

[Accueil](#) > [L'Institut](#) > [Actualités](#) > [Actus Equipe Buisson](#)

## Influence du processing de l'APP sur les synapses excitatrices

le 6 décembre 2019

14h00

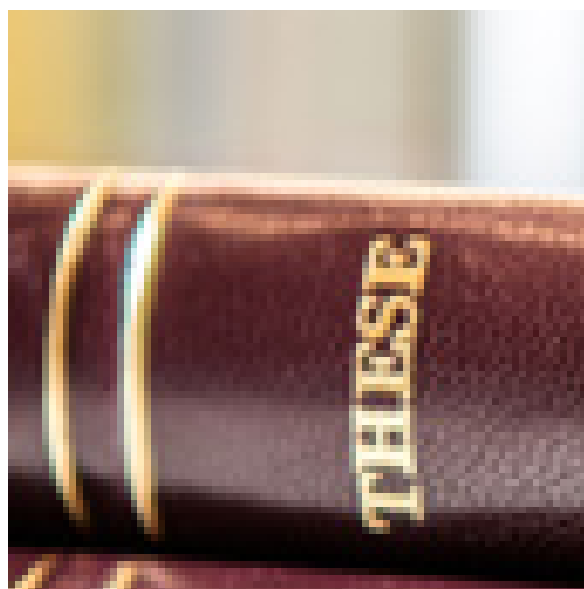
Soutenance de thèse de Rebecca POWELL

Le 6 décembre 2019, Rebecca POWELL soutiendra sa thèse intitulée "Influence du processing de l'APP sur les synapses excitatrices (Synaptotoxicity in Alzheimer's disease: Influence of APP processing on excitatory synapses)".

Cette thèse a été préparée au GIN dans l'Equipe d'Alain BUISSON.

Le jury sera composé de :

Dr Claire Meissirel (*Institut NeuroMyoGène, Lyon*)  
Dr Marc Dhenain (*Institut de Biologie François Jacob, Paris*)  
Dr Montserrat Soler-Lopez (*ESRF, Grenoble*)  
Pr Rémy Sadoul (*IBS, Grenoble*)  
Dr Harold MacGillavry (*Universiteit Utrecht, Netherlands*)  
Pr Alain Buisson (*GIN, Grenoble*)



### Résumé :

La maladie d'Alzheimer (MA) est définie comme une maladie neurodégénérative où des altérations synaptiques mènent à la perte neuronale parallèlement à des défauts de mémoire et d'apprentissage. Il est établi que les dysfonctions synaptiques observées dans la MA sont initiées par les formes oligomériques du peptide  $\beta$ -amyloïde (A $\beta$ ), un dérivé protéolytique de l'Amyloid Precursor Protein (APP). Cependant, le chemin qu'empreinte A $\beta$ , selon son origine intra- ou extracellulaire, afin d'induire ces effets délétères et la façon dont ses effets sont maintenus et se propagent dans le cerveau restent encore à définir.

Dans cette étude, nous avons utilisé plusieurs formes mutées de l'APP qui conduisent à des peptides A $\beta$  avec des signatures moléculaires uniques, tel que : la mutation Swedish (K670M/N671L) (APP<sup>swe</sup>) qui augmentent la sécrétion (extracellulaire) d'A $\beta$ ; la mutation Osaka (E693?) (APP<sup>Posa</sup>) qui cause une accumulation intraneuronale (intracellulaire) d'A $\beta$ ; ainsi que la mutation Icelandic (A673T) (APP<sup>Ice</sup>) qui a été établi comme diminuant la production d'A $\beta$  et protégeant contre la MA. Ces formes mutées d'APP ont été surexprimées dans des cultures de neurones corticaux murins et on permit : i) d'étudier la morphologie et fonction des épines dendritiques, l'élément post-synaptique, par microscopie confocale; ii) de tenter de mieux comprendre comment la pathologie se développe et se propage dans le cerveau et iii) d'identifier un nouveau partenaire d'interaction avec l'A $\beta$  faisant la lumière sur un possible rôle physiologique de ce peptide dans les neurones.

