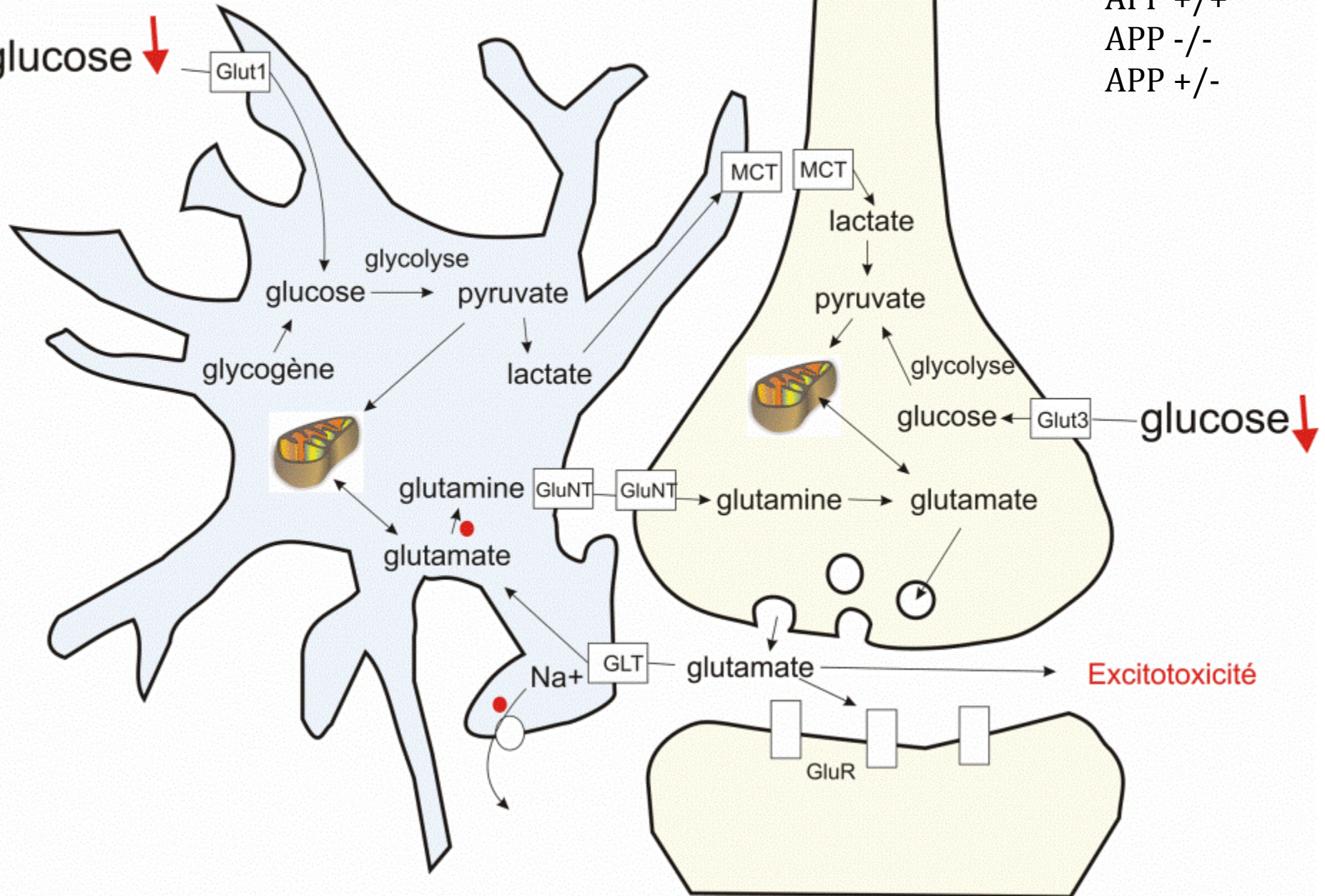
Na+

GLT

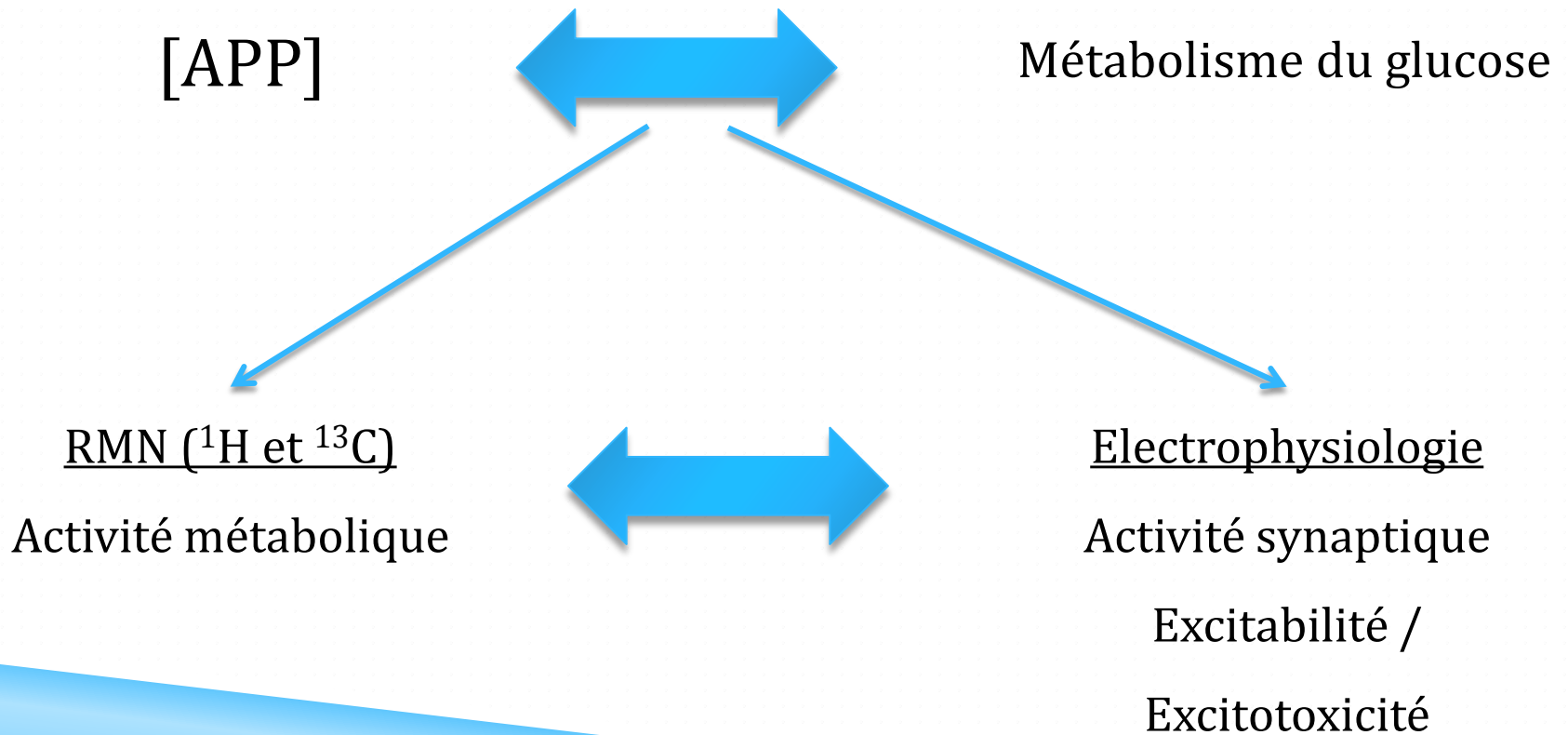
glutamate

Excitotoxicité

GluR

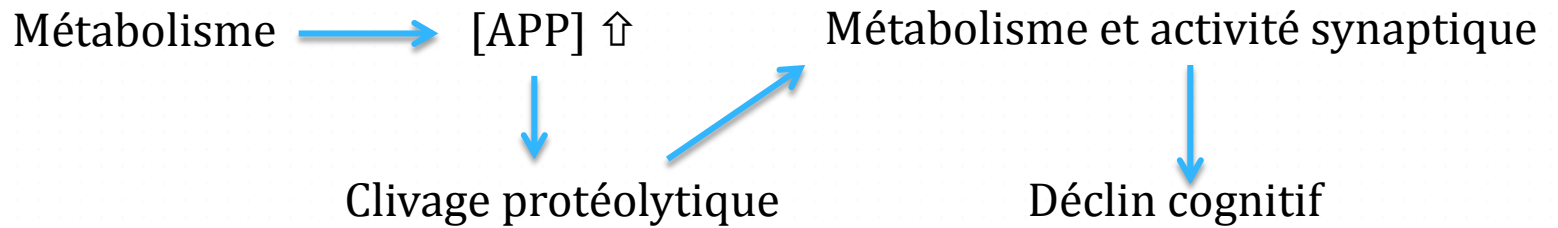


METHODOLOGIE



CONCLUSION

Maladie d'Alzheimer = maladie métabolique



- Action en amont des études classiques
- Vue de l'ensemble des mécanismes se dérégulant dans la maladie d'Alzheimer

TECHNIQUES

