|  |
| --- |
| **Equipe du Dr Frédéric CHECLER** **« Biologie cellulaire et moléculaire du vieillissement cérébral normal et pathologique»**  |

 Encadrante : Inger Lauritzen 0493953458 – lauritzen@ipmc.cnrs.fr

Sujet/thématique : Exosomes apoptotiques (ApoExo) : nouveaux acteurs dans la maladie d’Alzheimer ?

Master 2 de préférence

Mots clefs : *maladie d’Alzheimer, exosomes, apoptose, autophagie, inflammation, modèles cellulaires et animaux*,

La maladie d'Alzheimer (MA) est aujourd'hui la première cause de démence dans le monde et se caractérise par une accumulation anormale de protéines dans le cerveau conduisant à long-terme à une dégénérescence neuronale et une neuroinflammation. Les mécanismes impliqués dans l’apparence de cette dernière restent à ce jour méconnus, mais plusieurs évidences proposent que certains types de vésicules extracellulaires pourraient y contribuer. En effet, les cellules secrètent plusieurs types de vésicules classées à ce jour en trois catégories principales selon leur taille, fonction et site de production : des microvésicules, des ectosomes ainsi que des exosomes. Ces dernières ont la particularité d’être formé à l’intérieur de la cellule, au sein des corps multivésiculaires (MVBs) du compartiment endosomal. Il existe de nombreuses évidences démontrant un rôle important des exosomes dans la MA, et notamment dans la dissémination des protéines neurotoxiques participant ainsi à une propagation dans le temps et le cerveau de la pathologie. Des études très récentes montrent la présence d’un nouveau type d’exosomes, des ApoExo, qui sont des exosomes déversées spécifiquement par des cellules mourantes et pour lesquelles la production implique l’activation à la fois de la caspase-3 et de l’autophagie. Une des protéines particulièrement enrichit dans les ApoExo est le Perlecan, une protéine du matrix extracellulaire, connu aussi pour son accumulation précoce dans la MA. Dans la MA, malgré la présence à la fois de l’apoptose, de l’autophagie et l’inflammation, ainsi que l’accumulation de Perlecan, le rôle des ApoExo reste totalement méconnu. Ce projet vise donc à caractériser les ApoExo et leur capacité immunogène dans le cadre de la MA. Ce projet fait appel à plusieurs techniques y compris de la culture cellulaire, la purification exosomes à partir de cultures cellulaires et cerveaux de souris, analyse protéomique, le Western blot, l’ELISA et la microscopie.

Publications relatives au projet :

1/ Kakarla et al, 2020, Exp and Mol Medecine, *Apoptotic cell-derived exosomes : messages from dying cells*

2/Park et al, PNAS, 2018, *Molecular mechanisms of biogenesis of apoptotic exosome-like vesicles and their roles as damage-associated molecular patterns*

3/Beillevaire et al, Cell death and disease, 2022, *Autolysosomes and caspase-3 control the biogenesis and release of immunogenic apoptotic exosomes*

3/ Robbins et al, 2014, *Nat Rev Immunol*., Regulation of immune responses by extracellular vesicles

4/ Snow et al, 2021, Front in Aging Neurosci, The Unifying Hypothesis of Alzheimer’s Disease: Heparan Sulfate Proteoglycans/Glycosaminoglycans Are Key as First Hypothesized Over 30 Years Ago

5/ Lauritzen et al, 2016, *Acta Neuropath.* Intraneuronal aggregation of the beta-CTF fragment of APP (C99) induces Abeta-independent lysosomal-autophagic pathology

6/ Lauritzen et al, 2019, *Transl. Neurodeg,* Targeting gamma-secretase triggers the selective enrichment of oligomeric APP-CTFs in brain extracellular vesicles from Alzheimer cell and mouse models