Nous montrons qu'une accumulation pathologique d'A $\beta$ , due à la surexpression d'APP<sup>wt</sup>, APP<sup>swe</sup> et APP<sup>Posa</sup> mais pas APP<sup>Ice</sup>, induit une diminution significative de la densité synaptique particulièrement celle des épines les plus fonctionnelles, dites « mushroom ». Ses épines mushroom restantes présentent également une augmentation significative de leur volume et il semblerait que l'A $\beta$  intracellulaire soit suffisant pour induire ses effets. Ses épines mushroom élargies présentent également une plasticité structurale altérée puisqu'elles n'ont pas augmenté d'avantage de volume à la suite d'une activation synaptique. Il semblerait que ceci soit la résultante d'un défaut de la dynamique activité-dépendante du cytosquelette d'actine dans les épines. Ces altérations de la morphologie, structure et plasticité synaptique serait dû à une interaction, nouvellement identifiée, de l'A $\beta$  avec l'actine et pourrait faire lumière sur un possible rôle physiologique de l'A $\beta$  dans la plasticité synaptique activité-dépendante. De plus, nous montrons que le

clivage amyloïde de l'APP est aussi activité-dépendant et que la séquence du peptide A $\beta$  généré est aussi importante, dans l'induction de la synaptotoxicité, que sa concentration. En effet, car nous montrons que des concentrations pathologiques du peptide A $\beta$  n'engendrent pas de perte ou de gonflement des épines mushroom. Enfin, nous mettons en lumière que l'A $\beta$  sécrété dans le milieu extracellulaire affecte, non seulement le neurone sécrétant lui-même, mais aussi la densité synaptique des neurones sains avoisinant (qui ne surexpriment pas d'APP) d'une manière APP-dépendante, rappelant un mécanisme de propagation du type prion. L'ensemble de ces données démontrent que le clivage protéolytique de l'APP et la production d'A $\beta$  qui en découle est un processus finement accordé, impliqué dans le remodelage de l'actine dans la plasticité synaptique activité-dépendante et ouvre de nouvelles voies pour le développement de stratégies thérapeutiques contre la MA.

#### **Abstract :**

Alzheimer's disease (AD) is defined as a neurodegenerative disorder where synaptic defects lead to neuronal loss and concurrent memory impairments. It is now well-established that synaptic dysfunction in AD is initiated by oligomeric forms of the amyloid- $\beta$  peptide (A $\beta$ ), a proteolytic derivative of Amyloid Precursor Protein (APP). However, the pathway by which A $\beta$  induces its deleterious effects, whether it is due to intra- and/or extracellular A $\beta$  pools, and how these effects are sustained and propagated throughout the brain, are still unclear.

In this study, we used several mutated forms of APP which give rise to A $\beta$  peptides with unique molecular signatures, such as: the Swedish mutation (K670M/N671L) (APP<sup>swe</sup>) which increases secreted (extracellular) A $\beta$ ; the Osaka mutation (E693?) (APP<sup>osa</sup>) which causes intraneuronal (intracellular) accumulation of A $\beta$ ; and the Icelandic mutation (A673T) (APP<sup>ice</sup>) which has been reported to decrease A $\beta$  production and protect against AD. These mutated forms of APP were overexpressed in cultured mouse cortical neurons in order to: i) study the morphology and function of dendritic spines, the post-synaptic element of synapses, by confocal microscopy, ii) get a better insight into pathology development and propagation and iii) identify a novel interacting partner bringing to light the possible physiologic role of A $\beta$  in neurons.

We report that pathological A $\beta$  accumulation, due to APP<sup>wt</sup>, APP<sup>swe</sup> and APP<sup>osa</sup> overexpression but not APP<sup>ice</sup> overexpression induces a significant decrease in spine density especially mushroom spines, accompanied by a significantly increased volume of the remaining mushroom spines, and that intracellular A $\beta$  is sufficient to induce these effects. These enlarged mushroom spines have impaired structural plasticity as they did not increase in volume following synaptic activation seemingly as a result of defective activity-dependent actin dynamics in the spines. This alteration of synaptic morphology, structure and plasticity seems to be due to a newly-identified interaction between actin and A $\beta$ , hinting a possible physiological role for A $\beta$  in activity-dependent synaptic plasticity. We also show that synaptic activity modulates amyloïdogenic APP processing which, in pathological conditions, further exacerbates these synaptic defects. Furthermore, we show that A $\beta$  sequence is as important as A $\beta$  concentration in inducing synaptic alterations since pathological concentrations of A $\beta$  harbouring the Icelandic mutation had no effect on spine density or volume. Lastly, we bring to light that secreted A $\beta$ , not only affects the A $\beta$ -secreting neuron itself, but also affects spine density of nearby neurons in an APP-dependent manner, reminiscent of a prion-like mechanism. Together these results demonstrate that APP processing is a finely tuned equilibrium involved in actin-remodelling during activity-dependent synaptic plasticity and opens a new route for AD therapeutic strategies.

Mise à jour le 25 novembre 2019

---

#### Archives

[Actualités 2018](#)  
[Actualités 2017](#)  
[Actualités 2016](#)  
[Actualités 2015](#)  
[Actualités 2014](#)  
[Actualités 2010-2013](#)