Laboratoire de Neurosciences, UMONS

- Obtention des portées et génotypage
- « Western-Blotting »
- Immunohistochimie
- Electrophysiologie extracellulaire *ex vivo*
- Electrophysiologie extracellulaire *in vivo*
- Patch clamp : Na⁺ K⁺ ATPase et canaux K⁺ ATP dépendants
- Cultures primaires

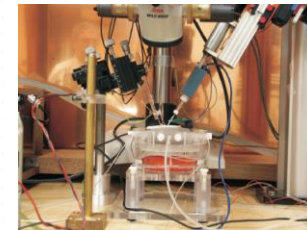
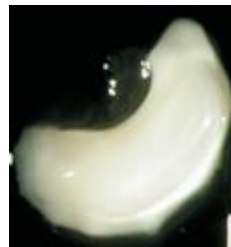
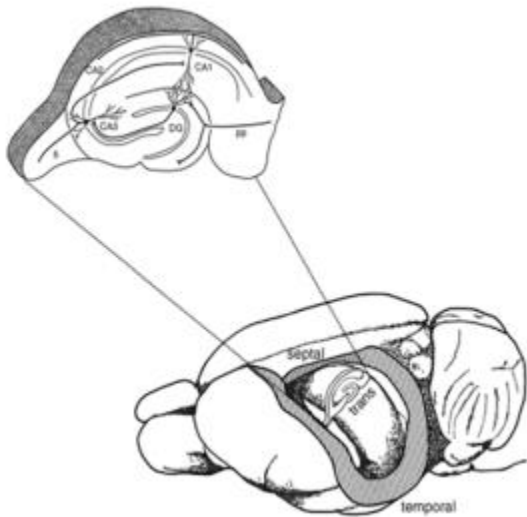
Collaborations

- RMN ¹H et ¹³C : Jean-Marie Colet, UMONS
- q RT PCR : Jean-Noël Octave, UCL
- Microdialyses : Mario Manto, ULB
- Substrats tritiés : Emmanuel Hermans, UCL

MÉTHODOLOGIE

➤ Electrophysiologie

- ❖ *Ex vivo* → Tranche aigue d'hippocampe (glucose [10 mM], [5 mM], [2.5 mM] voire [0mM])



- ❖ *In vivo* (Chlorpropamide (Diabinese®))

➔ Transmission synaptique, excitabilité et l'excitotoxicité

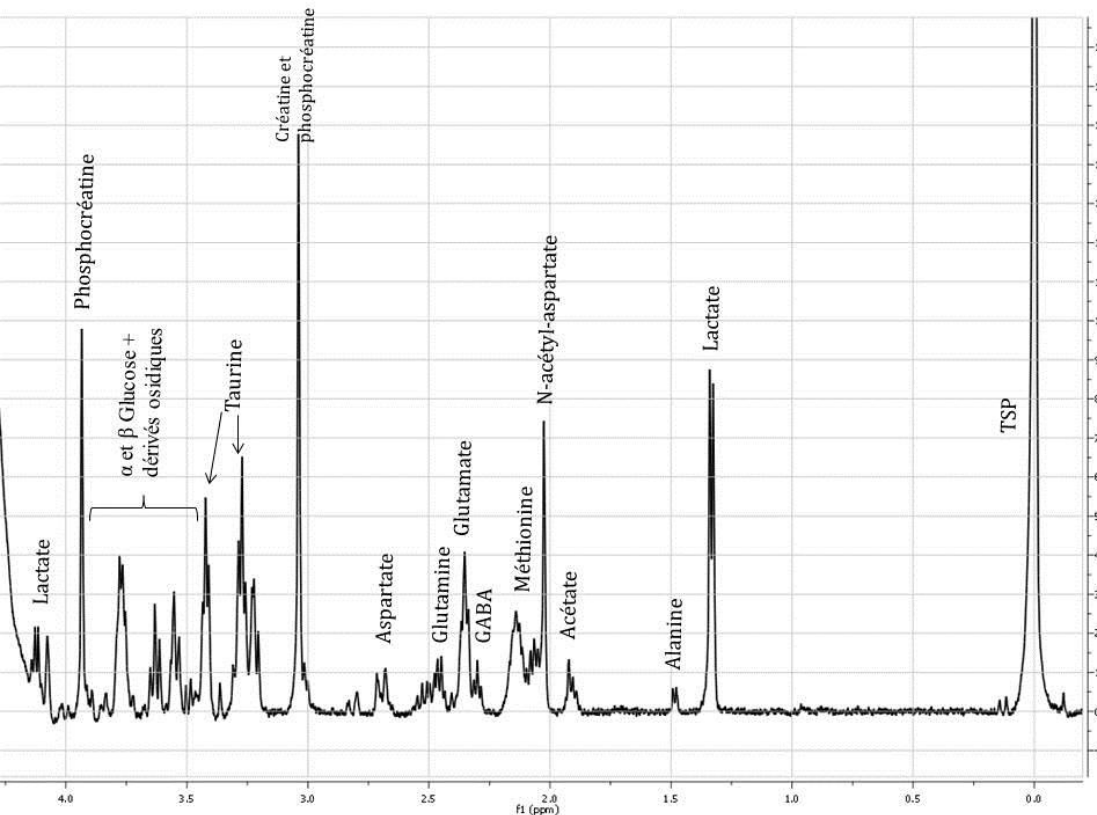
MÉTHODOLOGIE

RMN ^1H

- ❖ Mise en évidence des divergences métaboliques
- ❖ Tranche aigue d'hippocampe, sérum et urine

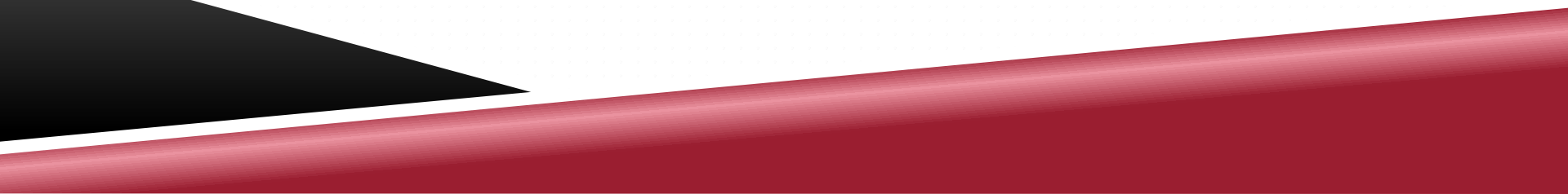
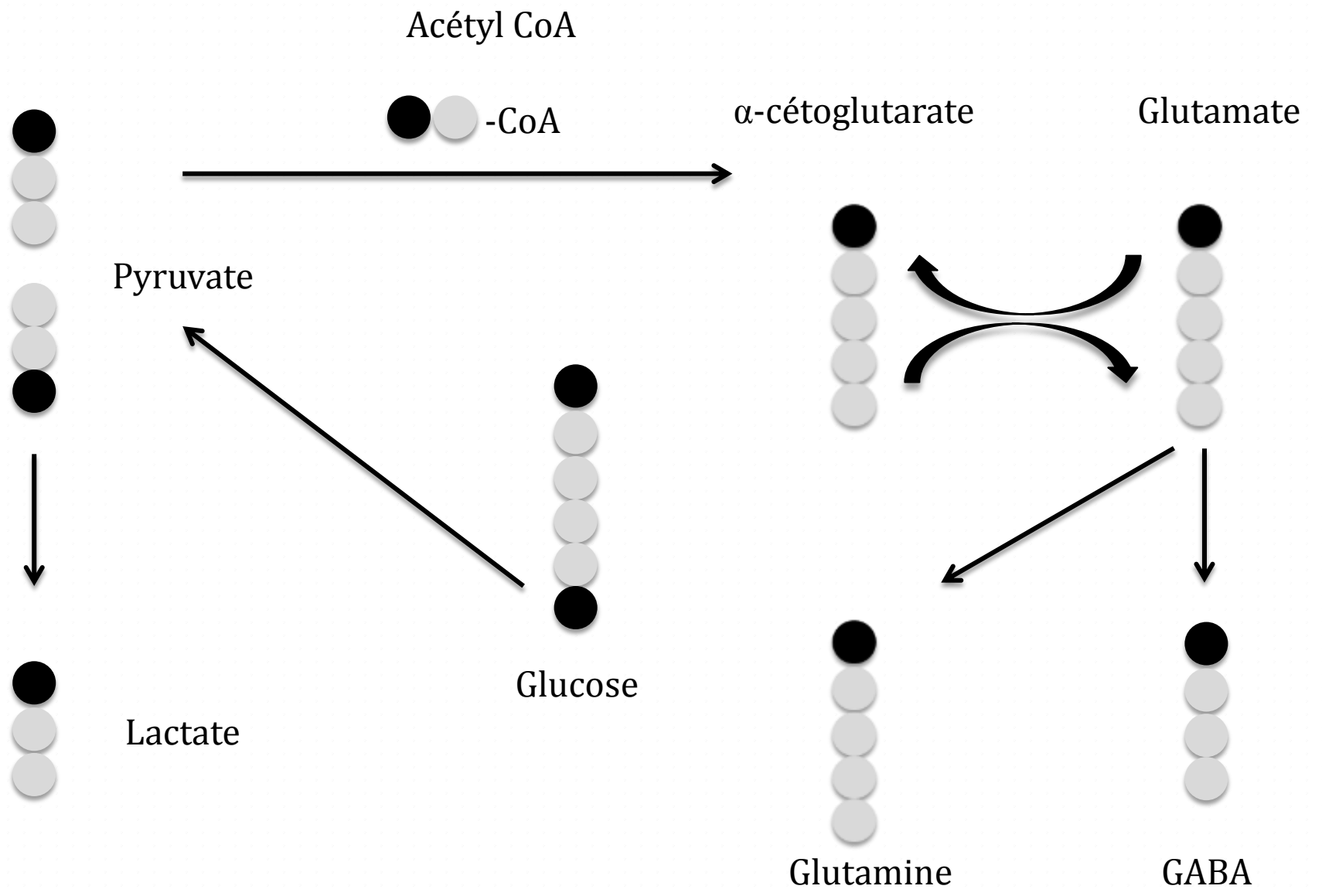
RMN ^{13}C

- ❖ Cinétique d'incorporation et métabolisation de ^{13}C -glucose (C1 et C6)

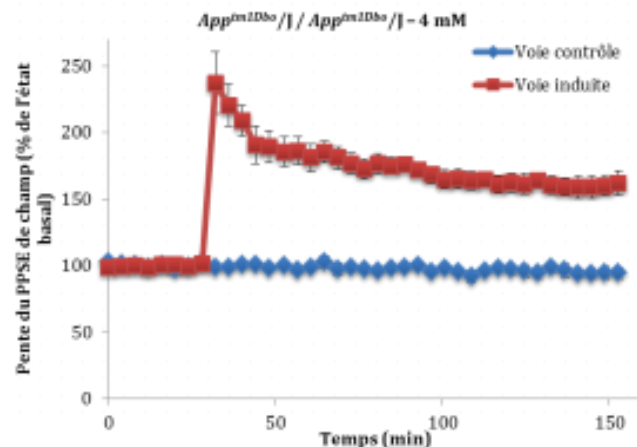
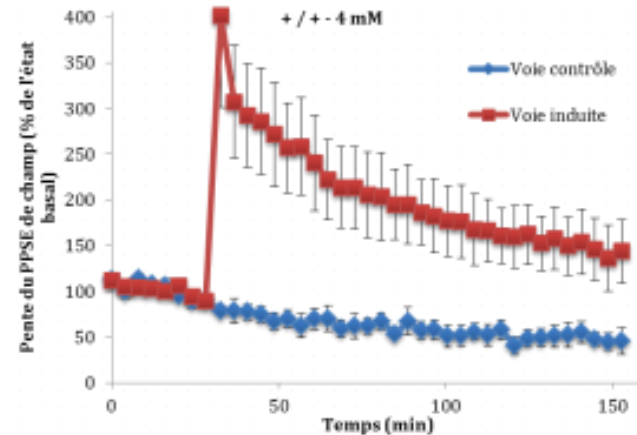
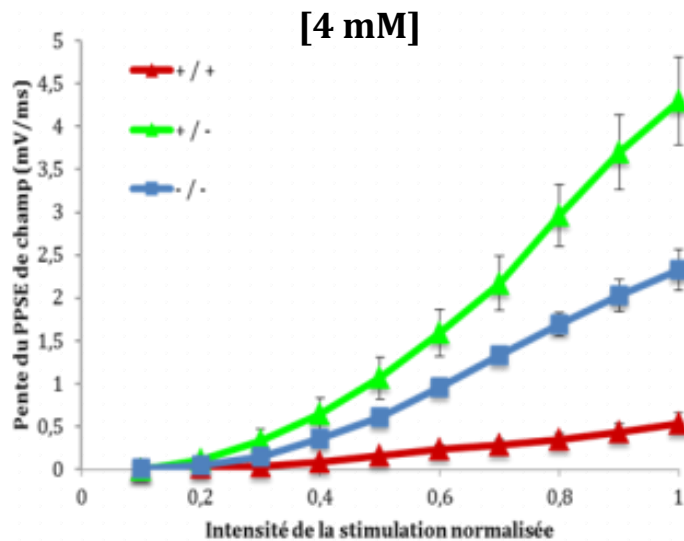


- Glycolyse
- Cycle de Krebs
- Production des neurotransmetteurs
Glutamate et GABA

Résultats préliminaires obtenus en
collaboration avec le Prof.
Jean-Marie Colet, UMONS



RÉSULTATS DU MÉMOIRE



- Effet de la concentration en APP sur l'excitabilité basale
- La restriction de l'apport de glucose cérébral cause plus de dommages aux souris sauvages