

Note sur l'état d'avancement de la sélection des projets de recherche « Alzheimer » dans les éditions 2008 des programmes ANR.

Dans l'appel à projets national « Maladies neurologiques et maladies psychiatriques » (MNP) ouvert au département Biologie Santé de l'ANR, 203 projets de recherche ont été déposés cette année. **Six projets sur la maladie d'Alzheimer ont été sélectionnés et financés pour un total de 2,647 M€.**

Un autre projet sur la maladie d'Alzheimer a été sélectionné dans l'appel à projets non thématique « Jeunes Chercheurs » pour un **montant de 0,2 M€.**

L'ANR a également participé à un appel international sur les maladies neurodégénératives (incluant la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées) dans le cadre de l'ERA-Net « NEURON ». Cet appel regroupait 12 pays et 13 agences de financement de la recherche. Parmi l'ensemble des projets internationaux déposés, 54% concernaient la maladie d'Alzheimer. Les groupes français sont présents dans 62% de ces projets, soient en tout 26 équipes françaises de recherche. La communauté scientifique française semble donc très bien placée au niveau international pour la recherche sur Alzheimer. Nous aurons les résultats finaux (sélection et financement) de cet appel international le 15 septembre. Parmi les projets sélectionnés **il y a 2 projets « Alzheimer » pour un total de 0,7 M€**

	Programme Maladie Neurologique et Psychiatrique : Projets Maladie Alzheimer (k€)
ADVISE	509
AMYTOXTAU	328
IL33-ALZ	400
FTDGENES	400
MEMCODEADMICE	310
TIMPAD	700
	Programme Non Thématique Jeunes Chercheurs : Projet Maladie Alzheimer (k€)
iPAD	200
	Programme Era-Net NEURON : Projet Maladie Alzheimer
MIPROTRAN	313
EPITHERAPY	335
TOTAL	3495

Titres et résumés « grand public » des projets sélectionnés dans le programme « MNP »

ADVISE : 509 k€

Alzheimer : Vision de l'Objet dans son Environnement Naturel.

Le but du projet est de caractériser les déficits visuels observés chez les patients atteints par la maladie d'Alzheimer, et de les associer à des anomalies cérébrales mises en évidence par IRM (IRM fonctionnelle et IRM anatomique). Il devrait être ainsi possible de comprendre l'origine de ces déficits visuels.

Une des originalités du projet est qu'il repose sur l'attention portée au lobe temporal interne, une partie du cerveau qu'on pense être impliquée dans la perception visuelle. Une autre originalité du projet est d'effectuer des tests dans des conditions proches de celles de la vie quotidienne : perception de l'objet dans des photographies de scènes naturelles, ou lors d'une immersion dans un environnement réaliste par projection panoramique des scènes.

Il s'agit d'un projet multidisciplinaire qui réunit des partenaires impliqués dans la recherche fondamentale et dans la recherche clinique.

AMYTOXTAU : 328 k€

Toxicité amyloïde et modèles expérimentaux de mort neuronale de type Alzheimer.

Les lésions retrouvées dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont bien décrites. Les dépôts amyloïdes sont des agrégats de protéines localisés à proximité des cellules nerveuses et qui causent leur dégénérescence, caractérisée ensuite par la formation de filaments de protéines Tau à l'intérieur des neurones.

De nombreux éléments suggèrent que l'affaiblissement de la mémoire dans les premiers stades de la maladie d'Alzheimer pourrait être causé par de minuscules assemblages de protéines, avant même qu'elles ne s'agrègent sous forme de fibres.

Les mécanismes qui gouvernent l'interaction entre ces protéines et leur toxicité sont très mal connus. Le but du projet est d'élucider le rôle des dépôts amyloïdes en présence ou absence de protéines Tau en utilisant des souris modèles de la maladie et des neurones en culture. Il devrait ainsi permettre de révéler des pistes encore inexplorées pour la conception de nouveaux médicaments.

IL33-ALZ : 400 k€

Implication du gène NF-HEV/IL-33 dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer.

Les travaux précédents des auteurs de ce projet ont permis de montrer que certaines mutations du gène NF-HEV/IL-33 diminuaient le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer.

Le but du projet est maintenant d'identifier toutes les mutations de ce gène et d'analyser leur éventuelle influence sur le risque de survenue de la maladie. Les auteurs proposent ensuite de tenter de comprendre le rôle de NF-HEV/IL-33 grâce à des expériences sur des cellules en culture et sur des souris transgéniques modèles de la maladie. Ce projet devrait ainsi permettre de découvrir un nouveau mécanisme moléculaire impliqué dans la maladie d'Alzheimer.

FTDGenes : 400 k€

Détermination des bases moléculaires des démences fronto-temporales autosomiques dominantes.

Les démences fronto-temporales sont des maladies neurodégénératives apparentées à la maladie d'Alzheimer et responsables de troubles du comportement et du langage. Les formes familiales de démences fronto-temporales sont fréquentes (de 30 à 50% des patients), mais les quatre gènes actuellement identifiés n'expliquent que 20 % de ces formes familiales.

Grâce au réseau national de recherche clinique et génétique sur les démences fronto-temporales, les auteurs du projet ont collecté plus de 700 patients, dont 195 ayant une histoire familiale sans mutation des quatre gènes connus.

L'objectif du projet est d'identifier de nouveaux gènes responsables de démences fronto-temporales. L'identification de ces gènes aura, d'une part, des implications importantes pour les patients en permettant un diagnostic de certitude de la maladie ainsi que la possibilité d'un conseil génétique et d'un diagnostic présymptomatique pour les personnes à risque. D'autre part, l'identification de ces gènes devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes des démences fronto-temporales et servira de base au développement ultérieur de modèles cellulaires et animaux.

MemCodeADMice : 310 k€

Représentation mnésique altérée chez la souris transgénique modèle de la maladie d'Alzheimer.

La plupart des études utilisant des modèles de souris transgéniques visent à comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires conduisant à la mort des neurones. Par contre, aucune étude ne s'intéresse aux effets précoces des mutations sur le codage de l'information dont la perturbation se traduit par les pertes de mémoire caractéristiques du début de la maladie.

Les auteurs du projet proposent d'aborder cette question en s'intéressant à l'activité électrique des neurones d'une lignée de souris transgéniques exécutant des opérations de mémorisation.

Ce projet devrait ainsi permettre, pour la première fois, d'étudier la mémoire de souris modèles de la maladie d'Alzheimer en même temps aux niveaux moléculaire, cellulaire et cérébral.

TIMPAD : 700 k€

Interactions fonctionnelles entre le système TIMP/MMP et le LRP-1 dans la maladie d'Alzheimer : identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'accumulation de protéine amyloïde dans le cerveau des patients semble être à l'origine de la maladie d'Alzheimer. Cette accumulation pourrait être favorisée par une inactivité des enzymes qui, normalement, dégradent cette protéine ainsi que par un mauvais fonctionnement des transporteurs qui permettent de l'évacuer en dehors du cerveau.

Selon les auteurs du projet, un excès d'inhibiteurs naturels de ces enzymes (TIMPs) serait à l'origine de leur mauvais fonctionnement et de celui des transporteurs.

L'originalité principale du projet réside dans le fait qu'il s'intéresse aux inhibiteurs naturels des enzymes plutôt qu'aux enzymes elles-mêmes, déjà étudiées par de nombreux laboratoires. Il associe la recherche publique et industrielle en mettant en oeuvre un très vaste éventail d'approches incluant la biologie moléculaire et cellulaire.

Ce projet devrait permettre, d'une part, de mieux comprendre les mécanismes de la dégénérescence du système nerveux observé dans la maladie d'Alzheimer et, d'autre part, d'ouvrir des pistes pour concevoir de nouveaux médicaments.

Titre et résumé « grand public » du projet sélectionné dans le programme Non Thématique « Jeunes Chercheurs »

iPAD : 200 k€

Réorganisation fonctionnelle de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer au stade pré-déméntiel.

Les troubles de la mémoire qui caractérisent les premiers stades de la maladie d'Alzheimer sont généralement attribués à des lésions d'une partie du cerveau appelée lobe temporal. Ces lésions entraînent une réorganisation à distance d'autres régions du cortex cérébral dont on comprend très mal les effets.

Ce projet, basé sur l'utilisation de plusieurs techniques d'imagerie cérébrale (PET, IRM fonctionnelle), vise à comprendre ces inter-relations et à caractériser leur influence (bénéfique ou délétère) sur la mémoire. Il rassemble des jeunes chercheurs venant d'horizons différents (neurologue, psychologue, physicien) qui souhaitent créer un groupe expert sur la mémoire dans la maladie d'Alzheimer).

Titre et résumé « grand public » des projets sélectionnés dans le programme ERANET NEURON

MIPROTRAN : 313 k€

Les protéines mal repliées : un mécanisme pathogénique dans les maladies neurodégénératives.

La maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson sont des maladies neurodégénératives qui débutent à un âge avancé et dont les symptômes s'empirent. Ces maladies sont caractérisées par l'accumulation de deux protéines, la protéine β -amyloïde et l' α -synucléine, dans les cellules du système nerveux central. Ces protéines prennent une forme anormale, entraînant un mauvais repliement. Nos études récentes suggèrent que les changements de repliement des protéines dans le cerveau des malades d'Alzheimer et de Parkinson se propagent d'une cellule à l'autre, grâce à un mécanisme nouveau et potentiellement très important. Cette hypothèse est basée sur des observations qui ont été faites sur des modèles animaux pour la maladie d'Alzheimer, et aussi sur des patients parkinsoniens greffés avec des neurones fœtaux. Ce groupe de recherche va entreprendre l'investigation pour comprendre comment les protéines mal repliées peuvent se déplacer d'une cellule à l'autre en utilisant différents types cellulaires et plusieurs modèles animaux des maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Ils examineront des stratégies pour inhiber le passage des protéines entre les cellules et ils étudieront les mécanismes de défense contre l'agrégation des protéines mal repliées. Le but de ce projet est de bâtir une stratégie de thérapie neuroprotective dans les maladies d'Alzheimer, basée sur l'inhibition du passage trans-cellulaire des protéines mal repliées.

EPITHERAPY : 335 k€

Une approche épigénétique pour rétablir de la plasticité neuronale et de la fonction cognitive dans les maladies neurodégénératives.

La démence affecte plus de 7 millions d'européens, ce nombre doublera à l'horizon 2025. Les causes majeures de la démence sont les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou de Huntington. A ce jour, il n'y a pas de médication pour soulager les patients. De récents résultats suggèrent que des mécanismes épigénétiques comme l'état d'acétylation de la chromatine joue un rôle important dans la genèse de la maladie d'Alzheimer ou d'Huntington. De plus, l'inhibition des déacétylases d'histone semble avoir un potentiel de neuro-protection et de neuro-restauration. Notre groupe de recherche se propose d'élucider le rôle de mécanismes épigénétiques pendant la neurodégénérescence en utilisant des échantillons de cerveaux humains ou murins post mortem, pour identifier la molécule la plus appropriés pour la neuro-protection ou la neuro-restauration. Ce projet contribuera au développement de stratégies thérapeutiques pour traiter la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer.