

**UNIVERSITE LILLE – NORD DE FRANCE
UNIVERSITE DROIT ET SANTE DE LILLE 2**

Ecole doctorale Biologie – Santé (ED446)

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE 2

Spécialité : Neurosciences

Présentée par

Elodie MARCINIAK

**Neuroinflammation &
Insulinorésistance : Contribution au
développement physiopathologique de
la maladie d'Alzheimer**

Soutenue publiquement le 14 Décembre 2015 devant le Jury composé de :

M. le Pr. Jean-Pierre BRION	Rapporteur
M. le Pr. Christophe MAGNAN	Rapporteur
M. le Dr. Patrick DUTAR	Examineur
M. le Dr. Stéphane HUNOT	Examineur
Mme le Pr. Anne MUHR-TAILLEUX	Examinatrice
M. le Dr. David BLUM	Président du Jury
Mme le Dr. Sandrine HUMEZ	Directrice de thèse

A tous ceux qui ont cru en moi,

A mes parents,

A Julien,

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les différents membres de mon jury, le **Pr. Jean Pierre Brion**, le **Pr. Christophe Magnan**, le **Dr. Patrick Dutar**, le **Dr. Stéphane Hunot**, le **Pr. Anne Muhr-Tailleux**, le **Dr. David Blum** et le **Dr. Sandrine Humez** pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'accepter de faire partie de mon jury de thèse et d'examiner mon travail. Je remercie en particulier le **Pr. Jean Pierre Brion** et le **Pr. Christophe Magnan** pour avoir accepté de lire avec minutie mon manuscrit de thèse et d'évaluer la qualité du travail effectué durant ces trois années de doctorat.

Je tiens à remercier le **Dr. Luc Buée** pour m'avoir accueilli au sein de son équipe de recherche « Alzheimer & Tauopathies » depuis ma première année de master (voir même un peu avant) et pour l'intérêt, constant et pertinent, qu'il a porté sur mon projet pendant ces années de doctorat.

Mes remerciements les plus sincères sont, sans aucun doute, pour le Dr. **Sandrine Humez** et le Dr. **David Blum** qui m'ont encadrée pendant toutes ces années. Merci de m'avoir partagé toutes vos connaissances tant théoriques, techniques, scientifiques et humaines. La relation entre un doctorant et un tuteur est souvent complexe, je ne cacherai pas qu'il y a eu des hauts et des bas (voire même très bas). Quoiqu'il en soit, le bilan de ces années passées avec vous n'est que positif. Merci à Sandrine de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche et le monde secret et mystérieux de l'électrophysiologie souvent associé à de la magie (n'est-ce pas David). Merci à David, pour m'avoir intégrée à ses différents projets scientifiques et de m'avoir sortie du sous-sol. Evidemment, il n'est pas toujours facile de travailler avec toi. Recevoir pléthores de mails ou de sms, si la réponse par mail n'est pas assez rapide, à toute heure du jour et de la nuit n'est pas toujours souhaité. Il faut juste que tu apprennes que parfois on ne travaille pas certains weekend et que la nuit on dort, si si ! La contrepartie agréable est que tu restes disponible à toute heure du jour et de la nuit, en France où à l'autre bout du monde ! Ta disponibilité, tes remarques pertinentes et ton regard bienveillant m'ont permis de passer cette période de thèse dans les meilleures

conditions qu'il soit. En conclusion, je vous suis très reconnaissante de m'avoir accordé votre confiance sur les différents aspects de cette aventure et d'avoir façonné mon esprit scientifique.

Mes profonds remerciements vont, encore une fois, au **Pr. Patrick Dutar** et **Dr. Stéphane Hunot** pour avoir accepté de faire partie de mon Comité de Suivi de Thèse en échange d'un Welsh par an. Merci pour votre bienveillance et l'intérêt que vous avez portés autant à mon sujet qu'à moi-même. Je vous remercie pour vos conseils précieux et vos remarques pertinentes qui ont ponctué ce doctorat.

Je remercie également **Patrick** et toute son équipe « Neurobiologie du vieillissement normal et pathologique », **Jean-Marie Billard** et **Brigitte Potier**, pour m'avoir accueillie pendant quelques jours au sein de leur laboratoire. Vos gentillesse, vos conseils techniques et vos bonnes humeurs sont mémorables.

Je tiens à remercier chaleureusement, toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à l'élaboration de ce projet : **Antoine Leboucher, Cyril Laurent, Margaux Vileno, Clément Bournonville, Dominique Demeyer, Julie Dumont, Anne Tailleux, Steve Lancel, Kadiombo Bantubungi Blum et Emmanuelle Vallée.**

Mes remerciements vont également à **Charlotte Laloux** et **Emilie Caron**, responsables des plateformes de comportement et des cages métaboliques, d'avoir rendu possible nos expérimentations dans les meilleures conditions.

Merci à **Raphaëlle Caillierez** pour m'avoir partagé ses connaissances dans le domaine de *l'in vivo* et à **Emilie Faivre**, partenaire de sacrifice, pour ses conseils et son aide technique vis-à-vis du comportement animal.

Je tiens à remercier très sincèrement tout le personnel de l'animalerie sans qui ce projet n'aurait pas pu être réalisé : **Delphine Tailleux, Yan Lepage, Julien Devassine, Mélanie Besegher et les autres ...**

Un grand merci également à toutes nos secrétaires, **Céline, Michelle, Nathalie et Sophie**. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité, toujours avec le sourire !

Je remercie également tous les membres du laboratoire qui rendent ou ont rendu notre cadre de travail agréable et sympathique : **Antoine, Cyril, Maxime, Simon, Vanessa, Emilie, Claire, Domi, Coline, Anthony, Alban, Melissa, Manon, Sébastien, Meliza, Raphaëlle, Séverine, Sabiha, Helene, Lucrezia, Roberta et Claudia...** Avec un petit clin d'œil à Claire qui a toujours été partante pour participer et m'aider dans la mise au point de test expérimentaux plus ou moins tordus !

Enfin je tiens à remercier **Julien, ma famille et mes amis** qui m'ont soutenue pendant ces années.

Merci au ministère au comité régional nord pas de calais et au CHRU de Lille d'avoir financé mes trois années de doctorat.

Merci !

RESUME

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée d'un point de vue anatomopathologique par une accumulation extracellulaire de peptides amyloïdes et d'une dégénérescence neurofibrillaire (DNF), résultant de l'agrégation intraneuronale de protéines Tau hyper-et-anormalement phosphorylées. D'autres déterminants sont également associés à la MA dont une neuroinflammation chronique et une insulino-résistance centrale qui contribueraient tous deux au développement des lésions ainsi qu'aux troubles synaptiques et mnésiques associés.

La neuroinflammation observée dans la MA est caractérisée par une activation des cellules gliales, une infiltration lymphocytaire ainsi que par la libération de médiateurs inflammatoires solubles dont les chimiokines. Le CCL3 est une chimiokine hautement dérégulée dans le cerveau des patients de MA. Dans notre laboratoire, nous avons montré que dans un modèle de DNF, le CCL3 était le facteur pro-inflammatoire le plus affecté au niveau hippocampique laissant ouverte l'hypothèse d'un rôle dans les dysfonctions mnésiques associées à la pathologie Tau. Pour aborder cette question, nous avons précisément évalué l'impact du CCL3 sur le fonctionnement synaptique hippocampique et sur les fonctions mnésiques. Nos travaux montrent que l'application de CCL3 sur des tranches d'hippocampe entraîne une diminution des activités basales ainsi que de la potentialisation à long terme (LTP) sans altérer le fonctionnement présynaptique ni la dépression synaptique à long terme (LTD). Par ailleurs, l'élévation intracérébrale de CCL3 par injections intracérébroventriculaires sub-chroniques affecte également la transmission synaptique basale et la LTP ainsi que la mémoire spatiale à court terme et la mémoire à long terme. La réversion de ces altérations par le Maraviroc permet de conclure que l'effet néfaste du CCL3 est dépendant du récepteur CCR5. Ainsi, ces travaux soulignent l'importance de la chimiokine CCL3 dans la physiopathologie de la MA, notamment en lien avec la DNF.

L'insulino-résistance observée dans les cerveaux de patients atteints de la MA est connue pour favoriser le développement des lésions caractéristiques et est suggérée comme participant aux atteintes synaptiques et mnésiques. Cependant, les causes de cette insulino-résistance centrale sont peu connues. Quelques études montrent que les oligomères

d'A β , le diabète de type II ou même la neuroinflammation sont susceptibles de conduire à une insulino-résistance centrale. Néanmoins, à ce jour aucune relation n'a été établie avec la protéine Tau. La seconde partie de ce travail s'est attachée à étudier le rôle de la protéine Tau dans la régulation de la réponse centrale à l'insuline. Diverses expériences réalisées *in vitro* et *in vivo* montrent que la surexpression de la protéine Tau induit une augmentation de la sensibilité neuronale à l'insuline alors que la délétion de Tau aboutit à l'effet inverse. Cette régulation semble être liée à une interaction entre la protéine Tau et PTEN, une phospholipase inhibitrice de la signalisation de l'insuline. L'interaction entre Tau et PTEN réduirait l'activité de cette dernière, favorisant de ce fait l'action de l'insuline au niveau central. Par ailleurs, des données physiologiques indiquent que cette régulation de la signalisation centrale de l'insuline pourrait avoir une répercussion sur la régulation de l'homéostasie énergétique. En ce sens, la délétion de la protéine Tau induit une prise de poids, une hyperinsulinémie et une gluco-intolérance périphérique. Ces données proposent donc une nouvelle fonction de la protéine Tau dans la signalisation neuronale et le métabolisme. Cette perte de fonction dans la MA pourrait expliquer les mécanismes d'insulino-résistance centrale liés à la DNF.

En conclusion, nos données mettent en évidence deux mécanismes liant la pathologie Tau aux atteintes mnésiques, l'un passant par la production de la chimiokine CCL3, l'autre impliquant une résistance neuronale à l'insuline.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by extracellular amyloid deposits and intraneuronal neurofibrillary tangles, made of aggregated and abnormally hyperphosphorylated Tau proteins. Other components are also involved in AD pathophysiology, including chronic neuroinflammation and central insulinoreistance that would contribute both to the development of Alzheimer lesions as well as associated synaptic and memory impairments.

Neuroinflammation observed in AD is characterized by glial cell activation, lymphocyte infiltration, and the release of soluble inflammatory mediators including chemokines. CCL3 is a highly upregulated chemokine in the brain of AD patients. In our lab, we have shown, in a mouse model of Tau pathology, that hippocampal CCL3 was largely upregulated and, thus, we made the assumptions that such increase could play a key-role in the memory dysfunctions associated with Tau pathology. To address to this question, we precisely evaluated the impact of CCL3 upon hippocampal synaptic activity and memory function. Our data show that CCL3 application on hippocampal slices induces a significant decrease of basal synaptic activity and long term potentiation (LTP) impairment without affecting presynaptic activity and long term depression (LTD). Further, intracerebral elevation of CCL3 by sub-chronical intracerebroventricular injections was also found to impact hippocampal basal synaptic activity and LTP but also short term spatial memory and long term memory. Reversion of these alterations by Maraviroc finally suggests that CCL3 deleterious effects are CCR5 dependent. Overall, these studies show the important role of CCL3 towards plasticity and memory as well as in AD physiopathology.

Besides chronic inflammation, insulinoreistance observed in AD brain is suggested to favor the development of amyloid and Tau lesions but also to participate to synaptic impairments underlying memory loss. However, origins of the brain insulinoreistance described in AD are unclear. Previous studies ascribed central insulin-resistance to A β oligomers, type II diabetes or even neuroinflammation. So far, no relationship has been established with Tau protein. The aim of the second part of the present thesis was evaluate the potential role of Tau protein towards the regulation of central insulin sensitivity. Various

experiments performed *in vitro* and *in vivo* show that Tau favors the neuronal response to insulin, whereas Tau deletion favors insulin-resistance. This regulation seems to be related to an interaction between Tau and PTEN, a phospholipase inhibiting insulin signaling, which results in a reduced PTEN activity, itself favoring insulin pathway activation. Regulation of brain insulin signaling is known to modulate energy homeostasis, food intake and weight gain. In line with the idea that Tau protein modulates insulin signaling, we found that Tau deletion induces weight gain, hyperinsulinemia and glucointolerance. Together, these data provide a new function for Tau in the control of neuronal signaling and peripheral metabolism. These data also highlight that the loss of Tau function in AD might explain at last in part the central insulinoreistance described as “type 3 diabetes”.

In conclusion, our data highlight two mechanisms linking Tau pathology and memory deficits, one through the detrimental effect of the chemokine CCL3 and the other involving neuronal insulin resistance.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	I
RESUME	IV
ABSTRACT.....	VI
SOMMAIRE	VIII
Liste des abréviations	XVI
Liste des figures	XIX
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	1
CHAPITRE I : LA FONCTION MNESIQUE	3
A. Définition de la mémoire.....	3
B. Modèles de classification des mémoires : de Théodule Ribot à Larry Squire	3
C. Base anatomique de la mémoire : l'hippocampe.....	8
1. Contribution de la neuropsychologie : rôle de l'hippocampe dans les processus mnésiques	8
2. L'hippocampe : structure clé des processus mnésiques.....	9
a) Description anatomique de l'hippocampe.....	9
b) Organisation fonctionnelle de l'hippocampe	13
Connexions intrahippocampiques : le circuit trisynaptique.....	13
Connexions extrahippocampiques.....	14
D. Les corrélats cellulaires de la mémoire	14
1. La mémoire et l'adaptation des neurones : le phénomène de consolidation de la trace mnésique	14
2. La plasticité synaptique à court terme	16
3. La plasticité synaptique à long terme	19
a) La Potentialisation à Long Terme (LTP)	19
Induction de la LTP NMDA-dépendante	19

Mécanismes de transduction du signal et modification post-synaptiques	20
La LTP dépendante des récepteurs métabotropique au glutamate	23
b) La Dépression à Long Terme (LTD)	24
Induction de la LTD NMDA-dépendante	24
Mécanismes de transduction du signal et modification post-synaptiques	24
La LTD dépendante des récepteurs métabotropiques au glutamate	26
CHAPITRE II : LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	28
A. Historique et découverte de la maladie d'Alzheimer	28
B. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer	29
C. Etiologie de la maladie d'Alzheimer.....	29
D. Les aspects cliniques de la maladie d'Alzheimer.....	30
E. La composante neuropathologique de la maladie d'Alzheimer	31
1. D'un point de vue macroscopique.....	31
2. D'un point de vue microscopique.....	32
a) Les plaques séniles : propagation et composition.....	33
Propagation des plaques séniles.....	33
Composition des plaques séniles : balance entre le clivage amyloïdogénique et non amyloïdogénique du précurseur APP	33
b) De la protéine Tau à la dégénérescence neurofibrillaire.....	35
Du gène MAPT à la protéine Tau.....	35
Les fonctions physiologiques de Tau	36
La phosphorylation : Point de départ de l'agrégation de Tau	37
Propagation de la DNF	39
c) Conséquences sur le fonctionnement synaptique et la mémoire.....	40
Implication de la pathologie amyloïde dans les déficits synaptiques	40
Implication de la pathologie Tau dans les déficits synaptiques	41
Interaction entre Aβ et Tau dans les déficits synaptiques.....	42

PARTIE I : LA NEUROINFLAMMATION ET LES DEFICITS MNESIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : FOCUS SUR LA CHIMIOKINE CCL3..... 45

INTRODUCTION 47

A.	La neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer	47
1.	Définition de la neuroinflammation dans la MA.....	47
2.	Interaction réciproque entre la neuroinflammation, A β et Tau	48
a)	A l'origine de la neuroinflammation.....	48
b)	Le cercle vicieux de la neuroinflammation.....	49
3.	Le rôle controversé de la neuroinflammation dans la MA.....	51
B.	La neuroinflammation, la synapse et la mémoire.....	53
1.	Rôle des cytokines pro-inflammatoires	53
a)	L'IL1 β	53
b)	L'IL6.....	56
c)	Le TNF α	57
2.	Rôle des chimiokines.....	58
a)	Classification des chimiokines.....	58
b)	Rôle des chimiokines dans le système nerveux central	59
c)	Les chimiokines et l'hippocampe	60
C.	Le CCL3 & la maladie d'Alzheimer	61

OBJECTIFS 63

MATERIELS ET METHODES..... 65

A.	Les animaux	65
B.	Préparation des coupes d'hippocampe	65
C.	Enregistrements électrophysiologiques.....	65
1.	La transmission synaptique basale.....	65
2.	Les potentiels de champ NMDA	67
3.	Le « Paired Pulse Facilitation » (PPF)	67

4.	La plasticité synaptique (LTP et LTD)	68
D.	Procédures chirurgicale et injection intracérébroventriculaires	68
E.	Comportement	69
1.	Test du labyrinthe en Y	69
2.	Test d'évitement passif	70
F.	Elisa CCL3	71
G.	Drogues	71
H.	Statistiques	71
RESULTATS		72
A.	Caractérisation des effets du CCL3 sur la transmission synaptique basale de l'hippocampe	72
1.	Détermination de la concentration de CCL3 à appliquer pour induire une modification des activités synaptiques	72
2.	Implication des activités GABAergiques dans la dépression synaptique induite par le CCL3	73
3.	Réversibilité de la dépression synaptique induite par le CCL3	75
4.	Impact du CCL3 sur l'activité des récepteurs NMDA	76
B.	Effet du CCL3 sur la plasticité à court terme de l'hippocampe	77
C.	Effet du CCL3 sur la plasticité synaptique à long terme de l'hippocampe	78
D.	Effet d'une élévation cérébrale sub-chronique de CCL3 sur les activités synaptiques hippocampiques	81
E.	Effet d'une élévation cérébrale sub-chronique de CCL3 sur la capacité mnésique de la souris	82
1.	Impact du CCL3 sur la mémoire spatiale à court terme	82
2.	Impact du CCL3 sur la mémoire à long terme conditionnée	84
DISCUSSION		86

QUELS SONT LES EFFETS DU CCL3 SUR LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE
BASALE ET LES PROCESSUS DE PLASTICITE A LONG TERME DE L'HIPPOCAMPE
? 86

LE CCL3 A-T-IL UN IMPACT SUR LA FONCTION MNESIQUE ? 88

COMMENT LE CCL3 PEUT-IL IMPACTER SUR LA FONCTION SYNAPTIQUE
ET MNESIQUE ?..... 89

**PARTIE 2 : L'INSULINORESISTANCE CENTRALE ET LA MALADIE
D'ALZHEIMER : QUEL ROLE POUR LA PROTEINE TAU ?..... 93**

INTRODUCTION 95

A. L'insuline : De la périphérie au système nerveux central 95

1. Structure et sécrétion de l'insuline 95

2. Passage de l'insuline dans le système nerveux central..... 96

3. Le récepteur à l'insuline 98

a) Structure du récepteur à l'insuline 98

b) Voies de signalisation associées à l'insuline 99

c) Le recyclage des récepteurs à l'insuline 101

B. L'insuline : Un peptide aux multiples fonctions 102

1. Rôle de l'insuline en périphérie : l'hormone hypoglycémiante102

2. Rôle de l'insuline dans le système nerveux central.....103

a) L'insuline : Un facteur anorexigène..... 104

b) L'insuline et la fonction de reproduction..... 106

c) L'insuline : Un facteur promnésiant 106

C. La maladie d'Alzheimer : Diabète de type III..... 109

1. La maladie d'Alzheimer : Une insulino-résistance centrale.....109

2. La pathologie amyloïde et l'insuline au niveau centrale.....110

a) Insuline : Un facteur anti-amyloïdogénique 110

b) Régulation de la signalisation de l'insuline par la pathologie amyloïde... 112

3. La pathologie Tau et l'insuline au niveau central.....114

OBJECTIFS	115
MATERIELS ET METHODES.....	117
A. Le tissu humain cérébral	117
B. Les animaux	117
1. La lignée murine THY-Tau22	117
2. La lignée murine KO Tau.....	118
C. Enregistrements électrophysiologiques.....	118
D. Procédures chirurgicales et injections intracérébroventriculaires	118
E. La culture cellulaire.....	119
1. Les cellules N1E115	119
2. Traitements pharmacologiques	120
F. Traitement pharmacologique des tranches d'hippocampe	121
G. Extractions protéiques	121
H. Western Blot.....	121
I. Immunoprécipitations.....	124
J. Dosage de l'activité de PTEN	124
K. Etudes métaboliques.....	125
1. Mesures de la glycémie	125
2. Test de tolérance au glucose (IPGTT) et à l'insuline (ITT)	125
3. Dosages de leptine et d'insuline.....	125
4. Suivi de la prise alimentaire et de l'activité ambulatoire	126
L. Statistiques	126
RESULTATS	127
A. Evaluation de la sensibilité à l'insuline dans le modèle THY-Tau22	127
B. Lien entre la surexpression de Tau et la sensibilité à l'insuline.....	131
C. Régulation de la signalisation à l'insuline par la protéine Tau	136

D. Conséquences de la régulation de la sensibilité centrale à l'insuline par la protéine Tau sur le métabolisme périphérique	140
DISCUSSION	146
ETUDE DE LA SENSIBILITE A L'INSULINE EN FONCTION DE L'EXPRESSION DE LA PROTEINE TAU.....	146
COMMENT LA PROTEINE TAU REGULE-T-ELLE LA SIGNALISATION CENTRALE A L'INSULINE ?	148
QUELLES PEUVENT-ÊTRE LES CONSEQUENCES AU NIVEAU CENTRAL DE CETTE REGULATION DE L'ACTIVITE DE PTEN PAR LA PROTEINE TAU ?	150
CONSEQUENCES SUR LE DEVELOPPEMENT DE LA MA.....	150
CONSEQUENCES SUR LES PROCESSUS DE PLASTICITE SYNAPTIQUE ET MNESIQUE	152
LA REGULATION DE LA SENSIBILITE CENTRALE A L'INSULINE PAR TAU PEUT-ELLE AVOIR DES REPERCUSSIONS SUR LE METABOLISME PERIPHERIQUE ?.....	154
CONCLUSION GENERALE	160
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	166
ANNEXES	217
CURRICULUM VITAE.....	218
PUBLICATION PRINCIPALE.....	221
PUBLICATIONS ANNEXES	235

LISTE DES ABBREVIATIONS

aCSF :	<i>Artificial cerebro spinal fluid</i>
ADPD :	1-amino-1,3-dicarboxycyclopentane
AgRP :	<i>Agouti related peptide</i>
ALH :	Aire latérale hypothalamique
AMPA :	Acide α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionique
AMPc :	Adénosine monophosphate cyclique
AP2 :	<i>Adipocyte protein 2</i>
APP :	Précurseur du peptide amyloïde
APV :	D-2-amino-5-phosphonovalerate
ATP :	Adénosine triphosphate
Aβ :	peptide amyloïde β
BHE :	Barrière hématoencéphalique
CA1-2-3 :	Cornes d'Amon 1-2-3
CamKII :	<i>Calcium/calmoduline-dépendent kinase II</i>
Cdk5 :	<i>Cyclin-dependent kinase 5</i>
CKII :	<i>Casein kinase II</i>
DG :	Gyrus denté
DHPG :	(R,S)-3.5-dihydroxyphenylglycine
DNF :	Dégénérescence neurofibrillaire
ERK :	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
fEPSP :	Potentiels post-synaptique excitateurs
FNR :	Fraction non retenue
FR :	Fraction retenue
FSH :	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
FTDP17 :	Démence frontotemporale avec syndrome parkinsonien lié au chromosome 17
GABA :	Acide-alpha-amino-butyrique
GnRH :	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
GRIP1 :	<i>Glutamate receptor-interacting protein 1</i>
GSK3β :	<i>Glycogen synthase kinase 3- β</i>
HFS :	Stimulation à haute fréquence

HPC :	Hippocalcine
icv :	intracérébroventriculaire
IDE :	<i>Insulin-degrading enzyme</i>
IL1β :	Interleukine 1 β
IL6 :	Interleukine 6
IR :	Récepteur à l'insuline
IRS :	<i>Insulin receptor substrate</i>
KO :	<i>Knock-out</i>
LFS :	Stimulation à basse fréquence
LH :	<i>Luteinizing hormone</i>
LPS :	Lipopolysaccharide
LRP2 :	<i>Low density lipoprotein receptor related protein 2</i>
LTD :	Dépression à long terme
LTP :	Potentialisation à long terme
MA :	Maladie d'Alzheimer
MAP :	<i>Microtubule-Associated Protein</i>
MAPK :	<i>Mitogen activated protein kinase</i>
MGlur :	Récepteurs métabotropiques, couplés à des protéines G
NBQX :	2,3-dioxo-6-nitro-1, 2, 3, 4-tetrahydrobenzoquinoxaline-7-sulfonamide
NMDA :	N-méthyl-D-aspartate
NPV :	Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
NPY :	Neuropeptide Y
NSF :	<i>N-ethylmaleimide-sensitive factor</i>
PBS :	<i>Phosphate buffer saline</i>
PDK1 :	<i>Phosphatidylinositol 3-dépendant kinase 1</i>
PHF :	<i>Paired Helical Filaments</i>
PI3K :	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PICK1 :	Protéine d'interaction avec la kinase C1
PIP2 :	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate
PIP3 :	Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate
PKA :	Protéine kinase A
PKC :	Protéine kinase C
POMC :	Proopiomélanocortine
PP1 :	Protéine phosphatase 1

PP2B : Protéine phosphatase 2B
PPF : *Paired pulse facilitation*
PPT : Potentialisation post-tétanique
PTEN : *Phosphatase and tensin homologue*
RAGE : *Receptor for advanced glycation end products*
SH2 : *Src Homology 2*
SHIP : *SH2-containing inositol phosphatase*
SNC : Système nerveux central
STP : *Short-term-plasticity*
Tau : *Tubulin Associated Unit*
TLR4 : Récepteur Toll-like de type 4
TNF α : *Tumor necrosis factor α*
WT : *Wild type*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Modèle modal d'Atkinson et Shiffrin.	4
Figure 2 : Modèle de la mémoire de travail de Baddeley.	5
Figure 3 : Modèle dichotomique des systèmes de mémoire de Larry Squire.	6
Figure 4 : Modèle de traitement parallèle des systèmes mémoire de White et McDonald.	7
Figure 5 : Position de l'hippocampe dans un cerveau de rongeur et d'Homme.	9
Figure 6 : Connexions anatomiques et les principales fonctions de l'hippocampe.	10
Figure 7 : Dessin d'un hippocampe de Camillo Golgi.	11
Figure 8 : Dessin représentant l'anatomie de l'hippocampe ainsi que la structure d'un neurone pyramidale des CA1.	12
Figure 9 : Boucle trisynaptique hippocampique.	13
Figure 10 : Mécanismes de plasticité synaptique à court terme.	18
Figure 11 : Mécanismes cellulaires de la potentialisation à long terme.	22
Figure 12 : Mécanismes cellulaires de la dépression à long terme.	25
Figure 13 : La dégénérescence neurofibrillaire vue par Alois Alzheimer en 1907.	29
Figure 14 : Représentation schématique d'une coupe transversale de cerveau sain (gauche) et à un stade avancé de la MA (droite).	31
Figure 15 : Lésions histopathologiques de la Maladie d'Alzheimer.	32
Figure 16 : Les cinq phases de développement de la pathologie amyloïde décrites par Braak & Braak.	33
Figure 17 : Voies non-amyloïdogénique et amyloïdogénique de la protéolyse de l'APP.	34
Figure 18 : Du gène MAPT aux protéines Tau.	36
Figure 19 : Formation de la dégénérescence neurofibrillaire par hyperphosphorylation de la protéine Tau.	38
Figure 20 : Evolution stéréotypée de la pathologie Tau.	39
Figure 21 : Le cercle vicieux et le rôle controversé de la neuroinflammation.	50
Figure 22 : Classification des chimiokines et de leurs récepteurs.	58
Figure 23 : La transmission synaptique basale.	66
Figure 24 : Schéma explicatif du « Paired Pulse Facilitation ».	67
Figure 25 : Coordonnées stéréotaxique du site d'implantation des canules bilatérales.	69
Figure 26 : Effet dose du CCL3 sur la transmission synaptique basale de l'hippocampe.	72
Figure 27 : Effet du CCL3 à 50 ng/mL sur la transmission synaptique basale de l'hippocampe en présence ou non de Bicuculline.	74
Figure 28 : L'effet du CCL3 sur la transmission synaptique basale peut être aboli par un antagoniste aux récepteurs CCR1-CCR5, le BX513.	75
Figure 29 : Effet du CCL3 sur les potentiels de champ NMDA.	76
Figure 30 : Evaluation de l'impact du CCL3 sur la plasticité synaptique à court terme.	77

<i>Figure 31 : Effet du CCL3 sur la dépression synaptique à long terme</i>	<i>78</i>
<i>Figure 32 : Effet du CCL3 sur la potentialisation à long terme</i>	<i>79</i>
<i>Figure 33 : Réversion des altérations de la LTP par le BX513 et le Maraviroc.....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 34 : Effets des injections sub-chroniques de CCL3 en icv sur la transmission synaptique basale et la LTP de l'hippocampe.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 35 : Impact d'une élévation cérébrale de CCL3 sur la mémoire spatiale à court terme</i>	<i>83</i>
<i>Figure 36 : Impact d'une élévation cérébrale de CCL3 sur la mémoire à long terme</i>	<i>84</i>
<i>Figure 37 : Structure de l'insuline et de ses précurseurs.....</i>	<i>95</i>
<i>Figure 38 : Mécanismes d'entrée de l'insuline dans le système nerveux central</i>	<i>97</i>
<i>Figure 39 : Schéma du récepteur à l'insuline.....</i>	<i>99</i>
<i>Figure 40 : Voie de signalisation induite par la fixation de l'insuline sur son récepteur.....</i>	<i>100</i>
<i>Figure 41 : Cycle de recyclage du récepteur à l'insuline.....</i>	<i>101</i>
<i>Figure 42 : Régulation des taux de glucose circulant par l'insuline.....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 43 : Distribution de l'insuline dans le cerveau du rat adulte</i>	<i>103</i>
<i>Figure 44 : Régulation de la prise alimentaire par l'insuline</i>	<i>104</i>
<i>Figure 45 : L'insuline et la régulation des activités synaptiques et mnésiques</i>	<i>108</i>
<i>Figure 46 : La pathologie amyloïde et la signalisation centrale à l'insuline.....</i>	<i>112</i>
<i>Figure 47 : Caractérisation de l'activation d'Akt au niveau hippocampique suite à une injection icv d'insuline</i>	<i>119</i>
<i>Figure 48 : Caractérisation du profil de Tau dans les N1E115 transfectées</i>	<i>120</i>
<i>Figure 49 : Liste des anticorps utilisés</i>	<i>123</i>
<i>Figure 50 : Dépression synaptique induite par l'insuline chez la souris THY-Tau22</i>	<i>127</i>
<i>Figure 51 : Caractérisation de l'activation d'Akt par l'insuline au niveau hippocampique</i>	<i>128</i>
<i>Figure 52 : Effet de l'insuline sur l'activation d'Akt ex vivo chez les souris THY-Tau22.....</i>	<i>129</i>
<i>Figure 53 : Signalisation basale de l'insuline au niveau de l'hippocampe des souris THY-Tau22.....</i>	<i>130</i>
<i>Figure 54 : Profil de la protéine Tau dans l'hippocampe des souris THY-Tau22.....</i>	<i>131</i>
<i>Figure 55 : Effet de l'insuline sur l'activation d'Akt dans les cellules N1E115 surexprimant la protéine Tau humaine</i>	<i>132</i>
<i>Figure 56 : Effet de l'insuline sur l'activation d'Akt au niveau de l'hippocampe</i>	<i>133</i>
<i>Figure 57 : Signalisation basale de l'insuline au niveau de l'hippocampe des souris KO Tau.....</i>	<i>134</i>
<i>Figure 58 : Effet de l'insuline sur l'activation d'Akt au niveau de l'hippocampe</i>	<i>135</i>
<i>Figure 59 : Immunoprécipitation de Tau et de PTEN dans les cellules N1E115 surexprimant la protéine Tau ...</i>	<i>136</i>
<i>Figure 60 : Immunoprécipitation de Tau et de PTEN dans l'hippocampe de souris</i>	<i>137</i>
<i>Figure 61 : Etude de l'activité de PTEN in vitro</i>	<i>138</i>
<i>Figure 62 : Effet de l'insuline sur l'activation d'Akt au niveau de l'hypothalamus.....</i>	<i>140</i>
<i>Figure 63 : Caractérisation métabolique des souris KO Tau de 10 mois</i>	<i>142</i>
<i>Figure 64 : Caractérisation métabolique des souris THY-Tau22 de 10 mois</i>	<i>143</i>
<i>Figure 65 : Profil de la protéine Tau dans l'hypothalamus de la souris THY-Tau22</i>	<i>144</i>
<i>Figure 66 : Implication de la protéine Tau dans la signalisation centrale à l'insuline</i>	<i>149</i>

Figure 67 : Implication de PTEN dans la régulation de la phosphorylation de Tau 151
Figure 68 : Corrélation entre la présence de marqueurs métaboliques et les haplotypes H1 du gène MAPT..... 157

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LA FONCTION MNESIQUE

A. DEFINITION DE LA MEMOIRE

La mémoire est un processus biologique et psychique complexe défini de manière générale par l'aptitude à conserver et restituer des informations préalablement rencontrées. Cette activité biologique comprend trois phases : l'*encodage*, aussi appelé apprentissage, qui correspond à l'acquisition et à la transformation de l'information en trace mnésique, la *consolidation*, qui va permettre le stockage des informations et enfin le *rappel* qui n'est autre que la capacité à restituer les informations à tout moment.

B. MODELES DE CLASSIFICATION DES MEMOIRES : DE THEODULE RIBOT A LARRY SQUIRE

Dans la littérature, les auteurs ne parlent pas d'une mémoire unique mais de différents systèmes mémoires. En effet, les différentes catégories de mémoire peuvent se classer selon le registre sensoriel (visuel, auditif), le décours temporel (mémoire à court terme ou long terme) ou encore le format des traces mnésiques (déclaratives ou procédurales).

A la fin du 19^{ème} siècle, Théodule Ribot montre qu'il existe une réorganisation au cours du temps du souvenir, qui peut disparaître ou perdurer (Ribot 1888). En 1890, William James, souvent présenté comme le fondateur de la psychologie en Amérique, fut l'un des premiers à proposer une classification de la mémoire en fonction de la durée de rétention de l'information (Williamson 1890). Ainsi, il définit une mémoire primaire, à ce jour appelée mémoire à court terme, qui comprend les événements conscients proches du présent, et une mémoire secondaire, aujourd'hui appelée mémoire à long terme, qui comprend les souvenirs du passé. La mémoire à court terme a une capacité de stockage limitée et permet de conserver les informations de façon temporaire, durant quelques secondes. Par exemple, c'est le cas d'un numéro de téléphone que l'on retient le temps de le composer, ou des résultats intermédiaires d'un calcul mental, qui seront ensuite oubliés. Si l'on demande à un sujet de retenir une suite de mots et de les restituer à l'envers dans un bref délai, alors l'information sera manipulée mentalement, on parle alors de mémoire de travail, sous-catégorie de la mémoire à court terme. Si les informations sont répétées, l'apprentissage sera consolidé et les

informations seront accessibles de façon permanente, alors il s'agira d'une mémoire à long terme (Lechner et al. 1999).

Lors de la deuxième partie du 20^{ème} siècle, la classification des mémoires fut améliorée tout d'abord par Atkinson et Shiffrin, en 1968, avec la proposition d'un modèle modal permettant de diviser les mémoires en trois composantes (Figure 1). La première composante est la mémoire sensorielle qui permet de retenir une grande quantité d'informations sensorielles provenant du monde extérieur pendant un temps extrêmement court, de l'ordre de quelques millisecondes. Ces informations sont ensuite transférées à la seconde composante, la mémoire à court terme, qui est une mémoire limitée où les données seront conservées sous forme verbale pendant quelques secondes. Enfin, les informations stockées en mémoire à court terme pourront être transférées à la troisième composante, la mémoire à long terme sous forme sémantique. Cette dernière est sans limite de temps et d'espace. Le transfert en mémoire à long terme ne dépend que de sa durée de stockage en mémoire à court terme et de la répétition mentale des informations. (Atkinson & Shiffrin 1971)

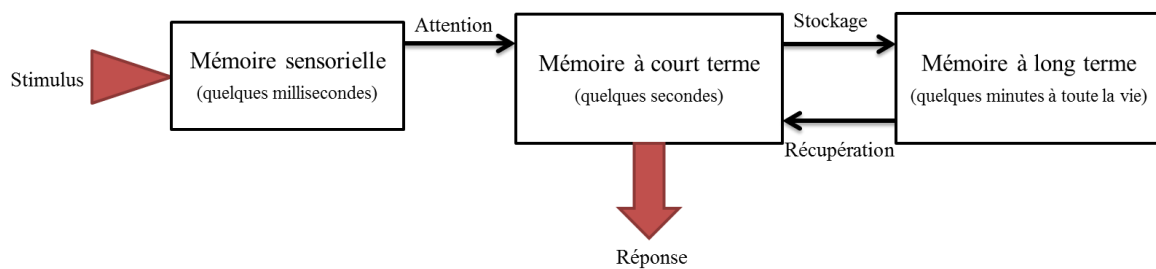


Figure 1 : Modèle modal d'Atkinson et Shiffrin.

Cette classification divise la mémoire en trois sous-systèmes : le domaine sensoriel, qui retient une grande quantité d'informations sous forme sensorielle pendant un temps extrêmement court ; la mémoire à court terme, qui contient un nombre limité d'informations, généralement stockées sous forme verbale pendant quelques secondes ; enfin, la mémoire à long terme, qui stocke les informations de façon illimitée sous forme sémantique (d'après Atkinson & Shiffrin, 1971)

Deux années après la proposition du modèle modal d'Atkinson et Shiffrin, l'étude du patient K.F. montre la faiblesse de ce modèle. En effet, ce dernier avait une mémoire à long terme préservée alors que sa mémoire à court terme était déficiente, mettant en cause le traitement séquentiel des informations proposé par Atkinson et Shiffrin (Shallice & Warrington 1970).

A la fin du 20^{ème} siècle, en 1974, Baddeley et Hitch définissent plus précisément un modèle de mémoire de travail afin de rendre compte des propriétés dynamiques de la mémoire à court terme, modèle qui sera amélioré quelques années plus tard (Baddeley 2000, 2010 pour revue). Ce modèle de mémoire de travail comprend un centre administrateur et trois sous-systèmes : la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et le « *buffer* » épisodique (Figure 2). La boucle phonologique et le calepin visuo-spatial vont permettre respectivement la manipulation des informations verbales et visuelles, alors que le « *buffer* » épisodique permet le passage des informations de la mémoire de travail à la mémoire à long terme et inversement, laissant ainsi accessible à la mémoire de travail toutes les informations qui peuvent encore être modifiées (Baddeley 1988).

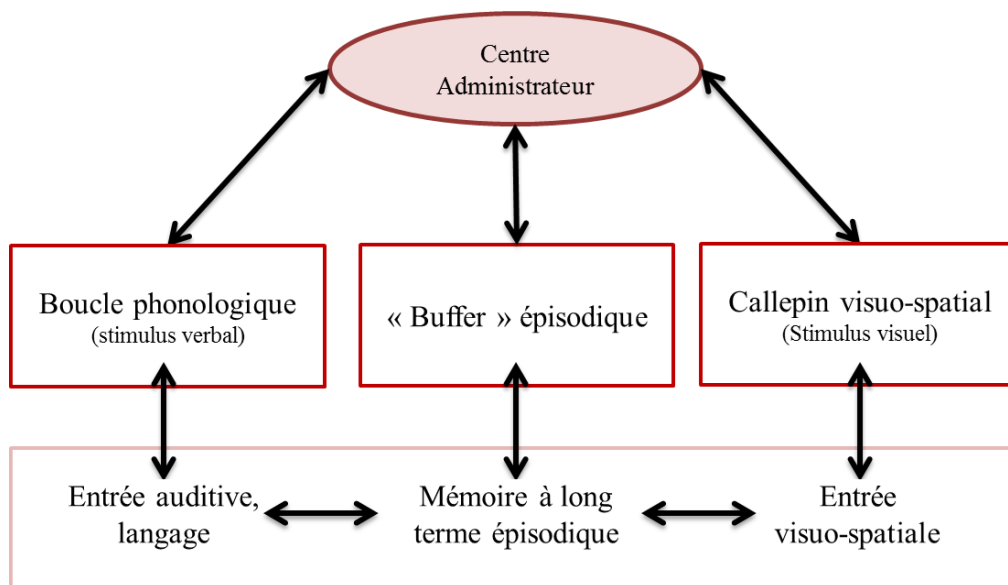


Figure 2 : Modèle de la mémoire de travail de Baddeley.

Le « buffer » épisodique permet un stockage temporaire des informations. Il constitue une interface entre les boucles phonologiques et/ou visuo-spatiales et la mémoire à long terme. Ce système permet un maintien temporaire d'informations mais aussi leur manipulation lors d'activités cognitives diverses (d'après Baddeley 2000)

A cette même période, Larry Squire (Squire & Zola-Morgan, 1991) propose un modèle dichotomique des différentes mémoires en se basant davantage sur les mémoires à long terme (Figure 3). Même s'il ne fait pas l'unanimité et si de nouvelles classifications sont toujours proposées (Henke 2010), son modèle, actualisé en 2004 (Squire 2004) reste largement utilisé comme référence en Neurosciences. Il fonde ses travaux sur l'idée qu'une tâche mentale X est associée à une structure cérébrale Y (ou à un réseau de plusieurs structures). L'ensemble XY

formant ainsi un système de mémoire. Il divise la mémoire à long terme en deux sous-groupes : la mémoire déclarative (explicite) à opposer à la mémoire non déclarative (implicite) (Figure 3) (Cohen & Squire 1980).

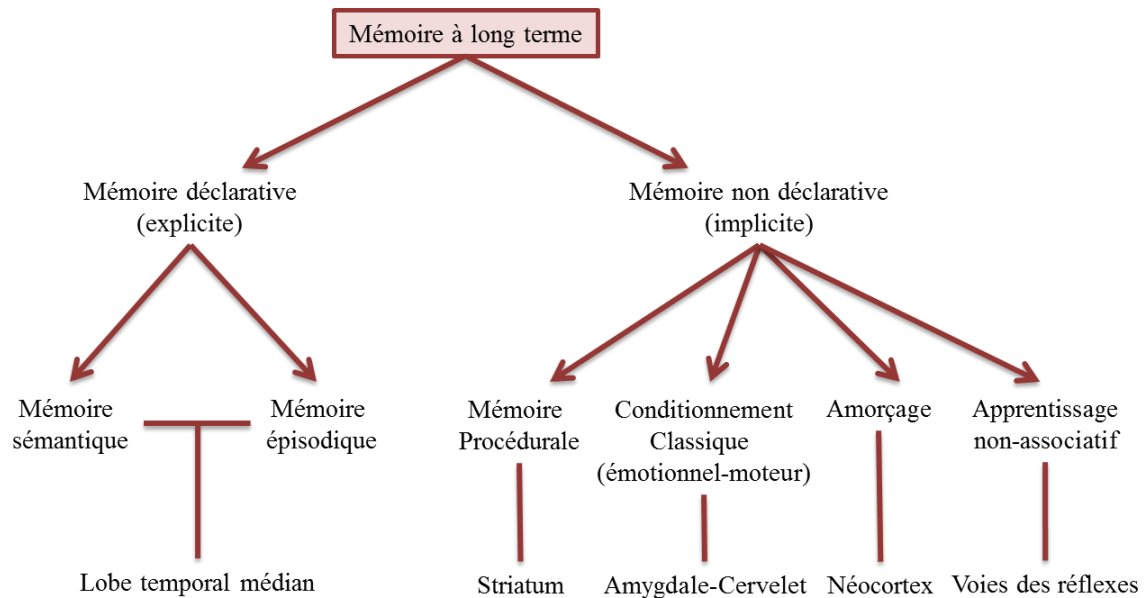


Figure 3 : Modèle dichotomique des systèmes de mémoire de Larry Squire.

Classification de la mémoire à long terme en sous-systèmes dépendant du type de l'information encodée et la structure cérébrale associée (adaptée de Squire 2004)

La mémoire déclarative est une mémoire dite explicite faisant appel à la conscience et dépendant de l'intégrité du lobe temporal médian. Cette mémoire déclarative permet la récupération des événements personnels ou non, regroupés respectivement dans la mémoire épisodique (autobiographique, par exemple, « j'ai obtenu mon BAC en 2005 ») et mémoire sémantique (mémoire des faits publics ou connaissances générales ; par exemple : « Charlie Hebdo a été victime d'un attentat le 11 janvier 2015 » ou « la souris est un rongeur »), distinction proposée par Endel Tulving après l'étude du patient K.C. (Tulving et al. 1988). La mémoire non déclarative, quant à elle, regroupe des apprentissages inconscients faisant appel à des opérations mentales ayant comme seul point commun de ne pas dépendre de l'hippocampe. Cependant, l'équipe d'Henke affirmera, quelques années plus tard, que la mémoire consciente et inconsciente sont en interaction grâce à l'hippocampe (Züst et al. 2015). La particularité de la mémoire inconsciente est de ne nécessiter d'aucun rappel

conscient. Il s'agit d'une mémoire dite « réflexe ». Parmi ces mémoires implicites, la mémoire procédurale concerne la mémoire des aptitudes et habitudes motrices (par exemple « faire du vélo ») et dépend essentiellement du striatum (Squire 1987); la mémoire non-associative est une mémoire réflexe ; la mémoire associative concerne la mémoire d'une relation entre le stimulus et sa conséquence grâce à l'activation de l'amygdale (expérience de Pavlov, 1890) ; et la mémoire d'amorçage correspond à la faculté de se rappeler de quelque chose grâce à un indice, par exemple la première lettre d'un mot, en faisant intervenir le néocortex.

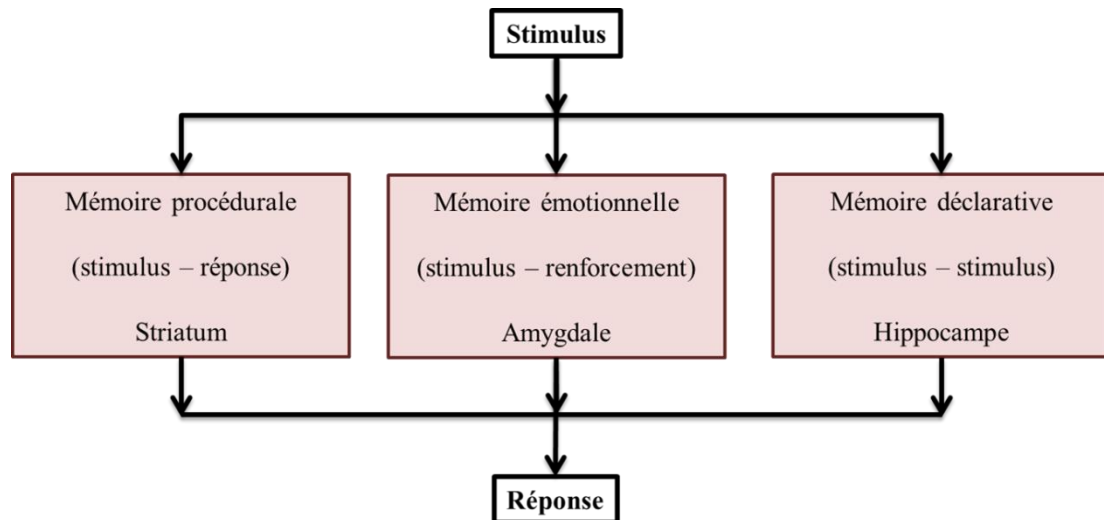


Figure 4 : Modèle de traitement parallèle des systèmes mémoire de White et McDonald.

Le striatum gère les associations simples de type stimulus-réponse, l'amygdale encode les relations stimulus-renforcement et l'hippocampe permet l'encodage des relations stimulus-stimulus (d'après White & McDonald 2002)

Avec son modèle, Squire ne rend pas compte des interactions possibles entre les différentes mémoires (Squire 1998). C'est White et McDonald, qui utiliseront les connaissances neuroanatomiques entre les différentes structures cérébrales participant aux différents systèmes mémoire pour mettre en avant leur théorie appelée « *Multiple Parallel Memory Systems* » (Figure 4) (White & McDonald, 2002 ; McDonald, Devan, & Hong, 2004). Ils basent leur modèle sur une activation de trois systèmes : l'un striatal, l'autre amygdalien et le dernier hippocampique pour permettre un encodage des informations optimal en mettant en jeu, respectivement et simultanément, la mémoire procédurale, émotionnelle et déclarative.

C. BASE ANATOMIQUE DE LA MEMOIRE : L'HIPPOCAMPE

1. Contribution de la neuropsychologie : rôle de l'hippocampe dans les processus mnésiques

Ce sont les études neuropsychologiques de patients amnésiques qui ont contribué significativement à l'élaboration de plusieurs modèles d'organisation des différentes mémoires mais aussi à la compréhension des structures cérébrales impliquées dans cette fonction mnésique. Parmi ces études, c'est sans aucun doute l'examen neuropsychologique du patient Henry Molaison, mieux connu sous le nom du patient H.M. qui a le plus participé à l'avancée de la compréhension sur les phénomènes mnésiques (Scoville & Milner 2000). Ce patient, dans le but de soigner son épilepsie pharmacorésistante sévère a subi, par le neurochirurgien William Scoville, une ablation bilatérale des lobes temporaux médians, avec une hippocampectomie totale. L'analyse psychologique de H.M. par la psychologue Brenda Milner a montré que, suite à cette chirurgie, H.M. manifestait une incapacité à former de nouveaux souvenirs (amnésie antérograde), alors qu'il pouvait retenir des informations sur quelques secondes. Ainsi en dépit d'une mémoire à court terme normale, il ne pouvait plus convertir la trace mnésique temporaire en un souvenir durable (mémoire à long terme). Bien qu'ayant également perdu sa capacité à se souvenir d'évènements récents, ses souvenirs très anciens, quant à eux, sont restés indemnes avec une amnésie rétrograde notable d'environ 4 ans précédant l'intervention. Il était également capable d'apprendre à réaliser de nouvelles tâches motrices grâce à ses aptitudes visuo-motrices sans en avoir pour autant le souvenir de les avoir apprises.

Cette étude de cas a mis en avant quatre notions importantes quant à l'organisation de la mémoire chez l'Homme. Premièrement, la capacité d'acquérir de nouvelles informations sous forme de souvenir est une fonction cérébrale à part entière. Deuxièmement, le lobe temporal n'intervient pas dans les phénomènes de mémoire à court terme ou de rappels d'évènements anciens mais est, par contre, indispensable à la formation de nouveaux souvenirs à long terme. L'hippocampe aurait alors un rôle transitoire dans les phénomènes mnésiques et serait notamment utile lors de l'encodage et de la consolidation de la trace mnésique. Troisièmement, cette région cérébrale n'est pas le lieu de stockage des souvenirs étant donné que le patient H.M. avait accès à ces souvenirs d'enfance. Enfin, l'intégrité de cette structure cérébrale, est nécessaire pour une mémoire consciente de faits vécus (mémoire déclarative,

explicite), mais pas pour les apprentissages moteurs inconscients ; ce qui renforce l'idée qu'il existe différentes catégories de mémoire dépendantes de différentes structures cérébrales.

Le cas du patient H.M. a permis de mettre en avant le rôle du lobe temporal médian dans les phénomènes de mémoire explicite à long terme. Des approches lésionnelles menées sur des modèles animaux ont permis de confirmer le rôle central de l'hippocampe dans ces processus mnésiques (Zola-Morgan et al. 1992; Squire 1992; Moser et al. 1995).

2. L'hippocampe : structure clé des processus mnésiques

a) Description anatomique de l'hippocampe

L'hippocampe, de par son implication dans les phénomènes mnésiques, est devenu la structure cérébrale la plus étudiée. Localisé au niveau du lobe temporal médian, il appartient plus précisément à la formation hippocampique, qui comprend non seulement l'hippocampe mais aussi les structures para-hippocampiques, à savoir le cortex entorhinal et le subiculum qui permettent respectivement l'entrée et la sortie des informations nerveuses dans l'hippocampe (Figure 5) (Amaral & Witter 1995).

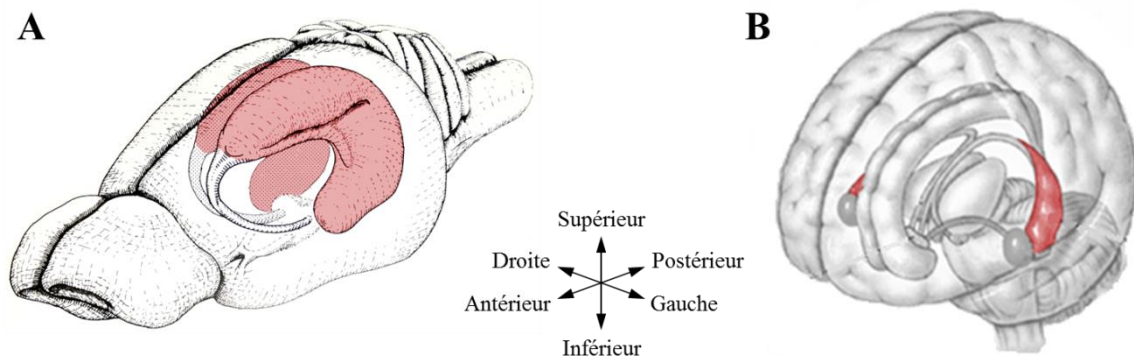


Figure 5 : Position de l'hippocampe dans un cerveau de rongeur et d'Homme.

A.B. Position et proportion de l'hippocampe respectivement chez le rongeur et chez l'Homme. D'après (Amaral & Witter 1995).

L'hippocampe, de par sa localisation, est situé à la croisée des structures néocorticales et diencephaliques, lui conférant une position stratégique dans l'intégration des informations. En effet, en coupe sagittale, il peut être divisé en deux régions que l'on nomme l'hippocampe

dorsal et ventral, respectivement en extrémité rostrale et caudale et, appelé hippocampe antérieur et postérieur chez le primate et l'Homme. L'hippocampe dorsal est bordé par le septum, le cortex entorhinal, le thalamus ou encore le cortex occipital alors que l'hippocampe ventral est d'avantage à proximité des ventricules latéraux, du cortex temporal et se termine en contact de l'amygdale à proximité du cortex piriforme (Figure 6).

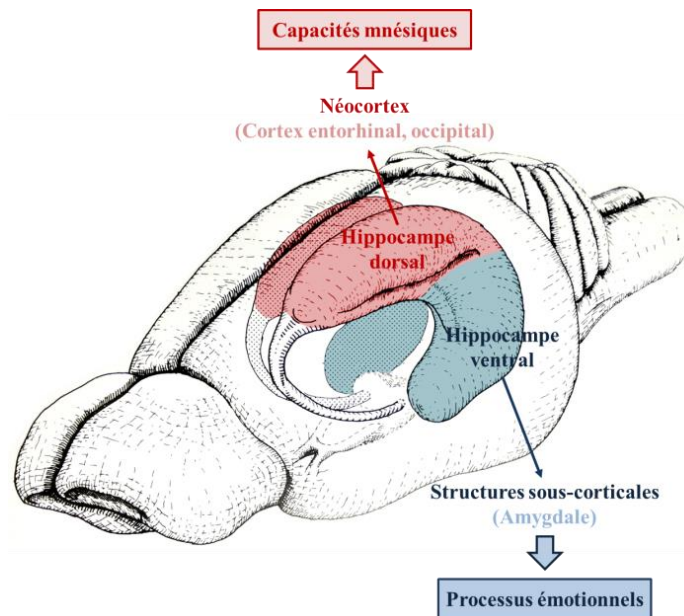


Figure 6 : Connexions anatomiques et les principales fonctions de l'hippocampe.

De par ces différences au niveau des connectivités fonctionnelles avec différentes structures cérébrales, l'hippocampe peut contrôler différents aspects de la mémoire. Des études associant des lésions différentielles des zones dorsale ou ventrale de l'hippocampe à des études comportementales, ont pu identifier les rôles respectifs de l'hippocampe dorsal et ventral. Moser et ses collaborateurs, ont pu montrer que des lésions de l'hippocampe dorsal altéraient la mémoire spatiale des rongeurs (test de la piscine de Morris) alors que des lésions de l'hippocampe ventral sont sans conséquence sur ce type de mémoire (Pothuizen et al. 2004; Moser et al. 1993). Le rôle de l'hippocampe antérieur (équivalent de l'hippocampe dorsal chez le rongeur) dans les tâches mnésiques spatiales a pu également être observé chez le primate (Moser & Moser 1998) et chez l'Homme (Nadel et al. 2013).

Réciproquement, des lésions de l'hippocampe ventral amènent à conclure que cette région est impliquée dans les processus émotionnels. De nombreuses études montrent que des lésions de l'hippocampe ventral entraînent une diminution du niveau d'anxiété des animaux

(augmentation de l'exploration des compartiments anxiogènes, diminution de la production de fèces) (Kjelstrup et al. 2002; McEown & Treit 2009; McHugh et al. 2011) sans que ces lésions n'entraînent d'atteintes mnésiques (Bannerman et al. 2003).

Cependant, des études électrophysiologiques ont pu montrer l'existence de cellules de lieu au niveau des CA3 de l'hippocampe ventral (Poucet et al. 1994; Kjelstrup et al. 2008). Ces cellules possèdent les caractéristiques d'être actives lorsque l'animal explore un endroit très précis (O'Keefe & Dostrovsky 1971; O'Keefe 1979; Best et al. 2001), et donc *in extenso* contribuent à l'apprentissage spatial. Ainsi, le rôle de l'hippocampe ventral ne peut pas être réduit à la simple notion d'anxiété mais peut aussi contribuer à l'apprentissage spatial, sans y être indispensable (Loureiro et al. 2012).



Figure 7 : Dessin d'un hippocampe de Camillo Golgi.

Ce dessin a été réalisé par Camillo Golgi en 1883 après observation d'une coupe d'hippocampe colorée par imprégnation argentique (Golgi et al. 2001).

C'est grâce à l'apport des techniques histologiques, notamment la technique d'imprégnation argentique de Golgi, à la fin du 19^e siècle (1883), qu'il a été possible d'analyser l'organisation des réseaux neuronaux qui le compose (Figure 7). En coupe frontale, l'hippocampe se compose de deux structures en « U » inversé, définies comme le gyrus denté (DG) et la corne d'Ammon, elle-même divisée en trois populations neuronales : CA1, CA2 et CA3 (Ramon y Cajal 1911). L'organisation structurale de l'hippocampe est relativement bien conservée entre les différentes espèces de mammifères (Golgi et al. 2001).

Chacune de ces structures est divisée en différentes strates qui sont caractérisées par la nature des neurones et plus précisément par la partie anatomique du neurone s'y trouvant (Figure 8). Le *stratum oriens* contient principalement les corps cellulaires des neurones inhibiteurs mais également les dendrites et axones des neurones pyramidaux. La strate pyramidale (*stratum pyramidal*) regroupe les corps cellulaires des neurones pyramidaux. Le *stratum radiatum* englobe en majeure partie les prolongements axoniques des CA3 appelés les collatérales de Schaffer ainsi que les terminaisons dendritiques de CA1 tout comme le *stratum lacunosum-moleculare*. Au niveau du gyrus denté, le *stratum moleculare* est traversé par la voie des fibres perforantes et contient les corps cellulaires des neurones granulaires ; la couche polymorphique contient de nombreux interneurones et les axones des cellules granulaires. Elle correspond au passage de la voie des fibres moussues qui se dirigent vers les CA3. Enfin, le *stratum granulosum* contient les corps cellulaires des cellules granulaires du gyrus denté.

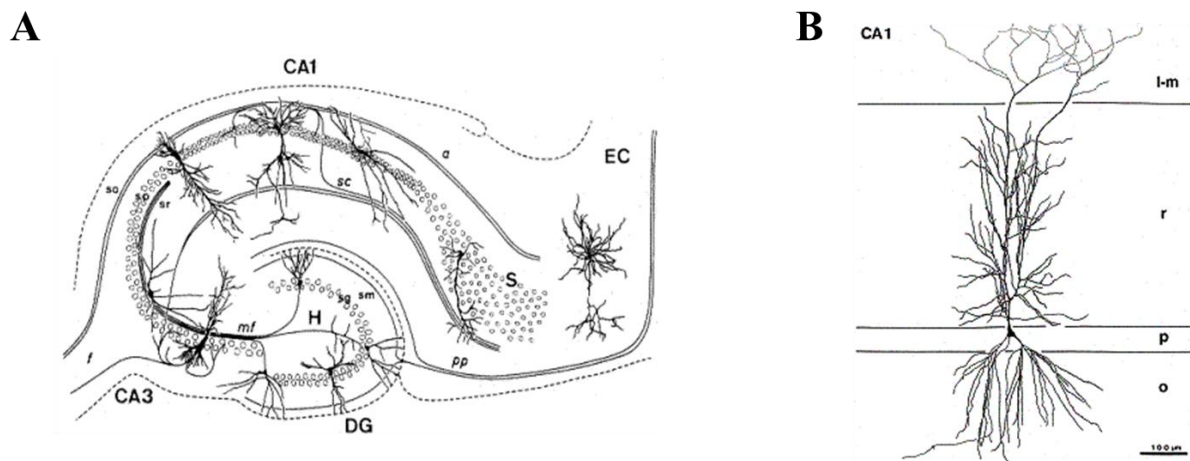


Figure 8 : Dessin représentant l'anatomie de l'hippocampe ainsi que la structure d'un neurone pyramidal des CA1.

A. Structure interne de l'hippocampe. DG : Gyrus denté, CA : Corne d'Ammon, EC : cortex entorhinal, pp : voie perforante, sm : stratum moleculare, sg : stratum granulosum, mf : fibres moussues, so : stratum oriens, sp : stratum pyramidale, sr : stratum radiatum, sc : collatérales de Schaffer, S : subiculum, H : hile. **B.** Neurone pyramidal du CA1 et les différentes couches de l'hippocampe qu'il traverse. l-m : Stratum lacunosum-moleculare, r : stratum radiatum, p : stratum pyramidale, o : stratum oriens. D'après (Anderson et al. 2007).

b) Organisation fonctionnelle de l'hippocampe

Connexions intrahippocampiques : le circuit trisynaptique

Au début de notre siècle, le neuroanatomiste espagnol Santiago Ramon y Cajal a découvert le support physique de la mémoire : les quelques 100 milliards de neurones et leurs innombrables ramifications. Il fut le premier à décrire le réseau neuronal trisynaptique intrinsèque de l'hippocampe (Figure 9) (Ramon y Cajal 1911). Les afférences nerveuses de l'hippocampe proviennent du cortex entorhinal par la voie perforante qui se projette sur les cellules granulaires du gyrus denté (DG) mais aussi directement vers les CA3 et les CA1 (voie monosynaptique). C'est par cette voie perforante que l'hippocampe reçoit les informations nerveuses en provenance des aires sensorielles et associatives. Les axones des cellules granulaires du DG forment la voie des fibres moussues et innervent les cellules pyramidales CA3 de la corne d'Ammon, lesquelles émettent leurs collatérales de Schaffer, sur les CA1. Enfin, ces dernières cellules pyramidales, constituent les neurones de sortie de l'hippocampe et se projettent soit directement, soit indirectement via le subiculum, au niveau des aires corticales telles que le cortex orbito-frontal et entorhinal (Anderson et al. 2007; Van Strien et al. 2009).

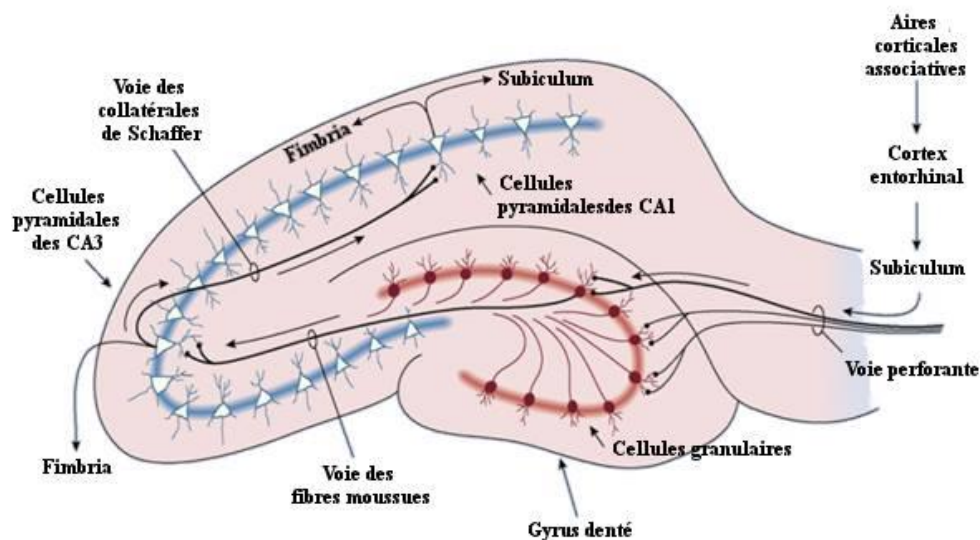


Figure 9 : Boucle trisynaptique hippocampique

Les informations nerveuses entrent dans l'hippocampe, via le subiculum, par la voie perforante. Les cellules granulaires transmettent l'information par la voie des fibres moussues aux CA3 de l'hippocampe qui communiquent enfin avec les CA1, via les collatérales de Schaffer. D'après (Neves et al. 2008)

Connexions extrahippocampiques

Les afférences de l'hippocampe proviennent essentiellement du cortex entorhinal qui reçoit ces informations des cortex périrhinal, piriforme, insulaire, préfrontal et rétrosplénial. Cependant, les CA3 et CA1 reçoivent également certains influx sous-corticaux : notamment des afférences GABAergiques et cholinergiques en provenance du septum, noradrénergiques du locus cœruleus et encore sérotoninergiques des noyaux du raphé. Plus spécifiquement, les CA1 reçoivent et projettent des connexions avec les différents noyaux du thalamus et l'amygdale (Pikkarainen et al. 1999).

De même, le subiculum n'est pas la seule sortie des informations de l'hippocampe. En effet, il existe une seconde voie efférente qui est le fornix. Ce fornix, constitué des axones des cellules pyramidales hippocampiques, permet la connexion entre l'hippocampe et le septum ou encore l'hypothalamus. Les neurones CA1 sont également capables de se projeter directement sur des structures sous-corticales telles que le noyau accumbens, l'hypothalamus ou encore l'amygdale (Amaral & Witter 1995; Anderson et al. 2007).

Avec toutes ces informations, il est aisé de comprendre l'importance de l'hippocampe au niveau cérébral. Il constitue un carrefour ce qui lui permet de recevoir des informations de différents systèmes tels que le septum, le thalamus, l'hypothalamus, l'amygdale et en retour de moduler leur fonctionnement. Ainsi, il pourrait être impliqué dans de diverses fonctions telles que la régulation endocrinienne, le contrôle moteur, émotionnel et cognitif.

D. LES CORRELATS CELLULAIRES DE LA MEMOIRE

1. La mémoire et l'adaptation des neurones : le phénomène de consolidation de la trace mnésique

Après l'étape d'encodage des informations, qui correspond aux phases d'apprentissage, les informations mnésiques appartiennent à la mémoire à court terme. Cette mémoire, d'un point de vue moléculaire, est associée à des modifications post-traductionnelles transitoires et instables de protéines existantes au niveau pré- ou post-synaptique ayant pour objectif de moduler l'efficacité de la transmission synaptique de manière non définitive (Kandel et al. 1986). Lors de l'étape de consolidation qui permet le passage des informations mnésiques de la mémoire à court terme vers une mémoire à long

terme, l'activation de différentes voies de signalisation cellulaire aboutit à la transcription de gènes et donc à de nouvelles synthèses protéiques. Ces nouvelles protéines synthétisées participent aux changements morphologiques à la synapse, voire la production de nouvelles connexions synaptiques stables et persistantes (Kandel 2001). Ce sont ces découvertes qui ont permis à Eric Kandel d'obtenir, en l'an 2000, le prix Nobel de médecine et de physiologie : « *changes of synaptic function are central for learning and memory. Protein phosphorylation in synapses plays an important role for the generation of a form of short term memory. For the development of a long term memory a change in protein synthesis is required which can lead to alterations in shape and function of the synapse* ».

Ce processus cellulaire de consolidation synaptique apparaît dans l'hippocampe lors de tâches mnésiques, et est appelé phénomène de plasticité synaptique, qui comprend la potentialisation et la dépression à long terme (LTP et LTD, respectivement, décrits dans les prochains paragraphes) (Martin et al. 2000).

D'un point de vue purement théorique, Donald Hebb (1949) fut le premier à formuler une approche physiologique de la consolidation de la trace mnésique. Il annonce dans un premier temps que l'information d'une trace mnésique est assurée par un réseau de neurones. Dans un second temps, il affirme que la consolidation de la trace mnésique n'est possible que si l'activité de ce réseau de neurones, qui la supporte, est stable dans le temps. Ainsi, il conclut que la conservation de cette trace mnésique est due à des changements structuraux des neurones pré- et post-synaptiques constituant le réseau qui encode la trace mnésique ; et ceci étant possible grâce à des activations répétées de cette même population neuronale. Donald Hebb propose un postulat qui affirme que ces changements structuraux sont observables grâce à des modifications de l'efficacité synaptique. Selon lui, l'activation synchronisée de 2 neurones, ou d'une population de neurones, crée un renforcement de leurs connexions de telle manière que l'activation d'un de ces neurones par l'autre sera plus facile à l'avenir : « *When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly and persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased* » (Hebb 1949).

La théorie formulée par D.Hebb dans les années 40 reste toujours vraie. Ses affirmations, bien que reformulées et précisées, sont regroupées dans ce que l'on appelle aujourd'hui la potentialisation à long terme, considérée comme le modèle de consolidation synaptique. Le principe de la « trace de Hebb » a été confirmé pour la première fois en 1973,

soit 24 ans plus tard, par la découverte de Bliss & Lomo. Ces derniers montrent que des stimulations brèves et intenses induisent une augmentation durable de la force synaptique et est appelée potentialisation à long terme (Bliss & Lomo 1973). A l'inverse de D.Hebb, G.Stent propose en 1973, le principe que si l'activité de 2 neurones n'est pas synchronisée, alors une diminution de l'efficacité synaptique peut être observée (Stent 1973). Une vingtaine d'années plus tard, différentes études montreront que des stimulations prolongées mais de faible intensité induisent une diminution durable de la transmission synaptique que l'on nomme à ce jour dépression à long terme (Mulkey & Malenka 1992).

2. La plasticité synaptique à court terme

La plasticité à court terme (STP pour *short-term-plasticity*) est un phénomène synaptique qui dure entre quelques millisecondes et quelques minutes suivant les stimulations et se divise en 3 catégories : (1) la dépression, (2) la facilitation et (3) la potentialisation post-tétanique (PPT). Ces processus synaptiques se traduisent au niveau de la synapse soit par une augmentation, soit par une diminution de l'efficacité de la transmission synaptique qui est transitoire. La dépression (1), peut être observée lorsque 2 stimuli sont délivrés en moins de 20 ms et serait due à une inactivation des canaux sodium ou calcium-voltage dépendants ou par une déplétion du pool de vésicules contenant les neurotransmetteurs alors que la facilitation (2) est obtenue pour un intervalle de temps compris entre 20 et 600 ms entre les 2 stimuli et serait due à des phénomènes inverses. La potentialisation post-tétanique (3), quant à elle, est la forme la plus longue de plasticité synaptique à court terme et peut durer jusqu'à quelques minutes après une stimulation à haute fréquence induite au neurone pré-synaptique (Zucker 1989; Regehr 2012).

Différents facteurs cellulaires interviennent dans ces processus (Figure 10):

- Tout d'abord, lors de la propagation du potentiel d'action pré-synaptique, des canaux calciques membranaires voltages dépendants vont s'activer et entraîner une entrée massive de calcium dans le bouton pré-synaptique, permettant l'exocytose de vésicule contenant le glutamate. L'efficacité synaptique est donc dépendante de ces taux de calcium pré-synaptique et donc *in extenso* dépendante du degré d'activation de ces canaux calciques pré-synaptiques (Figure 10-1). De plus, entre 2 stimulations, le calcium pré-synaptique a tendance à revenir à un niveau basal grâce, entre autre, à des pompes calcium-ATPase pré-synaptiques dont l'activité impacte sur la régulation de la plasticité synaptique à court terme (Figure 10-5). Lors de 2 stimulations très rapprochées, le calcium résiduel de la première stimulation s'ajoute à la

nouvelle entrée calcique, entraînant ainsi une augmentation du second potentiel évoqué, induisant un phénomène de facilitation synaptique (Figure 10-4) (Zucker & Regehr 2002; Fioravante & Regehr 2011; Regehr 2012).

- Deuxièmement, les propriétés des vésicules pré-synaptiques sont également un facteur déterminant dans l'efficacité synaptique, et sont donc un acteur important dans les phénomènes de plasticité synaptique à court terme. Tout d'abord, le degré d'affinité du calcium et de la synaptotagmine, protéine permettant la fusion membranaire entre la vésicule de neurotransmetteur et la membrane pré-synaptique, a un rôle très important (Figure 10-2). Ensuite, chaque synapse active, compte une centaine de vésicules ; 10 à 20 % de ces vésicules constitue un pool de vésicules qui seront libérées lors d'une stimulation à haute fréquence. Le reste des vésicules constituant différents pool plus ou moins proches de la synapse. Des altérations cellulaires au niveau du trafic vésiculaire peuvent conduire à des altérations au niveau de l'approvisionnement en vésicule de neurotransmetteurs à la synapse et donc entraîner une altération du phénomène de plasticité synaptique à court terme (Figure 10-3) (Regehr 2012; Fioravante & Regehr 2011).

- De plus, il est possible de retrouver au niveau de la membrane pré-synaptique, des récepteurs de type Kainate, NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ou encore GABA (acide-alpha-amino-butyrique) qui, suite à la libération de neurotransmetteurs, s'auto-activent et sont ainsi capables de modifier l'excitabilité du neurone pré-synaptique et donc d'amplifier, ou non, la libération de neurotransmetteurs (Figure 10-6) (Zucker & Regehr 2002). Ces trois premiers points participent à la plasticité synaptique à court terme, notamment à la plasticité à court terme présynaptique.

- Par ailleurs, certains mécanismes post-synaptiques peuvent impacter sur ces phénomènes de plasticité à court terme, comme par exemple, la quantité de récepteurs post-synaptiques présents à la membrane, leur degré de désensibilisation ainsi que leur affinité pour le neurotransmetteur (Figure 10-7) (Zucker & Regehr 2002).

- Enfin, les cellules gliales, astrocytes et microglie, sont également connues comme ayant un rôle modulateur des activités et de la plasticité synaptique (Tasker et al. 2012; Ota et al. 2013). En effet, ces cellules participent dans un premier temps à la recapture des neurotransmetteurs mais peuvent aussi libérer des gliotransmetteurs, tels que la D-sérine ou le glutamate (Hamilton & Attwell 2010), qui vont impacter sur l'efficacité de la transmission

synaptique et donc modifier les phénomènes de plasticité synaptique (Figure 10-8/9) (Vernadakis 1996; Araque et al. 2001; Perea & Araque 2010).

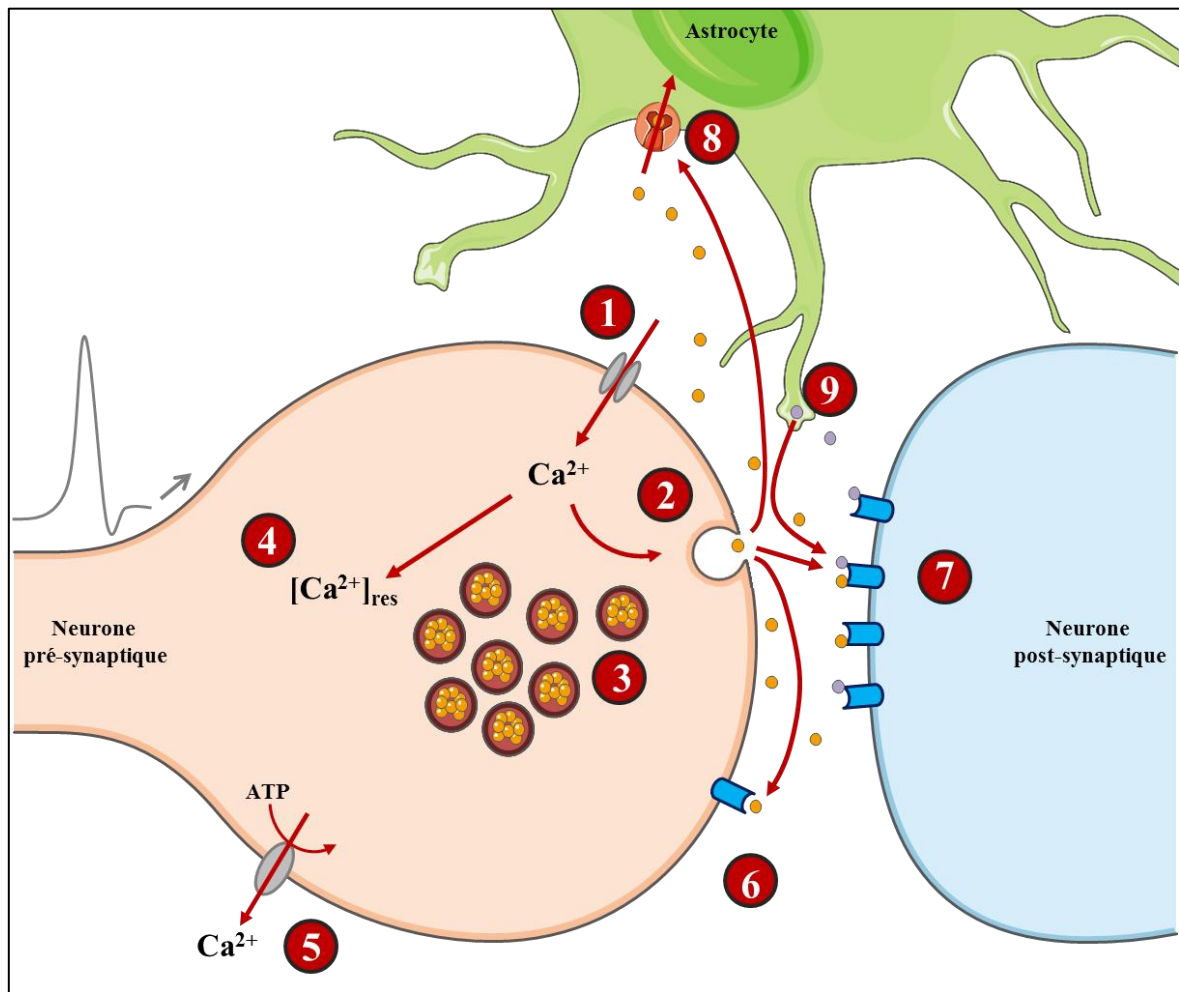


Figure 10 : Mécanismes de plasticité synaptique à court terme.

La plasticité synaptique à court terme comprend une multitude de sites de régulations : (1) l'activation des canaux calciques voltages dépendant, (2) l'affinité des protéines de fusion membranaire au calcium, (3) l'apport à la membrane pré-synaptique de pool de vésicules contenant les neurotransmetteurs, (4) la quantité de calcium résiduel, (5) l'activité des pompes calcium-ATPases permettant l'élimination du calcium intracellulaire, (6) l'auto-activation des récepteurs-canaux membranaires sensibles au neurotransmetteur libéré et pour finir (7) la régulation de la densité des récepteurs post-synaptiques, (8) la recapture de neurotransmetteurs par les astrocytes et (9) la libération de gliotransmetteurs qui peuvent agir sur les récepteurs synaptiques d'après (Zucker & Regehr 2002).

3. La plasticité synaptique à long terme

a) La Potentialisation à Long Terme (LTP)

Induction de la LTP NMDA-dépendante

Il existe, au niveau de la synapse hippocampique, 2 types de récepteurs ionotropiques au glutamate : les récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazol propionique acid) et les récepteurs NMDA. Bien qu'ils soient tous les deux perméables au sodium et au potassium, les récepteurs NMDA, sont en plus perméables au calcium mais sont inactifs en situation basale, car obstrués par un « bouchon » de magnésium. Seule une fixation de glutamate accompagnée d'une dépolarisation membranaire lève l'inhibition exercée par le magnésium et permet ainsi leur activation (Mayer et al. 1984; Nowak et al. 1984; Paoletti & Neyton 2007). Ainsi, lors d'une stimulation à haute fréquence (HFS : protocole électrique d'induction de LTP), la fréquence des potentiels d'action présynaptique augmente, entraînant une augmentation de la libération de neurotransmetteur au niveau de la fente synaptique ce qui permet dans un premier temps, l'activation des récepteurs membranaires AMPA puis dans un second temps celle des récepteurs NMDA. En effet, l'augmentation de la libération de glutamate permet l'activation des récepteurs NMDA, dans une situation où la membrane postsynaptique est dépolarisée par l'activité des récepteurs AMPA. Cette activation entraîne l'expulsion du « bouchon » de magnésium au niveau du pore des récepteurs canaux NMDA permettant ainsi leur activation, et donc l'induction de la LTP. Cette activation n'est donc possible qu'après une augmentation significative de la libération de glutamate au niveau de la synapse, qui correspond à la première étape de la potentialisation à long terme. De manière intéressante, l'activité de ces récepteurs NMDA est également contrôlée par les cellules gliales voisines. En effet, l'activation des récepteurs NMDA n'est possible que par une fixation concomitante du glutamate et d'un co-agoniste, la glycine ou la D-sérine, cette dernière étant exclusivement libérée par les astrocytes, rendant ces cellules gliales indispensables à l'induction de la LTP (Henneberger et al. 2010).

L'activation de ces récepteurs NMDA permet une entrée massive de calcium au niveau du neurone post-synaptique, constituant une étape décisive dans l'induction du processus biochimique de la potentialisation à long terme (Lynch et al. 1983) (Figure 11).

Mécanismes de transduction du signal et modification post-synaptiques

Globalement, le processus de LTP se traduit de différentes manières au niveau du neurone post-synaptique. Tout d'abord, après l'augmentation de la libération de glutamate par le neurone pré-synaptique, les modifications biochimiques post-synaptiques induisent une augmentation du nombre de récepteurs AMPA à la membrane, ainsi qu'une modification de leurs propriétés fonctionnelles (augmentation de la conductance, probabilité d'ouverture). De plus, les cellules gliales, connues pour avoir un rôle de modulateur de la transmission synaptique diminuent leur recapture de glutamate, le rendant ainsi disponible plus longtemps aux récepteurs post-synaptiques augmentant donc l'activité de ces récepteurs. A long terme, des modifications morphologiques du neurone post-synaptique apparaissent dans le but de renforcer et de créer de nouvelles connexions synaptiques (Bliss & Collingridge 1993 ; Malenka & Nicoll 1993 ; Citri & Malenka 2008 ; Lüscher & Malenka 2012 ; Bliss & Collingridge 2013).

Plus précisément, l'entrée calcique, via les récepteurs NMDA, induit l'activation de différentes kinases, telles que la calcium/calmoduline-dépendante kinase II (CamKII), la protéine kinase C (PKC) ou encore la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA) (Lee 2006) (Figure 11).

Dans un premier temps, le calcium induit l'activation de la CamKII immédiatement après l'induction de la LTP et de façon durable (1h). Cette kinase est retrouvée en grande quantité dans les épines dendritiques et semble avoir un rôle important pour la LTP (Lisman et al. 2002; Lisman et al. 2012). En effet, des études menées sur un knock-out (KO) de cette enzyme (Silva et al. 1992), ou sur son inhibition pharmacologique (Malinow et al. 1989) à partir de coupes d'hippocampe, montrent des altérations de LTP. Cette kinase, une fois activée, permet l'ancrage des récepteurs NMDA à la membrane (Strack & Colbran 1998) et a également pour but de phosphoryler les récepteurs AMPA (sérine 831 de la sous-unité GluR1 (Mammen et al. 1997)) entraînant une augmentation de la conductance de leur canal. Cette augmentation pourrait être à la base du renforcement synaptique observé lors de la phase précoce de la LTP (Derkach et al. 1999). De plus, cette phosphorylation (S831) est indispensable à l'insertion de nouveaux récepteurs AMPA à la membrane post-synaptique (Oh et al. 2006 ; Derkach et al. 2007) ; tout ceci dans le but d'augmenter l'efficacité de la transmission synaptique.

La seconde kinase, la PKC, a un rôle majoritairement important pour la phase de maintien de la LTP. De nombreuses études visant à déterminer le rôle de la PKC dans les processus de LTP ont été menées grâce à l'utilisation de différents inhibiteurs. Certains auteurs ont affirmé que la PKC était indispensable uniquement pour l'étape de maintien de la LTP (Lovinger et al. 1987; Klann et al. 1991; Muller et al. 1992) alors que d'autres l'impliquent dans l'intégralité du processus (Wang & Feng 1992). Abeliovich et ses collaborateurs montrent également qu'un knock-out pour la PKC γ suffit à abolir totalement l'induction de la LTP (Abeliovich et al. 1993). Cette kinase est connue pour participer au transit et à l'ancrage de nouveaux récepteurs AMPA à la membrane via la phosphorylation de ceux-ci en sérine 831 et 818 (Roche et al. 1996; Boehm et al. 2006). En particulier, il a été montré que la PKC λ est critique vis-à-vis de la phosphorylation et l'insertion des récepteurs AMPA à la membrane durant la LTP (Ren et al. 2013), alors que la PKM ζ participe, quant à elle, à la stabilisation de ces récepteurs à la membrane post-synaptique en permettant l'interaction avec la protéine NSF (N-ethylmaleimide-sensitive factor), protéine d'ancrage à la membrane (Ling et al. 2006; Yao et al. 2008; Miguez et al. 2010). Cette isoforme est produite suite à l'induction de la LTP et permet d'assurer le maintien de cette dernière (Osten et al. 1996; Sacktor 2008). Cependant, Volk et ses collaborateurs ont récemment montré que cette PKM ζ n'était pas réellement indispensable au maintien de la LTP (Volk et al. 2013).

La PKA, autre kinase très importante pour la LTP, est activée lors des 10 premières minutes suivant l'induction de la LTP (Roberson & Sweatt 1996; Soderling & Derkach 2000). Le calcium entrant dans le compartiment post-synaptique induit la production d'AMPC par l'activation de l'adénylate cyclase. Cet AMPC permet l'activation de la PKA. Des études quelque peu contradictoires, menées sur des mutants de la PKA (ablation de la sous unité catalytique ou régulatrice de la kinase), montrent soit une abolition complète de la LTP (Huang et al. 1995) soit un impact uniquement sur la phase tardive de celle-ci (Abel et al. 1997). Ces résultats sont également confirmés avec l'utilisation d'antagonistes de la PKA ou de l'adénylate cyclase (Otmakhova et al. 2000). La PKA phosphoryle directement les récepteurs AMPA (sérine 845 (Roche et al. 1996) entraînant une augmentation de la probabilité d'ouverture de ces récepteurs canaux (Banke et al. 2000). Cette phosphorylation est également nécessaire, sans être pour autant indispensable, à l'insertion des nouveaux récepteurs AMPA à la membrane (Esteban et al. 2003).

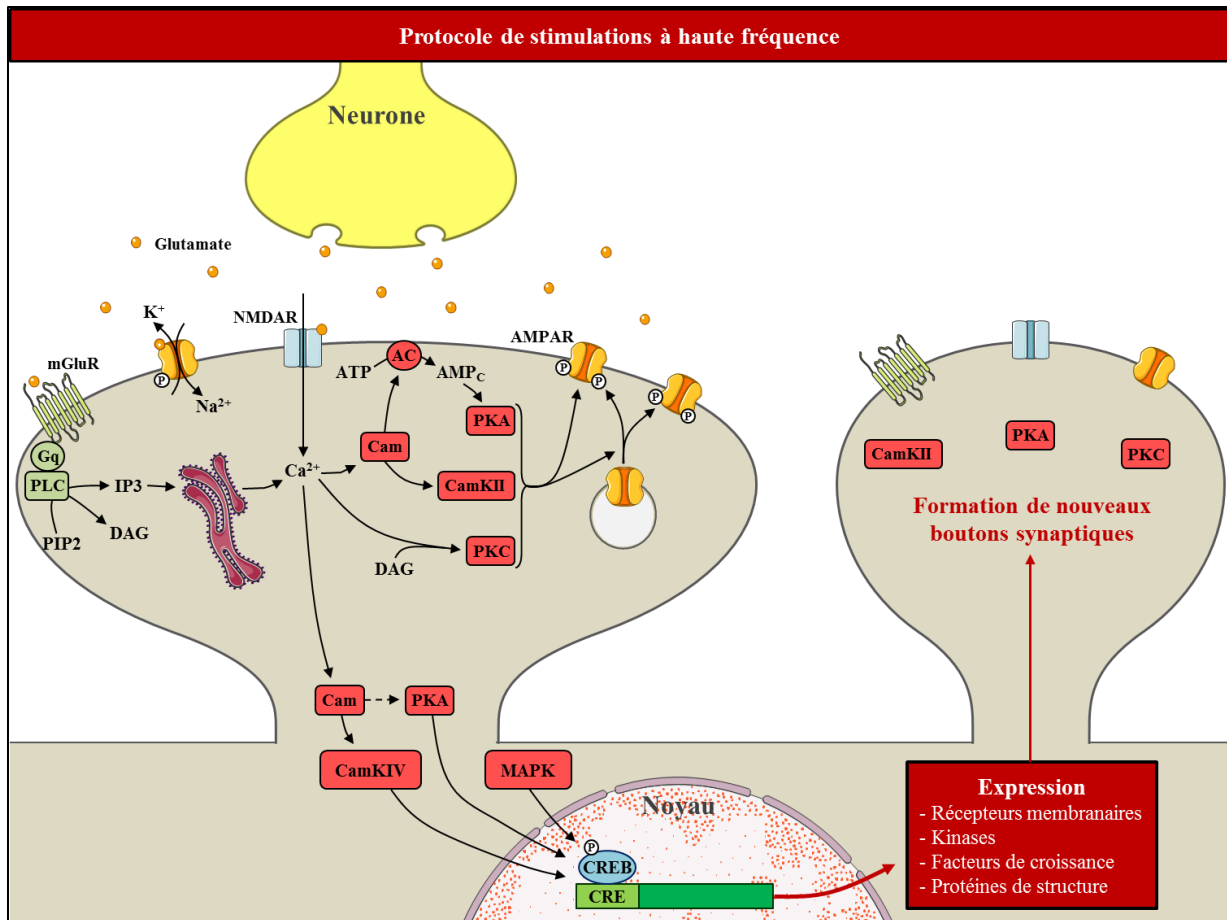


Figure 11 : Mécanismes cellulaires de la potentialisation à long terme

L'activation des neurones post-synaptiques, suite à des stimulations à haute fréquence, induit une entrée massive de calcium et l'activation de différentes voies de transduction qui aboutissent, dans un premier temps, à une augmentation de l'activité et du nombre de récepteurs AMPA à la membrane et dans un second temps à la formation de nouveaux boutons synaptiques.

Outre cette régulation par phosphorylation du trafic des récepteurs AMPA ou de leur activité, la phase tardive de la LTP, pouvant aller de quelques heures à plusieurs jours, dépend également d'une synthèse locale, au niveau des dendrites, de nouvelles protéines (Sutton & Schuman 2006). Différentes kinases, telles que la PKA, CamKIV ou ERK, peuvent activer, par phosphorylation, des facteurs de transcription comme CREB (cAMP response element-binding protein), favorisant ainsi la transcription des gènes sous le promoteur CRE (cAMP Réponses Element) (Davis et al. 2000). Cet effet confirme le rôle indispensable de la PKA pour la phase tardive de la LTP (plus de 3h après l'induction) (Abel et al. 1997). Cette phase requiert, en effet, la synthèse de nouvelles protéines, afin de stabiliser et de renforcer durablement les changements synaptiques initiés lors de la phase précoce de la LTP.

Parmi les gènes nouvellement transcrits, nous pouvons trouver celui des récepteurs AMPA (Nayak et al. 1998), des kinases impliquées dans la LTP (CamkII, PKA, PKC, PKM ζ), des protéines de régulation du trafic des récepteurs membranaires, de facteurs de croissance ou encore ceux des protéines structurales entraînant des modifications morphologiques des synapses (Harris et al. 2003; Bailey et al. 2015). En effet, plusieurs études ont montré que cette phase tardive de LTP est associée à une augmentation de la croissance des épines dendritiques (Bramham 2008; De Roo et al. 2008) ainsi qu'à la formation de nouvelles synapses (Engert & Bonhoeffer 1999).

La LTP dépendante des récepteurs métabotropiques au glutamate

Le glutamate est également connu pour être le ligand non seulement des récepteurs ionotropiques (NMDA, AMPA, Kainate) mais aussi de récepteurs métabotropiques, couplés à des protéines G, nommés mGluR. Ces derniers peuvent également impacter sur les processus de plasticité synaptique et influencer fortement les processus mnésiques (Citri & Malenka 2008; Gladding et al. 2009; Mukherjee & Manahan-Vaughan 2013).

Bashir, en 1993, fut le premier à montrer l'implication des récepteurs mGluR dans le processus de LTP (Bashir et al. 1993) et sera suivi par de nombreux autres travaux (Balschun et al. 1999; Naie & Manahan-Vaughan 2004; Naie & Manahan-Vaughan 2005; Neyman & Manahan-Vaughan 2008). Ces derniers montrent que l'application d'antagoniste des mGluR1 ou mGluR5 altère l'expression de la LTP induite par téτανisation. Par ailleurs, l'activation de ces récepteurs par un agoniste, tel que le l'ADPD (1-amino-1,3-dicarboxycyclopentane) induit à elle seule une LTP, dite mGluR-dépendante. Cependant, à l'inverse de la LTP-NMDA dépendante, la LTP mGluR-dépendante induit une augmentation durable de la transmission synaptique sans induire de plasticité à court terme (Bortolotto & Collingridge 1993). Cette forme de LTP ne nécessite aucune stimulation électrique, ne passe pas par l'activation de récepteurs NMDA, mais implique l'activation de la protéine kinase C et la libération de calcium intracellulaire (Bortolotto & Collingridge 1993). Bien qu'impliqués dans le processus le LTP, les mécanismes cellulaires sous-jacents l'activation des mGluR en lien avec la LTP restent mal connus. Quelques rares études montrent que l'activation des mGluR1 conduit à une augmentation des courants NMDA (Skeberdis et al. 2001) et que ces récepteurs métabotropiques sont nécessaires et potentialisent le trafic intracellulaire des récepteurs NMDA (Lan et al. 2001).

b) La Dépression à Long Terme (LTD)

Induction de la LTD NMDA-dépendante

A l'inverse de la LTP qui augmente durablement l'efficacité synaptique, la LTD, quant à elle, vise à diminuer cette connexion (Collingridge et al. 2010). D'un point de vue mécanistique, il en est de même. Alors que la LTP nécessite l'intervention de kinases (CamKII, PKA), la LTD fait principalement intervenir des phosphatases telles que la calcineurine, connue sous le nom de protéine phosphatase 2B (PP2B), ou la protéine phosphatase 1 (PP1) dans le but d'aboutir à une internalisation des récepteurs synaptiques et donc à une diminution durable de la transmission synaptique (Mulkey et al. 1993; Mulkey et al. 1994; Carroll et al. 2001). Suite à l'induction de la LTD, par des stimulations à basse fréquence, l'entrée calcique induite par l'activation des récepteurs NMDA sera beaucoup plus modeste que lors de l'induction de la LTP. La calcium/calmoduline ayant plus d'affinité pour la PP2B que pour la CamKII, une quantité plus faible de calcium va diriger la synapse dans un processus de LTD plutôt que de LTP (Lisman 1989).

Mécanismes de transduction du signal et modifications post-synaptiques

Dans un premier temps, les phosphatases activées lors de l'induction de la LTD ont pour but de déphosphoryler les récepteurs AMPA, précédemment phosphorylés par la CamKII, la PKA ou la PKC. Ceci a pour objectif de diminuer l'activité de ces récepteurs présents à la membrane synaptique et donc de diminuer l'efficacité de la transmission synaptique (H. K. Lee et al. 1998; Huganir & Nicoll 2013) (Figure 12).

Le maintien à la membrane synaptique des récepteurs AMPA ainsi que leur trafic cellulaire sont très contrôlés (Collingridge et al. 2004; Anggono & Huganir 2012). Les récepteurs AMPA sont maintenus à la membrane grâce à la protéine NSF. Lorsque le signal de LTD est induit, le calcium se fixe sur une autre protéine, la hippocalcine (HPC) qui recrute une protéine adaptatrice AP2. Ce complexe HPC-AP2 se fixe sur la sous-unité GluR2 des récepteurs AMPA et entraîne leur internalisation par des vésicules recouvertes de clathrine (Collingridge et al. 2004; Palmer et al. 2005). De plus, la présence des récepteurs AMPA à la membrane post-synaptique est assurée par une protéine de maintien appelée GRIP (glutamate receptor interacting protein). La PKC activée lors de la LTD, phosphoryle la sous-unité GluR2 des récepteurs AMPA en sérine 880, ce qui diminue l'affinité de cette sous-unité avec GRIP et favorise son internalisation (Matsuda et al. 1999; Chung et al. 2000). De plus, cette

phosphorylation par la PKC favorise la liaison de PICK1 (protéine d'interaction avec la kinase C1) sur la sous-unité GluR2 des récepteurs AMPA, ce qui constitue également un signal d'endocytose (Perez et al. 2001; Collingridge et al. 2004) et contribue au processus de LTD (Kim et al. 2001; Volk et al. 2010). Cependant, le rôle de la phosphorylation par la PKC dans ces processus est quelque peu controversé (Lin & Huganir 2007).

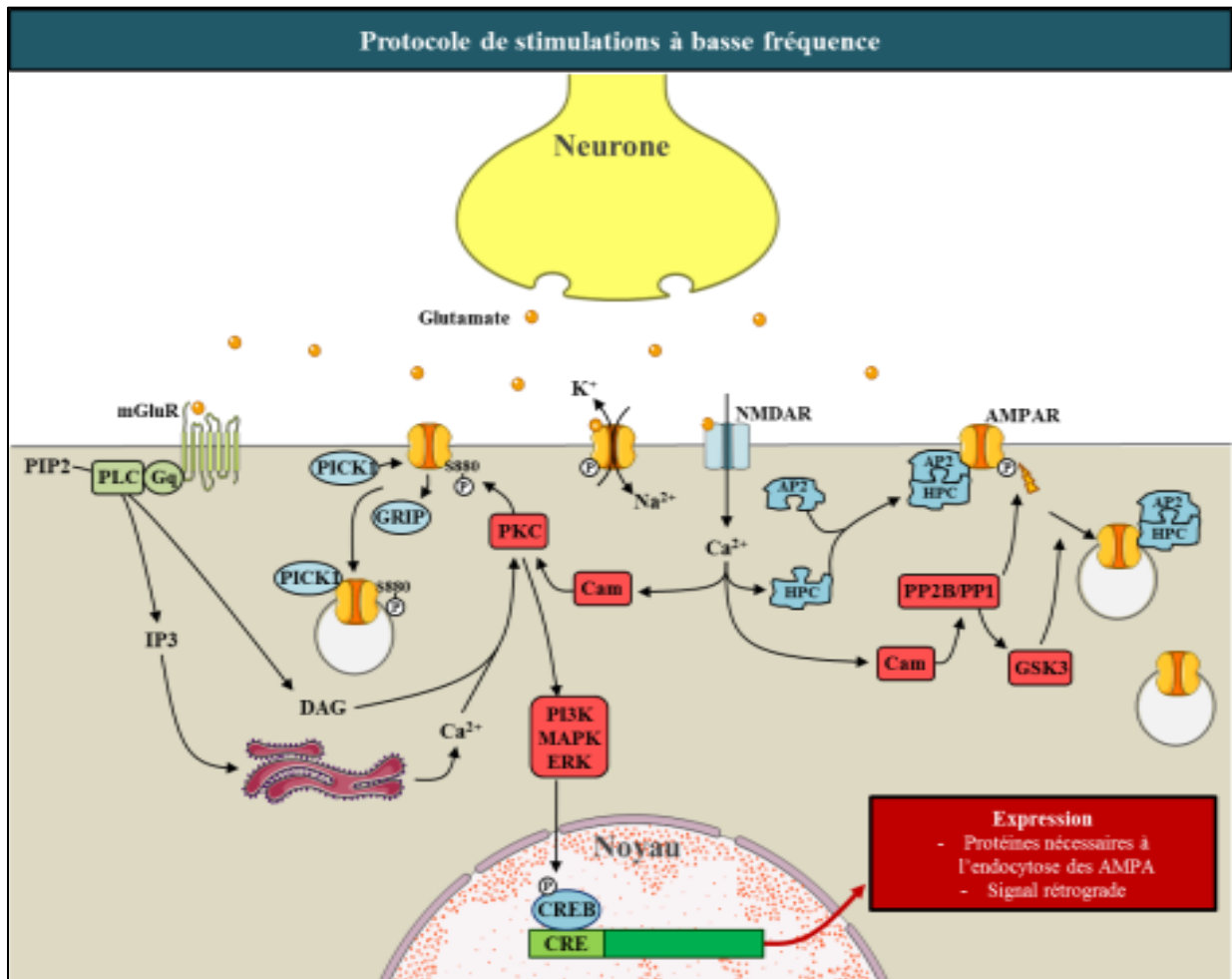


Figure 12 : Mécanismes cellulaires de la dépression à long terme

L'activation des neurones post-synaptiques, suite à des stimulations à basse fréquence, induit une entrée de calcium et l'activation de différentes voies de transduction qui aboutissent, à la diminution de l'activité et du nombre de récepteurs AMPA à la membrane.

Outre la PKC, la GSK3 β (glycogène synthase kinase 3 β) est également une kinase intervenant dans la LTD (Peineau et al. 2008). L'activité de la protéine kinase GSK3 est régulée par un grand nombre d'autres kinases et phosphatases dont la PKA, PKC, PP2A ou

encore PP1, qui sont, comme vu précédemment, elles-mêmes impliquées dans les processus de plasticité synaptique. En condition de LTP, AKT (protéine kinase B) est également activée et phosphoryle la GSK3 β en sérine 9, ce qui rend cette dernière inactive. En condition de LTD, les phosphatases activées (PP2B, PP1) déphosphorylent la GSK3 β la rendant active. Une fois activée, cette kinase participerait à l'endocytose des récepteurs AMPA. La GSK3 serait un élément crucial de régulation entre les processus de LTP et de LTD (Peineau et al. 2007).

La LTD dépendante des récepteurs métabotropiques au glutamate

Cette forme de LTD est induite par des paires de stimuli à basse fréquence, la LTD mGluR-dépendante fait appel à des mécanismes sous-jacents différents (Oliet et al. 1997; Bolshakov et al. 2000; Malenka & Bear 2004; Anwyl 2006). Dans un premier temps, cette forme de LTD a été décrite au niveau des fibres de Purkinje du cervelet (Ito 1989).

Lors de l'induction de cette LTD, les récepteurs extrasynaptiques mGluR de groupe I sont activés par l'influx de glutamate ; cette activation peut également être mimée par un agoniste de ces récepteurs, le (R,S)-3.5-dihydroxyphenylglycine (DHPG) (Huber et al. 2001; Bellone & Lüscher 2005). Le groupe I des mGluR comprend le mGluR1 et le mGluR5, impliqués dans la LTD au niveau de l'aire tegmentale ventrale (Bellone & Lüscher 2005), le cervelet, le striatum ou au niveau de l'hippocampe et le cortex (Anwyl 2006). Ces récepteurs sont couplés à des protéines Gq et activent la phospholipase C (PLC). Leur activation induit l'hydrolyse de phosphoinositides (PIP3) et ainsi conduit à la production de diacylglycérole (DAG) et d'inositol triphosphate (IP3) (Ferraguti et al. 2008). Les mécanismes cellulaires sous-tendant cette forme de LTD ne sont pas encore très aboutis. Il apparaît que la PKC jouerait un rôle important dans la mGluR-LTD du cervelet (Linden & Connor 1991; De Zeeuw et al. 1998; Goossens et al. 2001) mais moins au niveau de l'hippocampe (Huang & Hsu 2006). Différents travaux montrent l'implication d'un grand nombre de protéines telles que les MAPK (*mitogen activated protein kinase*) comme ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) (Rush et al. 2002; Gallagher et al. 2004), JNK (Li et al. 2007), les tyrosines phosphatases (Huang & Hsu 2006; Moulton et al. 2006) ou encore la PI3K (Hou & Klann 2004). Cependant, leur rôle dans l'induction d'une diminution à long terme de la transmission synaptique reste inconnu. La conséquence de l'activation de ces différentes cascades de signalisation aboutit, tout comme pour la LTD-NMDA dépendante, à l'endocytose des

récepteurs AMPA (Wang & Linden 2000; Snyder et al. 2001; Xiao et al. 2001). Contrairement à la LTD dépendante des récepteurs NMDA, cette forme de LTD serait dépendante d'une synthèse protéique induite par l'activation de la voie MAPK/ERK (Huber et al. 2000; Huber et al. 2001; Gallagher et al. 2004; Moulton et al. 2008). Bien que peu détaillée, cette nouvelle synthèse protéique concernerait des protéines nécessaires à l'endocytose des récepteurs AMPA, telle que des protéines de liaison à GRIP1 (MAP1B) (Davidkova & Carroll 2007), la tyrosine phosphatase STEP (Zhang et al. 2008) ou encore des molécules pouvant servir de signal rétrograde afin de réguler la libération de neurotransmetteur présynaptique (Bolshakov & Siegelbaum 1995).

CHAPITRE II : LA MALADIE D'ALZHEIMER

L'altération de la fonction mnésique, autrement dit la perte de mémoire, est généralement observée au cours du vieillissement. Dans la plupart des cas, cette perte de mémoire est modérée et non handicapante pour les personnes âgées. Cependant, elle peut devenir très délétère lorsqu'elle survient très rapidement, et peut conduire à une perte d'autonomie du sujet âgé. A l'état pathologique, cette perte de mémoire est caractéristique de la maladie d'Alzheimer (MA).

A. HISTORIQUE ET DECOUVERTE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Le 25 novembre 1901, le docteur psychiatre, neurologue et neuropathologiste allemand Alois Alzheimer, commença l'étude d'une patiente nommée Madame Auguste Deter. Cette dernière fut admise à l'hôpital de Francfort en raison de troubles cognitifs, de paranoïa, d'hallucinations et d'une atteinte psychologique. Seulement âgée de 51 ans, cette patiente présentait tous les critères d'une démence sénile malgré son jeune âge. Alois Alzheimer suivit cette patiente jusqu'à son décès, le 8 avril 1906. Il publia ses observations et recherches dans un article intitulé « *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde* », traduit en « A propos d'une étrange maladie du cortex cérébral » (Alzheimer 1911; Stelzmann et al. 1995). Au cours de son suivi, il nota une perte progressive des fonctions cognitives de la patiente. Les premiers symptômes furent une atteinte mnésique rapide et une désorientation spatiale. Avec l'évolution de l'état de santé de sa patiente, il observa des troubles de la compréhension, du comportement, associés à des hallucinations auditives et à terme, à des troubles du langage. Suite au décès de Madame Auguste Deter, l'examen de son cerveau a montré une sévère atrophie cérébrale, et mit en avant, sur un plan histologique, la présence de lésions cérébrales qui deviendront caractéristiques de cette nouvelle maladie. Ces lésions étant définies comme ci-après par Alois Alzheimer : « *Au centre d'une cellule apparemment normale se dressent une ou plusieurs fibrilles caractérisées par leur épaisseur et leur imprégnabilité particulière à un colorant argenté* », ce qui deviendra plus tard la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) (Figure 13) (Graeber & Mehraein 1999). De plus, il notera la présence « *De nombreux et petits foyers miliaires se trouvent dans les couches supérieures. Ils sont caractérisés par l'accumulation d'une substance particulière dans le cortex* », ce qui correspondra aux plaques séniles extracellulaires (Graeber & Mehraein 1999).



Figure 13 : La dégénérescence neurofibrillaire vue par Alois Alzheimer en 1907.

Dessin original d'Alois Alzheimer de ce qui sera appelée plus tard la dégénérescence neurofibrillaire (Alzheimer 1911)

B. EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative constituant la première cause de démence chez le sujet âgé et la 4^e cause de décès en France. A ce jour, 900 000 personnes souffrent de cette pathologie en France, et atteint 25 millions d'un point de vue mondial. La fréquence d'apparition de cette maladie est de 4 % de la population générale, et passe à 10 % en considérant les personnes de plus de 65 ans et à 25 % pour les plus de 80 ans. Près de 225 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Compte tenu de l'évolution de l'espérance de vie, nous estimons, en France, à 1.3 millions de personnes atteintes en 2020 et plus de 2 millions en 2040 (Association France Alzheimer).

C. ETIOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer peut être classée en deux formes selon l'âge d'apparition des symptômes :

- La forme précoce, qui apparaît avant 65 ans, parfois même 30 ans, et qui correspond aux formes familiales, n'affecte que 1 à 5 % des cas. Les mutations autosomiques dominantes à l'origine de cette forme de MA concernent les gènes de la protéine précurseur du peptide amyloïde (APP) ainsi que les enzymes nécessaire à son métabolisme : les présénilines 1 et 2 (Chartier-Harlin et al. 1991; Goate et al. 1991; Bagyinszky et al. 2014). Ces mutations auront

pour conséquences de produire, en quantité anormalement importante, le peptide amyloïde A β et d'entraîner son accumulation au niveau extracellulaire sous forme de plaques (Suzuki et al. 1994; Tomita et al. 1997; Siman et al. 2000).

- A l'inverse, la forme tardive, qui apparaît après 65 ans et qui correspond aux formes sporadiques, concerne 95 % des cas recensés. L'origine de cette forme reste mal connue, mais cette forme semble être d'origine multifactorielle. Bien que le principal facteur de risque est l'âge (Drachman 2006), il existe quelques facteurs génétiques, tels que l'allèle $\epsilon 4$ du gène codant pour l'apolipoprotéine E, les mutations génétiques de l'APP ou des présénilines, BIN1, une protéine nécessaire au trafic vésiculaire ou encore la clusterin, protéine associée au processus de clearance cellulaire (Bagyinszky et al. 2014). Un grand nombre de facteurs environnementaux semble être impliqué dans cette forme de MA. Par exemple, nous pouvons énumérer la ménopause (pouvant expliquer pourquoi plus de femme sont concernées dans cette maladie) (Zandi et al. 2002), le diabète de type 2 (Luchsinger et al. 2007), l'hypertension artérielle (Kivipelto et al. 2001), l'hypercholestérolémie, l'obésité (Beydoun et al. 2008) (regroupés sous le terme de syndrome métabolique), l'alcoolisme (Anstey et al. 2009); ou encore d'autres facteurs psychologiques tels que le stress ou la dépression (Devanand et al. 1996). Il faut tout de même noter qu'il existe des facteurs environnementaux qui apparaissent comme protecteurs et qui retarderaient l'apparition de la maladie. C'est par exemple le cas de la pratique physique (Laurin 2001), de la consommation de caféine (Rosso et al. 2008; Flaten et al. 2014), de l'alimentation de type méditerranéenne (Scarmeas et al. 2006) ou encore du maintien d'une vie sociale active (Stern et al. 1994).

D. LES ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer a été décrite comme étant une maladie neurodégénérative, associée au vieillissement, et caractérisée par une perte lente, progressive et irréversible des fonctions intellectuelles. A son stade précoce, elle affecte principalement la mémoire à court terme qui se traduit chez le patient par des difficultés à se souvenir de faits récents, ou à acquérir de nouvelles informations. Ensuite, d'autres déficits cognitifs multiples apparaissent tels que l'aphasie (trouble du langage), l'apraxie (difficulté à réaliser des activités manuelles) et l'agnosie (déficit de la reconnaissance visuelle). Cette évolution des symptômes cliniques est corrélée avec l'apparition des lésions neurologiques qui commencent au niveau de

l'hippocampe (conséquences des troubles mnésiques) puis s'étend aux différentes régions corticales du langage, des tâches motrices ou de la vision. Les patients peuvent également être sujets à des troubles comportementaux tels que la dépression, l'agressivité ou une désinhibition sexuelle.

E. LA COMPOSANTE NEUROPATHOLOGIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

1. D'un point de vue macroscopique

D'un point de vue macroscopique, la MA se définit par une atrophie cérébrale (Alzheimer 1911). C'est l'apport de l'imagerie cérébrale qui a permis d'identifier les structures cérébrales atrophiées.

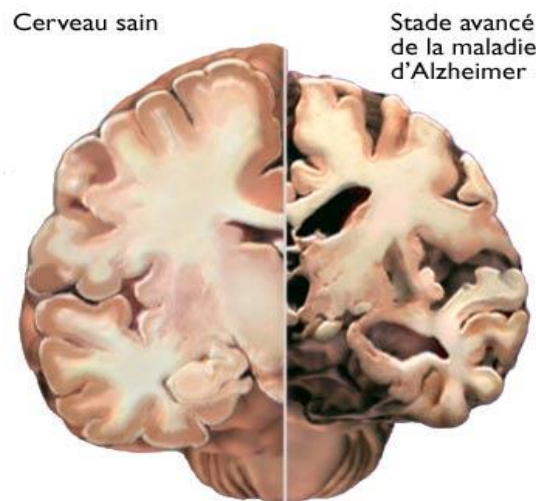


Figure 14 : Représentation schématique d'une coupe transversale de cerveau sain (gauche) et à un stade avancé de la MA (droite)

Cette atrophie suit le décours spatiotemporel des lésions histologiques, et est corrélée à la progression des signes cliniques observés chez les patients. Cette perte neuronale concerne dans un premier temps, le lobe temporal médian, comprenant l'hippocampe, l'amygdale et le cortex entorhinal, puis s'étend aux différentes régions corticales. Il peut également être observé un élargissement des sillons corticaux et une dilatation des ventricules cérébraux (Figure 14). L'hypothèse la plus crédible pour expliquer l'origine de cette importante atrophie serait due à une perte neuronale mais surtout synaptique (Terry 2000) qui serait la conséquence de la neurotoxicité induite par les lésions histopathologiques (les plaques séniles et la DNF).

2. D'un point de vue microscopique

D'un point de vue microscopique la MA est caractérisée par l'existence de deux types de lésions, observées pour la première fois, par Alois Alzheimer en 1907 (Alzheimer 1911) : l'une extracellulaire et l'autre intracellulaire qui correspondent respectivement aux dépôts amyloïdes appelés plaques séniles, et à l'agrégation de protéine Tau (*Tubulin Associated Unit*) hyper- et anormalement phosphorylée conduisant à la dégénérescence neurofibrillaire (Figure 15). Ces lésions apparaissent avant l'apparition des premiers signes cliniques et évoluent de façon stéréotypée ce qui a donné lieu à la classification des stades de la MA par Braak et Braak en 1991 (Braak & Braak 1991).

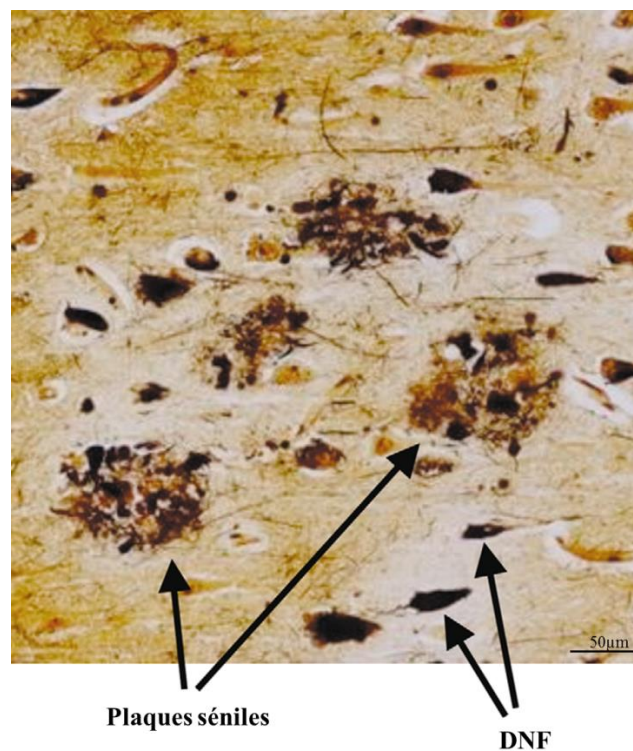


Figure 15 : Lésions histopathologiques de la Maladie d'Alzheimer

Présence des plaques séniles extracellulaires et de la DNF intraneuronale. D'après (Blennow et al. 2006)

a) Les plaques séniles : propagation et composition

Propagation des plaques séniles

Les plaques séniles, composées de dépôts amyloïdes, apparaissent dans un premier temps dans les régions néocorticales (cortex frontal, pariétal, temporal et occipital – Figure 16, phase 1), puis colonisent le cortex entorhinal, l'hippocampe et l'amygdale (Figure 16, phase 2) avant d'envahir les régions sous-corticales (ganglions de la base, thalamus et hypothalamus Figure 16, phase 3), le tronc cérébral (Figure 16, phase 4) et enfin le cervelet (Figure 16, phase 5). Cette progression, premièrement décrite par Braak et Braak en 1991 et reprise par la suite, se développe de façon antérograde en suivant les voies neuroanatomiques (Braak & Braak 1991; Thal et al. 2002).

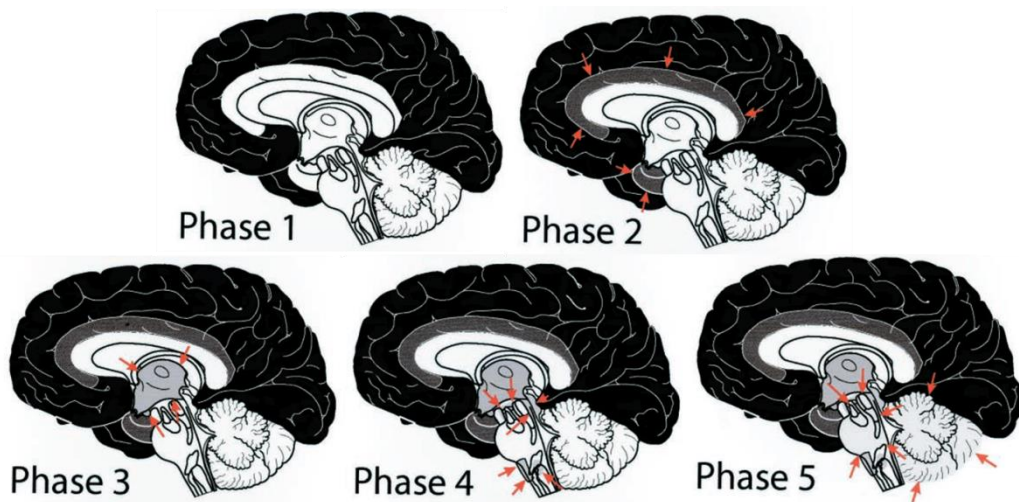


Figure 16 : Les cinq phases du développement de la pathologie amyloïde décrites par Braak & Braak

Phase 1 : atteinte néocorticale (cortex frontal, pariétal, temporal, occipital) ; **Phase 2** : atteinte allocorticale (hippocampe, cortex entorhinal, amygdale) ; **Phase 3** : atteinte subcorticale (le diencephale et le striatum) ; **Phase 4** : atteinte du tronc cérébral ; **Phase 5** : atteinte cérébelleuse (Braak & Braak 1991; Thal et al. 2002).

Composition des plaques séniles : balance entre le clivage amyloïdogénique et non amyloïdogénique du précurseur APP

C'est Glenner et Wong, en 1987, qui identifieront, par chromatographie, la nature du constituant de ces plaques séniles : un peptide de 4 kDa organisé en feuillets β plissés, qu'ils nomment le peptide amyloïde $A\beta$ (Glenner & Wong 1984). Ce peptide $A\beta$ est issu du clivage

amyloïdogénique de son précurseur, appelé APP pour « amyloïde precursor protein ». Ce précurseur subit un clivage dans un premier temps par la β -sécrétase BACE-1, entraînant la libération extracellulaire d'un peptide nommé sAPP β . Dans un second temps le clivage par le complexe γ -sécrétase composé des présénilines 1 et 2 (Figure 17) permet la libération d'un fragment AICD (*APP IntraCellular Domain*) intracellulaire et du peptide A β extracellulaire (LaFerla et al. 2007). Le peptide A β ainsi formé peut contenir 40 ou 42 acides aminés. On le nomme alors respectivement A β 40 et A β 42. De nature plus hydrophobe, l'isoforme A β 42 est l'isoforme pro-agrégative (Burdick et al. 1997) et constitue par conséquent la forme majoritaire des dépôts amyloïdes extracellulaires (Jarrett et al. 1993; Younkin 1998) alors que la forme A β 40 est majoritairement retrouvée au niveau de la paroi des vaisseaux cérébraux (Herzig et al. 2006).

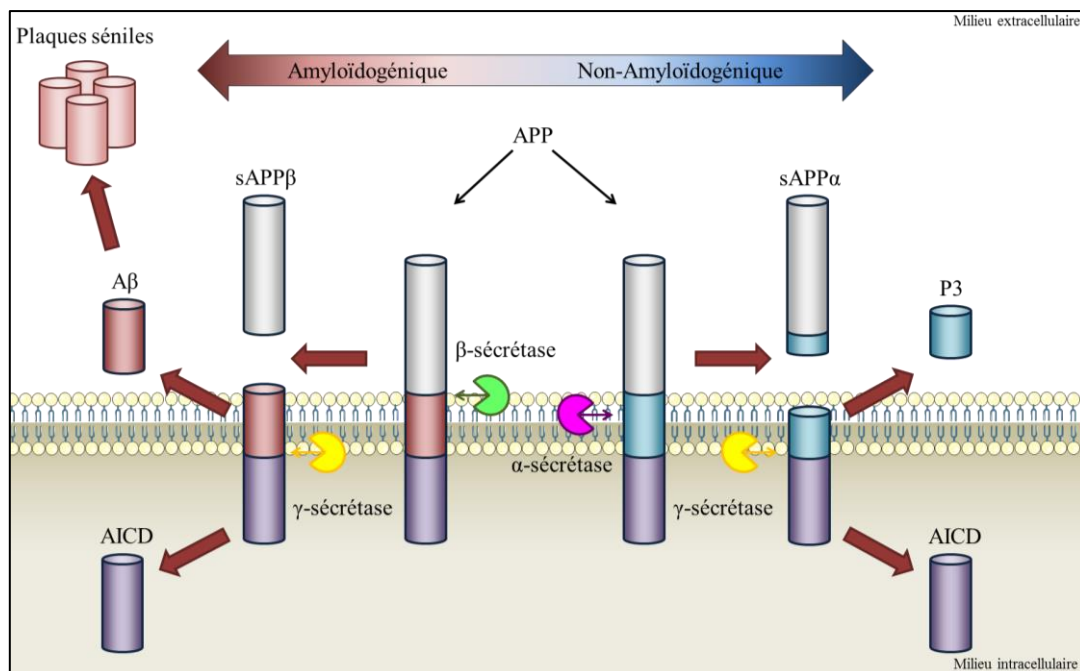


Figure 17 : Voies non-amyloïdogénique et amyloïdogénique de la protéolyse de l'APP

La voie non amyloïdogénique de l'APP (à droite) nécessite les clivages séquentiels par l' α et la β -sécrétase aboutissant à la génération du peptide sAPP α , du fragment P3 et AICD. A l'inverse, la voie amyloïdogénique (à gauche) nécessite le clivage de l'APP par la β et γ -sécrétase, aboutissant à la production du peptide sAPP β , du fragment AICD et du peptide A β . Ces derniers vont s'oligomériser en fibrille et conduire à la formation des plaques séniles extracellulaires. D'après (Zhou et al. 2011).

Il faut noter que le précurseur APP peut également être clivé par l' α -sécrétase (ADAM-10) à l'intérieur même de la séquence du peptide A β (Figure 17). Cette voie, dite non-amyloïdogénique, va à l'encontre de la formation du peptide A β et aboutit à la libération extracellulaire du peptide sAPP α qui a des propriétés neuroprotectrices, d'un fragment P3 et

d'un fragment AICD intracellulaire (Mattson 1997; Zhou et al. 2011). Très récemment, Willem et ses collaborateurs ont montré l'existence d'une troisième voie de clivage de l'APP (Willem et al. 2015). Cette voie est dépendante d'une quatrième enzyme de clivage : la sécrétase η . Cette enzyme clive l'APP dans sa région extracellulaire et libère un fragment sAPP η plus petit que le sAPP β . Ensuite l'action de l' α ou β -sécrétase donne naissance aux fragments A $\eta\alpha$ et A $\eta\beta$. Ces mêmes auteurs montrent non seulement que ces fragments libérés se retrouvent au niveau des neurites dystrophiques dans des cerveaux de patients Alzheimer et que le fragment A $\eta\alpha$ très toxique pour la synapse, diminue l'activité neuronale *in vivo* et altère la LTP hippocampique (Willem et al. 2015).

b) De la protéine Tau à la dégénérescence neurofibrillaire

La seconde lésion retrouvée dans les cerveaux de patients atteints de la MA est la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Cette lésion ne concerne pas que la MA mais est retrouvée dans un ensemble de maladies neurodégénératives appelées tauopathies. Parmi ces pathologies, nous pouvons retrouver la démence frontotemporale avec syndrome parkinsonien lié au chromosome 17 (FTDP-17), la dégénérescence corticobasale, le syndrome de Down, la paralysie supranucléaire progressive ou encore la dystrophie myotonique de type 1 (Buée et al. 2000). D'un point de vue moléculaire, cette DNF correspond à une agrégation intraneuronale, sous forme de filaments appariés en hélice (PHF : *Paired Helical Filaments*), de protéine Tau hyper- et anormalement phosphorylée (Brion et al. 1985). Bien que présente au niveau axonale, en condition pathologique la protéine Tau hyper- et anormalement phosphorylée se retrouve relocalisée au niveau somatodendritique (Baner et al. 1989; Braak et al. 1994).

Du gène MAPT à la protéine Tau

La protéine Tau, codée par le gène MAPT situé en chromosome 17, est retrouvée au niveau des neurones du système nerveux central (SNC) et périphérique mais aussi dans les muscles, le cœur, les reins ou encore les testicules (Gu et al. 1996). Le gène de Tau est composé de 16 exons, dont 14 sont codants (Andreadis et al. 1992; Sergeant et al. 2008). L'épissage alternatif des exons 2, 3 et 10 donneront naissance aux 6 isoformes possibles de Tau au niveau de système nerveux central (Sergeant et al. 2008) (Figure 18). En fonction de

l'isoforme, la taille de la protéine Tau varie de 352 à 441 acides aminés et sa masse moléculaire de 45 à 65 kDa (Buée et al. 2000). De par sa structure, la protéine Tau est considérée comme une protéine bipolaire. Son extrémité amino-terminale, plutôt chargée négativement, est appelée domaine de projection, et permet à la protéine Tau d'interagir avec d'autres protéines de la membrane ou du cytosquelette (Hirokawa et al. 1988; Brandt et al. 1995). A l'inverse, la région carboxy-terminale, plutôt chargée positivement, comprend les 3 ou 4 domaines de liaisons aux microtubules (R1, R2, R3 et R4, Figure 18) (Goedert & Jakes 1990; Butner & Kirschner 1991; Scott et al. 1991).

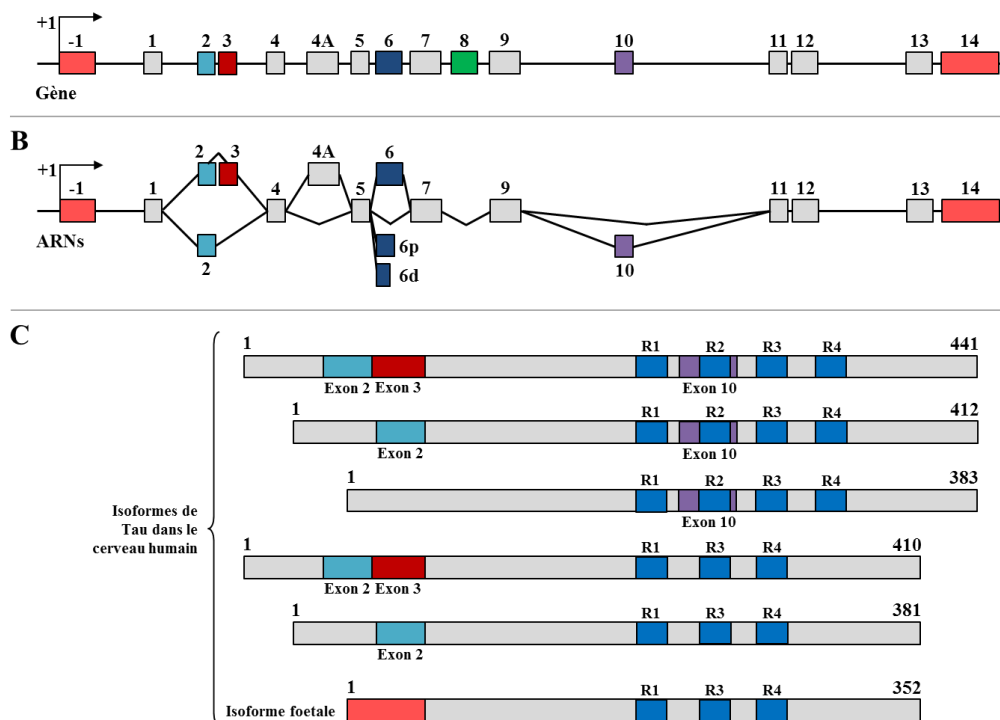


Figure 18 : Du gène MAPT aux protéines Tau

A. Le gène MAPT codant pour la protéine Tau compte 16 exons dont 14 codants. **B.** Les exons 1, 4, 5, 7, 9, 11, 12 et 13 sont constitutifs alors que les exons 2, 3 et 10 subissent un épissage alternatif. **C.** L'épissage alternatif de ces 3 exons donne naissance à 6 isoformes de Tau retrouvées dans le cerveau humain. (Sergeant et al. 2008)

Les fonctions physiologiques de Tau

Tout d'abord, la protéine Tau a été décrite en 1975 comme étant une protéine associée aux microtubules (MAP pour Microtubule-Associated Protein) (Weingarten et al. 1975; Cleveland et al. 1977). En effet, son premier rôle est d'assurer la stabilité et de réguler la dynamique microtubulaire (Drechsel et al. 1992) et par conséquent de contrôler le transport

axonal et les phénomènes de plasticité synaptique (Sutton & Schuman 2005; Magnani et al. 2007; Dixit et al. 2008). Le niveau de phosphorylation de Tau régule sa liaison aux microtubules (Sontag et al. 1996). En effet, moins la protéine Tau sera phosphorylée plus elle sera liée aux microtubules et stabilisera le système microtubulaire (Morris et al. 2011).

Par ailleurs, la protéine Tau pourrait être retrouvée dans le compartiment nucléaire et ainsi avoir d'autres fonctions au sein de la cellule (Hua & He 2003; Sjöberg et al. 2006; Sultan et al. 2011; Violet et al. 2014). Tout d'abord, Tau a été retrouvée en colocalisation avec la protéine nucléoline, suggérant un rôle dans l'organisation du nucléole (Loomis et al. 1990; Thurston et al. 1996; Sjöberg et al. 2006). De plus, des études ont montré que la protéine Tau aurait un rôle de protection de l'ADN contre la dénaturation thermique, les altérations induites par les radicaux libres ou un stress oxydatif (Hua & He 2003; Sultan et al. 2011; Violet et al. 2014).

Enfin, la protéine Tau peut également participer à la transduction de signaux au niveau de la cellule. En effet, la protéine Tau, de par son domaine amino-terminal libre, peut interagir avec des protéines de signalisation cellulaire. Par exemple, plusieurs études montrent l'existence d'une interaction entre la protéine Tau et les protéines à domaine SH3 de tyrosines kinases telles que Fyn/Src (G. Lee et al. 1998; Williamson et al. 2002) ou PI3K (Reynolds et al. 2008). Ainsi, la protéine Tau pourrait réguler de par cette liaison les signalisations cellulaires faisant appel à ces kinases. En particulier, il a été montré que la protéine Tau de par sa liaison avec Fyn, entraîne une modification des niveaux de phosphorylation de récepteurs NMDA synaptiques et donc participe aux phénomènes de plasticité synaptique (Ittner et al. 2010; Burnouf et al. 2013).

La phosphorylation : Point de départ de l'agrégation de Tau

L'agrégation de la protéine Tau est présente dans toutes les tauopathies dont fait partie la MA. La découverte de mutations sur le gène MAPT dans la FTDP-17 a mis en évidence le rôle crucial de la protéine Tau dans ces phénomènes neurodégénératifs (Spillantini & Goedert 1998). Cependant dans le cas de la MA, aucune mutation sur le gène codant pour la protéine Tau n'a été décelée. Plusieurs hypothèses expliquant les mécanismes conduisant à l'agrégation de Tau ont été émises, notamment la dérégulation de la phosphorylation (Buée et al. 2000).

La protéine Tau est sujette à de nombreuses modifications post-traductionnelles, telles que la phosphorylation, la glycosylation, la glycation ou encore la troncation. Concernant la phosphorylation, la protéine Tau compte 85 sites de phosphorylation et plus de 20 protéines kinases différentes ont été décrites comme pouvant phosphoryler cette protéine, parmi lesquelles nous avons la GSK3 β , les MAPK, JNK ou Cdk5 (Sergeant et al. 2008). La dérégulation de la phosphorylation de Tau constitue, à ce jour, l'hypothèse principale concernant l'origine des tauopathies. En effet, l'analyse biochimique d'extraits de cerveaux de patients atteints de MA a permis de mettre en évidence la présence de protéines Tau hyperphosphorylées sur des épitopes physiologiques (Ksiezak-Reding et al. 1992), c'est-à-dire pouvant être phosphorylées en condition physiologique, mais également sur des sites non phosphorylés en condition physiologique que l'on nomme alors phosphorylations anormales (Kopke et al. 1993).

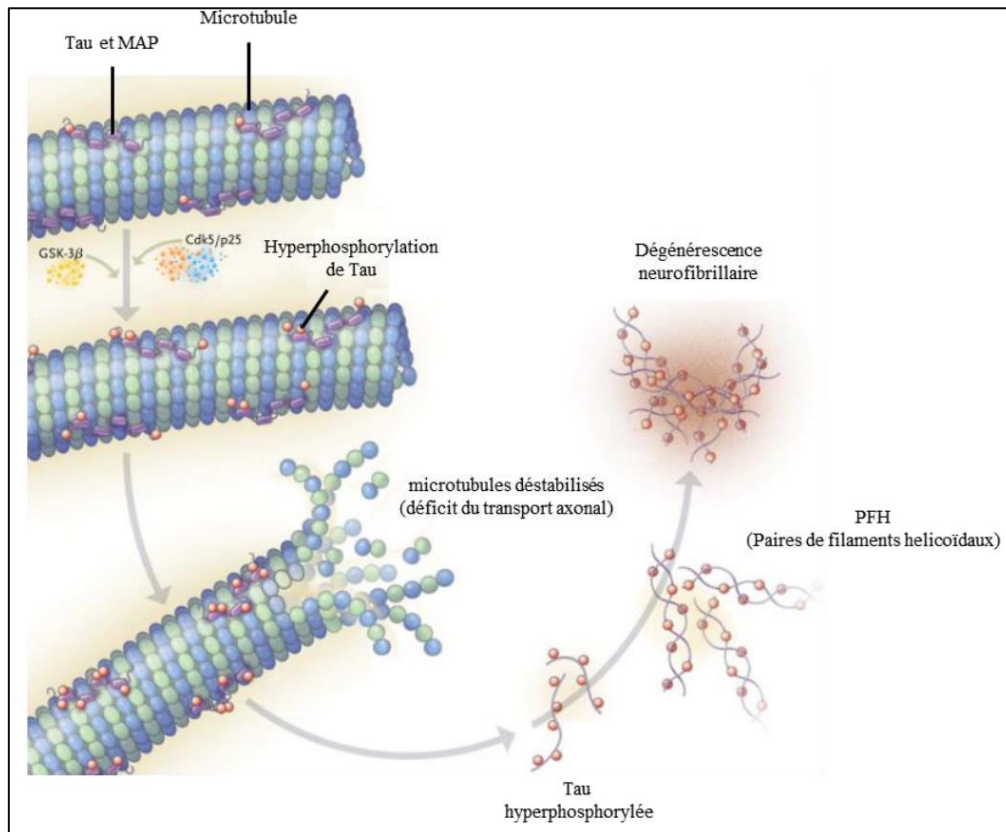


Figure 19 : Formation de la dégénérescence neurofibrillaire par hyperphosphorylation de la protéine Tau

La protéine Tau, liée au microtubule, est phosphorylée par différentes kinases, notamment la GSK3 β et Cdk5 entraînant son détachement des microtubules. Ceci a pour conséquence dans un premier temps d'induire la déstabilisation des microtubules et secondement d'amorcer la formation de filaments hélicoïdaux de protéines Tau hyperphosphorylées qui vont s'agréger et provoquer la DNF. D'après (Querfurth & Laferla 2010).

L'ensemble de ces phosphorylations va entraîner un détachement de Tau des microtubules et conduire à son agrégation et à la perte de ses fonctions physiologiques (Figure 19). Outre l'agrégation de Tau, le détachement de Tau des microtubules aura un certain nombre d'autres conséquences en cascades. En effet, la perte de liaison de Tau aux microtubules entraîne la désorganisation du réseau microtubulaire (Bramblett et al. 1993; Alonso et al. 1994) qui est délétère au transport axonale et plutôt favorable à la dégénérescence synaptique (Mandelkow et al. 2003) perturbant ainsi la communication neuronale. Par ailleurs, les formes de Tau agrégées, dite pathologiques, vont acquérir de nouvelles fonctions ; on appelle ceci un gain de fonction toxique de Tau (Nishimura et al. 2004; Steinhilb et al. 2007).

Propagation de la DNF

Tout comme pour la propagation des plaques séniles, la propagation de la DNF suit un schéma précis.

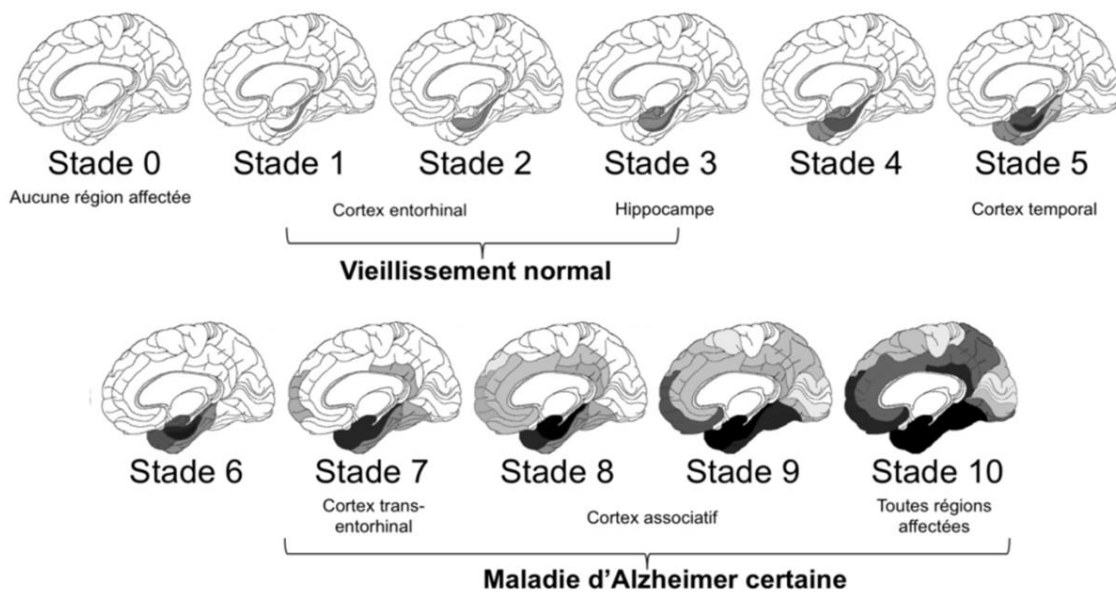


Figure 20 : Evolution stéréotypée de la pathologie Tau

*La pathologie apparaît précocement au niveau du cortex entorhinal et de l'hippocampe et envahit progressivement l'ensemble des aires corticales. **Stade 0** : Cerveau sain ; **Stade 1-2** : Atteinte cortex entorhinal ; **Stade 3** : Atteinte hippocampique ; **Stade 4-6** : Atteinte temporale ; **Stade 7** (Stade I-II de Braak) : Atteinte des cortex trans-entorhinaux ; **Stade 8-9** (Stade III-IV de Braak) : Atteinte des cortex associatifs et système limbique ; **Stade 10** (Stade V-VI de Braak) : Atteinte isocorticale. D'après (Delacourte et al. 1999; Braak et al. 2011).*

L'examen post-mortem de 83 cerveaux a permis de mettre en évidence le développement spatio-temporel de cette lésion et d'identifier les 6 stades de Braak (Braak & Braak 1991; Braak et al. 2011). Delacourte et ses collaborateurs détailleront ces stades en 10 étapes (Delacourte et al. 1999) (Figure 20). Dans les premiers stades, la DNF intraneuronale apparaît au lobe temporal, au niveau du cortex transentorhinal et de l'hippocampe, ceci de manière précoce, avant l'apparition des premiers signes cliniques et serait présent lors du vieillissement normal. Ensuite la DNF se propage aux aires corticales et sous corticales voisines (amygdale, noyau basal de Meynert et locus coeruleus) avant d'englober l'ensemble du cortex (Figure 20). Bien que anticipée sur l'apparition des signes cliniques, la propagation de la DNF est corrélée aux déficits cognitifs observés dans la MA (Duyckaerts et al. 1997; Delacourte et al. 1999).

c) Conséquences sur le fonctionnement synaptique et la mémoire

Différentes études ont cherché à comprendre l'implication et la conséquence de l'une ou l'autre des lésions histopathologiques de la MA sur le fonctionnement synaptique, notamment sur la transmission et la plasticité synaptique de l'hippocampe (Crimins et al. 2013).

Implication de la pathologie amyloïde dans les déficits synaptiques

Au sujet de la pathologie amyloïde, Selkoe reprend différents travaux réalisés sur des lignées de souris transgéniques portant des mutations du gène codant pour l'APP (Selkoe 2002). Des études électrophysiologiques réalisées sur trois lignées de souris développant la pathologie amyloïde ont montré que ces souris, avant même de pouvoir détecter la présence de plaques séniles, présentaient non seulement une diminution de l'efficacité de leur transmission synaptique hippocampique mais également des altérations de LTP corrélées à des déficits mnésiques (Chapman et al. 1999; Larson et al. 1999; Moechars et al. 1999). A partir de ces travaux, il était difficile d'en déduire quelle forme amyloïde (monomères, oligomères ou fibrilles) était responsable de ces atteintes synaptiques. Cependant, des études réalisées suite à l'injection intracérébroventriculaire d'oligomères d'A β affirmeront que cette forme est bien la forme toxique qui est responsable des altérations synaptiques et mnésiques (Walsh et al. 2002).

Ces oligomères induisent des modifications morphologiques de la synapse et plus précisément entraînent une perte des boutons synaptiques (Shankar et al. 2007). De plus, ils sont capables de modifier le transport axonal (Decker et al. 2010) et de perturber la recapture du glutamate à la synapse ; ce qui a pour conséquence de diminuer la transmission synaptique basale et d'augmenter la LTD (Li et al. 2009). Par ailleurs, ils affectent également le trafic à la membrane plasmique des sous-unités constituant les récepteurs NMDA pouvant expliquer l'altération de la LTP hippocampique (Snyder et al. 2005). Plus récemment, il a pu être démontré que l'effet toxique d'A β sur les activités synaptiques de l'hippocampe nécessite l'activation excessive des récepteurs NMDA extrasynaptiques (Li et al. 2011). Ces récepteurs extrasynaptiques sont connus pour participer aux phénomènes d'excitotoxicité du glutamate (Stanika et al. 2009) et à la mort cellulaire (Hardingham et al. 2002; Zhou et al. 2015).

Implication de la pathologie Tau dans les déficits synaptiques

Bien qu'un grand nombre de faits montre le rôle délétère de la pathologie Tau sur les fonctions synaptiques, les mécanismes d'action impliqués sont peu connus (Crimins et al. 2013). L'une des explications la plus communément admise est que la déstabilisation du réseau microtubulaire induite par la pathologie Tau induit une altération du transport axonal de vésicules synaptiques mais aussi de mitochondries, organites essentiels à la transmission synaptique (Mandelkow et al. 2003; Kopeikina et al. 2012; Crimins et al. 2013).

Un grand nombre d'étude relie la protéine Tau à des déficits synaptiques. Il est par exemple constaté que la protéine Tau est impliquée dans l'hyperexcitabilité neuronale hippocampique dans des modèles d'épilepsie (Holth et al. 2013) ou encore que la présence des agrégats de Tau dans les neurones de patients atteints de MA est corrélée à une diminution d'expression de la synaptophysine, une protéine participant à la neurotransmission synaptique (Callahan & Coleman 1995).

De plus, l'expression de la protéine Tau humaine dans un modèle murin KO pour cette protéine entraîne des déficits synaptiques ; ce qui met en avant le fait qu'une surexpression de protéines Tau, non agrégatives, puisse être délétère au fonctionnement synaptique (Polydoro et al. 2009). Cependant, il faut noter que l'absence de toute protéine Tau est également délétère pour la fonction synaptique et induit notamment une altération de la LTP (Ahmed et al. 2014). D'autres études affirment également que la forme de Tau hyperphosphorylée mais

non agrégée est toxique pour la synapse (Eckermann et al. 2007; Yoshiyama et al. 2007). En effet, le modèle murin Tg4510 manifeste des déficits synaptiques de façon antérieure à l'apparition d'agrégats de Tau, impliquant ainsi les formes solubles de Tau dans la toxicité synaptique (Kopeikina et al. 2012). Dans ce modèle, l'accumulation de Tau libre à la synapse induit un renforcement de l'ancrage des récepteurs NMDA à la membrane, ce qui peut participer aux phénomènes d'excitotoxicité (Ma et al. 2013; Ittner et al. 2010).

La majorité des études cherchant à déterminer le rôle de la pathologie Tau dans la MA est réalisée à partir de modèles murins exprimant une protéine Tau humaine qui porte des mutations génétiques sur le gène MAPT, comme par exemple P301L, P301S ou encore G272V. Ces mutations ne sont pas présentes dans la MA mais dans la FTDP-17, une autre démence de la famille des tauopathies. Les modèles porteurs de ces mutations présentent différentes atteintes synaptiques. Par exemple les modèle Tg4510 et P301L, porteurs de la mutation P301L, présentent une perte d'expression des récepteurs synaptiques NMDA et AMPA, une perte de boutons synaptiques (Kopeikina et al. 2013) et une altération de LTP accompagnée d'une hyperexcitabilité (Hoover et al. 2010; Chong et al. 2011) et de déficits au niveau de la clearance du glutamate synaptique (Hunsberger et al. 2015). Enfin, au sein du laboratoire, le modèle THY-Tau22 développé, surexprime une protéine Tau humaine mutée en 2 sites, P301S et G272V, et développe également une atteinte synaptique qui se traduit par une diminution de l'activité basale hippocampique ainsi que de la LTD (Schindowski et al. 2006; Van Der Jeugd et al. 2011).

Interaction entre A β et Tau dans les déficits synaptiques

D'un point de vue chronologique, la DNF apparaîtrait avant la formation des plaques séniles et l'évolution spatio-temporelle de la DNF serait corrélée avec l'apparition des signes cliniques (Delacourte et al. 1999; Delacourte et al. 2002; Braak & Del Tredici 2004). Bien que la DNF soit intracellulaire et les dépôts amyloïdes extracellulaires, certains travaux montrent une action synergique de ces deux lésions sur les déficits synaptiques observés dans la MA (Crimins et al. 2013; Spires-Jones & Hyman 2014).

Différentes études montrent le rôle actif de la protéine Tau dans les effets synaptotoxiques (Ittner et al. 2010), ou dans la mort cellulaire induite par l'A β (Leroy et al. 2012), montrant ainsi une action synergique des deux lésions de la MA. De même, Roberson

et ses collaborateurs observent une réduction des altérations mnésiques et de l'excitotoxicité présentes *in vivo* dans un modèle murin de dépôts amyloïdes lors d'une suppression de la protéine Tau endogène (Roberson et al. 2007). Par ailleurs, *in vitro*, l'application d'A β sur des cultures neuronales induit une perte des épines dendritiques spécifiquement dans des régions riches en calcium, où la protéine Tau est agrégée, où les microtubules sont désorganisés et où la distribution en mitochondries est altérée (Zempel et al. 2010; Zempel et al. 2013).

Ces données suggèrent donc que les deux lésions histopathologiques de la MA puissent agir de concert dans les altérations synaptiques observées. Cependant, la maladie d'Alzheimer est également caractérisée par d'autres déterminants tels que la neuroinflammation et l'insulinorésistance centrale, qui contribuent également au développement des déficits synaptiques et mnésiques observés dans la MA. Les deux prochaines parties de ce manuscrit concerneront l'implication de ces deux déterminants physiopathologiques dans la maladie d'Alzheimer.

La première partie concernera l'impact de la neuroinflammation sur la composante synaptique et mnésique. Après une introduction permettant de remettre en contexte la relation étroite et réciproque entre les pathologies amyloïdes ou Tau et la neuroinflammation, nous analyserons en détail le rôle d'une chimiokine, le CCL3, sur le fonctionnement synaptique hippocampique et les processus mnésiques.

La seconde partie du manuscrit concernera le rôle de l'insuline au niveau centrale et sa contribution à la MA. Il est à ce jour bien établi que le diabète de type II est un facteur de risque au développement de MA. Cependant, les travaux de recherche réalisés dans cette partie du manuscrit permettront de mettre en avant une relation possible entre la protéine Tau et la signalisation centrale à l'insuline.

PARTIE I :

**LA NEUROINFLAMMATION
ET LES DEFICITS MNESIQUES
DE LA MALADIE
D'ALZHEIMER :**

**FOCUS SUR LA
CHIMIOKINE CCL3**

INTRODUCTION

A. LA NEUROINFLAMMATION DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

L'inflammation est présente dans de nombreuses neuropathies telles que la sclérose en plaques ou la maladie de Parkinson (Glass et al. 2010; Wyss-coray et al. 2012). Au sujet de la MA, cette neuroinflammation est décrite comme étant la troisième composante de la MA, derrière les plaques séniles et la DNF (Akiyama et al. 2000). Par ailleurs, des études épidémiologiques révèlent que la consommation chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens entraîne une diminution du risque de développer la MA, montrant bien le rôle important de la neuroinflammation dans la MA (McGeer et al. 1996; McGeer & McGeer 2007).

1. Définition de la neuroinflammation dans la MA

La neuroinflammation est définie comme étant l'activation du système immunitaire inné cérébral en réponse à des lésions du tissu cérébral ou à la présence d'éléments détectés comme pathogène. La réponse inflammatoire observée dans la MA est complexe (Heneka et al. 2015) et se caractérise dans un premier temps par une activation des cellules gliales en réponse aux lésions pathologiques. Par ailleurs, les taux des médiateurs inflammatoires (interleukines, cytokines, chimiokines) présents au niveau des cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer se retrouvent être plus abondants par rapport à des individus de même âge (Blum-Degen et al. 1995; Tarkowski et al. 1999; Xia & Hyman 1999). En effet, en réponse à la présence de composants pathologiques, la microglie et les astrocytes libèrent un ensemble de molécules inflammatoires telles des protéines du complément, des cytokines (IL1 β (Interleukine 1 β), TNF α (*Tumor necrosis factor α*), IL6 (Interleukine 6)), des chimiokines (MCP-1, CCL3, CCL5), des espèces réactives de l'oxygène ou des prostaglandines (PGE2) qui auront pour but d'entretenir cette neuroinflammation mais peuvent également avoir des conséquences néfastes et favoriser la mort neuronale (Akiyama et al. 2000; Cartier et al. 2005; Glass et al. 2010; Heneka et al. 2015). De manière générale, cette neuroinflammation est également accompagnée d'une infiltration lymphocytaire avec ou sans dommage de la barrière hémato-encéphalique (Itagaki et al. 1988; Rogers et al. 1988; Togo et al. 2002) dans le but d'augmenter l'élimination des agrégats pathologiques par phagocytose.

2. Interaction réciproque entre la neuroinflammation, A β et Tau

a) A l'origine de la neuroinflammation

De par la localisation extracellulaire des plaques séniles, la neuroinflammation chronique de la MA peut être définie comme une conséquence de la pathologie amyloïde. Au niveau des tissus post-mortem des patients atteints de la MA, les cellules gliales activées, la microglie et les astrocytes, sont retrouvées à proximité des plaques séniles montrant une relation intime entre l'activation gliale et la pathologie amyloïde (Rogers et al. 1988; Akiyama et al. 1996; Sofroniew & Vinters 2010). Cependant, la microglie et les astrocytes activés sont également retrouvés à proximité de la DNF observée sur le tissu cérébral de patients Alzheimer (Sheng et al. 1997; Zilka et al. 2012). De plus, l'analyse de différents modèles de tauopathies révèle la présence d'une neuroinflammation, montrant ainsi que la pathologie Tau, peut-être, elle aussi, élément déclencheur d'une neuroinflammation (Bellucci et al. 2004; Bellucci et al. 2011; Yoshiyama et al. 2007; Garwood et al. 2010; Belarbi et al. 2011; Laurent et al. 2011).

D'un point de vue mécanistique, les peptides amyloïdes et les protéines Tau pathologiques apparaissent capables d'induire l'activation des cellules microgliales et astrogliales (Glass et al. 2010). Ces cellules expriment à leur surface des récepteurs capables de lier le peptide amyloïde.

Le premier d'entre eux est le récepteur Toll-like de type 4 (TLR4) (Landreth & Reed-Geaghan 2009). Dans un premier temps, une étude histologique a montré une colocalisation entre les TLR4 et les plaques amyloïdes dans le cortex entorhinal de patients atteints de MA (Walter et al. 2007). Ensuite, différentes études mettent en avant le rôle important de ces récepteurs dans la régulation de la pathologie amyloïde. En effet, les souris APP/PS1, connues pour développer la pathologie amyloïde, développent une neuroinflammation qui peut participer à l'élimination des plaques séniles. La mutation ou la suppression génétique des TLR4 dans ce modèle induit non seulement une diminution de la neuroinflammation (Jin et al. 2008) mais également une augmentation du nombre de plaques amyloïdes (Tahara et al. 2006). De plus, des expériences *in vitro* réalisées à partir de cultures de cellules microgliales ont permis de mettre en évidence l'implication des TLR4 directement dans le processus de phagocytose de l'A β par la microglie (Tahara et al. 2006).

Les seconds récepteurs majeurs impliqués dans l'activation microgliale par l'A β sont les récepteurs des produits terminaux de glycation (RAGEs : *Receptor for advanced glycation end products*) (Yan et al. 1996). Des travaux montrent que l'inhibition de l'activation des RAGE par l'A β induit une réduction de la production de marqueurs inflammatoires en réponse à l'activation microgliale (Ramamy et al. 2009) et que ce récepteur joue un rôle important dans la clairance de l'A β (Bu 2009).

Bien qu'une relation de proximité soit établie entre les cellules gliales et la pathologie Tau, les mécanismes par lesquels la pathologie Tau intraneuronale promeut la neuroinflammation restent inconnus. De manière surprenante, l'analyse de différents modèles de tauopathie (P301S et THY-Tau22) montre que la neuroinflammation, comme les altérations mnésiques précèdent le développement de la DNF, sous-tendant une implication des processus neuroinflammatoires dans l'apparition et la progression de la pathologie Tau (Yoshiyama et al. 2007; Dumont et al. 2011; Laurent et al. 2011).

Par ailleurs, les neurones eux-mêmes participent à l'induction de la neuroinflammation. En effet, les neurones, en condition basale, libèrent de la fractalkine (CX3CL1) qui maintient la microglie dans un état quiescent, en agissant sur son récepteur microglial CX3CR1 (Lyons et al. 2009). Une réduction des taux de fractalkine a été retrouvée dans le cortex d'un modèle murin amyloïde, ce qui pourrait contribuer à l'activation microgliale de ce modèle (Duan et al. 2008).

b) Le cercle vicieux de la neuroinflammation

Les relations entre la neuroinflammation et le développement des lésions neuropathologiques associées à la MA sont réciproques (Figure 21). Comme nous avons pu le voir dans le chapitre précédent, les lésions histopathologiques de la MA sont en interaction avec les cellules gliales et permettent ainsi leur activation et le déclenchement du processus neuroinflammatoire. En retour, les cellules gliales activées, notamment la microglie, vont participer à la clairance des plaques séniles par phagocytose (Frackowiak et al. 1992; Frautschy et al. 1998).

Cependant les effets bénéfiques de la neuroinflammation sur les lésions de la MA ne sont que transitoires (Mizuno 2012). En effet, les cytokines libérées par les cellules gliales activées vont agir en feed-back sur ces cellules et réprimer l'activité de phagocytose

(Koenigsknecht-Talboo & Landreth 2005). Ainsi, les cellules gliales activées peuvent exercer un rôle délétère sur les lésions neuropathologiques de la MA.

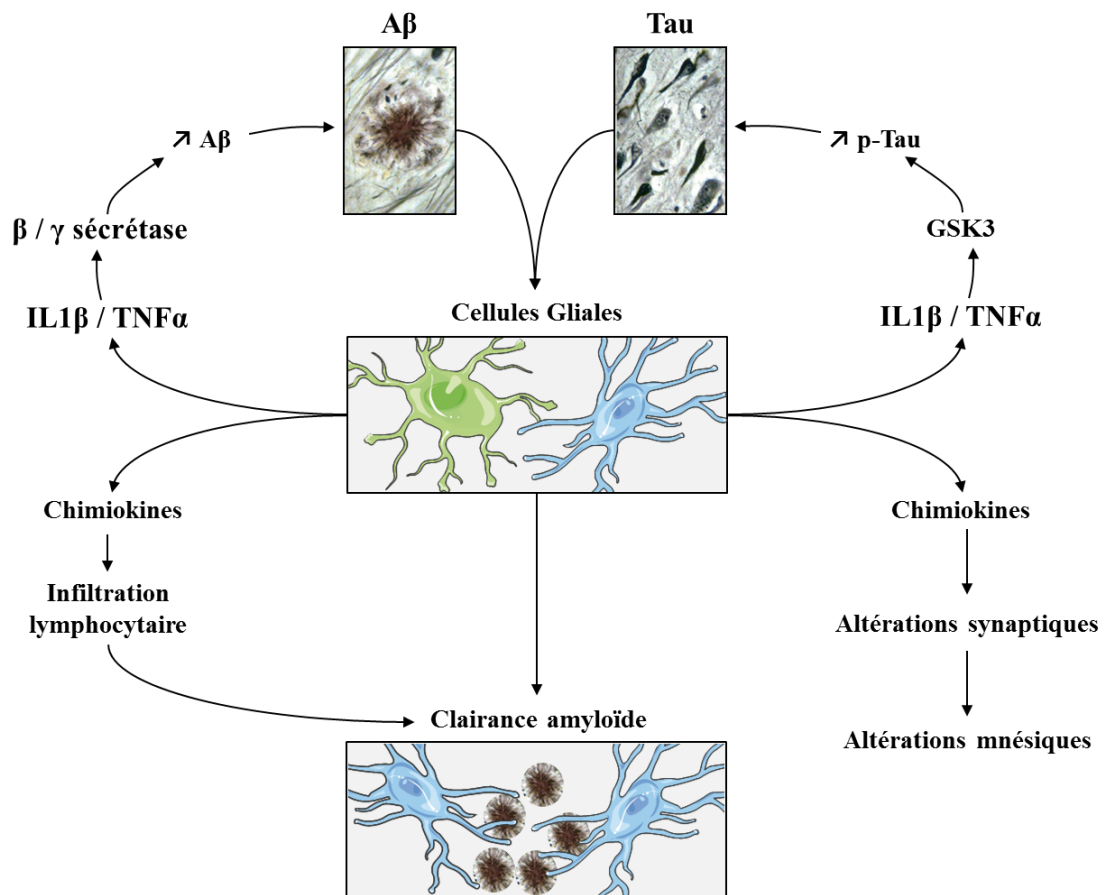


Figure 21 : Le cercle vicieux et le rôle controversé de la neuroinflammation

Bien que la neuroinflammation induite par les lésions histopathologiques de la MA participe à la clairance amyloïde, elle entretient également le développement de la pathologie amyloïde et Tau et entraîne l'apparition de déficits synaptiques et mnésiques.

Concernant la pathologie amyloïde, Nadler et ses collaborateurs ont montré que les astrocytes activés peuvent surexprimer des composants de la γ -sécrétase et donc entraîner une augmentation de la production des fragments amyloïdes (Nadler et al. 2008). Par ailleurs, les cytokines proinflammatoires, telles que l'IL1 β et le TNF α , peuvent moduler directement la production du peptide amyloïde en augmentant l'activité de la γ -sécrétase (Liaoi et al. 2004) et les niveaux d'expression de la β -sécrétase (Yamamoto et al. 2007).

Concernant la pathologie Tau, des injections de lipopolysaccharide (LPS), connues pour induire une inflammation, entraîne une augmentation de la pathologie Tau dans un modèle

murin mimant les deux pathologies de la MA (Kitazawa et al. 2005; Sy et al. 2011). De même, certains marqueurs inflammatoires tels que l'IL1 β peuvent activer les kinases p38 MAPK et GSK3 β et provoquer une hyperphosphorylation de la protéine Tau (Sheng et al. 2000; Li et al. 2003; Ghosh et al. 2013). A l'inverse, l'inactivation de l'IL1 β permet une restauration des capacités mnésiques et une diminution de la pathologie Tau (Kitazawa et al. 2011).

Néanmoins, les effets d'une suractivation microgliale, par une absence d'expression du récepteur à la fractalkine, auront des effets différents sur un modèle de tauopathie ou de pathologie amyloïde. En effet, les souris hTau (modèle de tauopathie) KO pour le récepteur CX3CR1 développent plus précocement et plus intensément la pathologie Tau en association avec des troubles mnésiques (Bhaskar et al. 2010; Maphis et al. 2015) alors que ce même KO CX3CR1 croisé à des souris APP (modèle de pathologie amyloïde) entraîne une diminution de la charge amyloïde (Lee et al. 2010). Ceci illustre bien l'ambiguïté des effets de l'activation microgliale sur les lésions pathologiques de la MA. Dans l'ensemble, ces données indiquent qu'il existe une relation étroite et mutuelle entre les processus neuroinflammatoires et les composantes lésionnelles de la MA.

3. Le rôle controversé de la neuroinflammation dans la MA

Le rôle de l'inflammation au niveau des cerveaux de patients atteints de la MA reste à définir et est très controversé.

En effet, *in vitro* il a été montré que la microglie, appelée macrophage du cerveau, est capable de phagocyter les plaques séniles offrant donc un rôle bénéfique à cette neuroinflammation (Frackowiak et al. 1992; Frautschy et al. 1998). Toutefois, Fang et ses collaborateurs montrent qu'un blocage des récepteurs RAGE de la microglie, autrement dit de l'activation microgliale par l'A β , entraîne une réversion des troubles mnésiques des souris développant la pathologie amyloïde, laissant supposer que l'activation microgliale ait un rôle délétère dans ce modèle (Fang et al. 2010).

Les astrocytes, en condition normale, ont pour rôle d'assurer l'homéostasie ionique du SNC, l'apport énergétique des neurones et la régulation des activités synaptiques (Perea & Araque 2010; De Pittà et al. 2015). De plus, ces astrocytes activés participent à la clairance amyloïde, soit en phagocytant et dégradant l'A β directement (Koistinaho et al. 2004) ou en

améliorant la fonction de phagocytose de la microglie sur les agrégats amyloïdes (Terwel et al. 2011), offrant ainsi un rôle bénéfique vis-à-vis de la pathologie amyloïde. Cependant, en condition pathologique, la réaction astrocytaire induit un changement de fonction des astrocytes. En effet, cette réaction astrocytaire est accompagnée d'une surexpression de GFAP, marqueur d'activation astrocytaire, mais il peut être constaté une diminution de l'expression du transporteur astrocytaire de glutamate, EAAT-2 (Simpson et al. 2010). Ceci entraînera une accumulation synaptique de glutamate libéré par les neurones, mais aussi par les astrocytes eux-mêmes activés par l'A β , et participera aux phénomènes d'excitotoxicité induits par A β (Talantova et al. 2013).

Par ailleurs, différentes études renforcent l'idée d'un rôle néfaste de l'inflammation. En effet, l'induction d'une inflammation par des injections de LPS, entraîne chez le rongeur le développement des pathologies amyloïdes et Tau retrouvées dans la MA (Bhaskar et al. 2010; Kitazawa et al. 2005; D. C. Lee et al. 2010; Roe et al. 2011). Toujours en ce sens, l'immunosuppression du modèle de tauopathie P301S entraîne une diminution de la pathologie Tau (Yoshiyama et al. 2007) de même que l'administration d'anti-inflammatoire sur différents modèles murins amyloïdes entraîne une diminution de leur charge amyloïde et une amélioration mnésique (Lim et al. 2000; Lim et al. 2001).

Pour finir, l'activation de ces cellules gliales ne sera pas sans conséquence sur le fonctionnement neuronal. En effet, l'activation des cellules gliales entraîne la libération d'une multitude de médiateurs inflammatoires tels que l'interleukine IL1 β , la cytokine TNF α ou encore les chimiokines CCL3, CCL4 et CCL5 (Lue et al. 2001; Cameron & Landreth 2010; Wyss-coray et al. 2012) qui auront un double rôle. Premièrement connues pour avoir un rôle chimio-attractant sur les lymphocytes T et les macrophages, ces chimiokines participeront indirectement à l'élimination des agrégats extracellulaires pathologiques (Man et al. 2007; M. Li et al. 2009; Fisher et al. 2010). Cependant, elles pourront avoir des effets délétères sur le fonctionnement synaptique (cf. B de cette partie introduction) comme par exemple induire des altérations dans la transmission synaptique ou la plasticité et donc participer aux atteintes mnésiques de la MA (Yirmiya & Goshen 2011).

En conclusion, de par ces informations nous pouvons affirmer que la neuroinflammation, bien qu'ayant dans un premier temps un rôle bénéfique vis-à-vis des charges lésionnelles, devient rapidement délétère et participe à l'évolution de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

B. LA NEUROINFLAMMATION, LA SYNAPSE ET LA MEMOIRE

1. Rôle des cytokines pro-inflammatoires

Il est à ce jour bien établi que le système immunitaire peut modifier le fonctionnement cérébral et le comportement. A la vue du rôle important des cytokines pro-inflammatoires sur le fonctionnement neuronal, certains auteurs les classent dans la catégorie des neuromodulateurs (Vitkovic et al. 2000). En condition normale, quiescente, le système immunitaire participe à la plasticité synaptique, à la neurogenèse ou encore à la mémoire. La preuve de ce concept est apportée par le fait que des souris déficientes en système immunitaire développent des problèmes mnésiques sur des tests dépendant de l'hippocampe (Brynskikh et al. 2008) et que la restauration du système immunitaire permet une restauration des déficits mnésiques (Ron-Harel et al. 2008). Cependant un emballement de ce système devient rapidement délétère (Yirmiya & Goshen 2011). La majorité des études sur le rôle de la neuroinflammation sur l'apprentissage et la mémoire se concentre sur les cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL1 β , IL6 et le TNF α .

a) L'IL1 β

L'IL1 β est la cytokine proinflammatoire la plus étudiée dans les processus d'apprentissage et de mémoire. Elle joue, **en condition non-pathologique**, un rôle prépondérant lors des phases de consolidation mnésique, en lien avec le fonctionnement hippocampique.

Les études réalisées sur le modèle murin KO pour le récepteur à l'IL1 β ont permis de déterminer le rôle de cette cytokine dans les phénomènes de plasticité synaptique et mnésique. L'analyse comportementale de ce modèle révèle un ralentissement de l'apprentissage lors d'un test de mémoire spatiale ou conditionnée (Avital et al. 2003; Goshen et al. 2007). Cette altération peut être corrélée à une incapacité de ces animaux à développer de la LTP au niveau du gyrus denté ou des CA1 de l'hippocampe (Avital et al. 2003; Goshen et al. 2009). Goshen et ses collaborateurs associent les altérations de la LTP et les atteintes mnésiques des souris KO pour le récepteur à l'IL1 β avec une diminution de la formation de nouvelles connections synaptiques, processus impliqué dans des phénomènes de consolidation mnésique (Segal 2005; Goshen et al. 2009). Néanmoins, de manière surprenante, le modèle murin KO pour les

cytokines IL1 α et β n'a aucun déficit de plasticité synaptique (Ikegaya et al. 2003). La fonctionnalité du récepteur à l'IL1 β semble jouer un rôle important dans les processus de plasticité synaptique et la mémoire sans pour autant que l'IL1 β soit indispensable.

Par ailleurs, il a été montré que l'expression génique de l'IL1 β est fortement augmentée suite à un test de mémoire à long terme conditionnée (Goshen et al. 2007) ou d'un test de mémoire spatiale à court terme (Labrousse et al. 2009) mais également suite à l'induction *in vivo* de LTP par des stimulations à haute fréquence (HFS) (Schneider et al. 1998; Balschun et al. 2003). Balschun et ses collaborateurs constatent que l'augmentation d'expression de l'IL1 β post-HFS est moins importante chez les sujets âgés et que ceci peut être corrélée avec une diminution du pourcentage de LTP (Balschun et al. 2003).

Cette augmentation d'IL1 β , succédant l'induction de LTP semble avoir un rôle dans la maintenance de ce processus de plasticité. En effet, l'administration d'un antagoniste des récepteurs de l'IL1 β , l'IL1ra, induit des altérations mnésiques (Yirmiya et al. 2002; Goshen et al. 2007; Spulber et al. 2009). De plus, son administration après la phase d'induction de la LTP altère la phase tardive de ce processus de plasticité (Schneider et al. 1998). Ces effets de l'IL1ra peuvent être corrélées *in vitro* avec une diminution de la libération du glutamate, neurotransmetteur excitateur (Loscher et al. 2003) mais également avec une diminution d'expression des sous-unités des récepteurs AMPA qui participent aux maintien de la LTP (Spulber et al. 2009).

A l'inverse, une élévation intracérébroventriculaire d'IL1 β (à faible dose : 10-15ng/rat) induit une facilitation mnésique lors de tests dépendant de l'hippocampe (Yirmiya et al. 2002; Song et al. 2003) qui est corrélée *in vitro* (0.05ng/mL) à une augmentation de la phosphorylation de la sous-unité NR2B des récepteurs NMDA ; ce qui contribue au maintien de ces récepteurs à la membrane synaptique et augmente le flux calcique nécessaire au processus de LTP (Viviani et al. 2003).

Dans l'ensemble, l'augmentation d'expression de l'IL1 β succédant les tâches mnésiques ou les phénomènes de plasticité synaptique, ainsi que le blocage pharmacologique et génétique de l'IL1 β démontre la nécessité de cette cytokine proinflammatoire dans les processus de plasticité synaptique ainsi que les phénomènes mnésiques dans des conditions physiologiques.

Cependant, des expériences réalisées *ex vivo*, à partir d'enregistrements des activités synaptiques sur des tranches d'hippocampe, montrent que les effets de l'IL1 β sur les phénomènes de plasticité synaptique peuvent être différents en fonction de la dose appliquée (Coogan et al. 1999; Ross et al. 2003). En effet, des effets néfastes de l'IL1 β sur la fonction mnésique ont été constatés suite à des injections icv aiguës d'IL1 β à forte concentration (100ng/rat), mimant la **condition pathologique**, et montrent une altération de la mémoire spatiale à long terme (Oitzl et al. 1993) et de la mémoire de travail (Matsumoto et al. 2004; Taepavarapruk & Song 2010), corrélée à la dose d'IL1 administrée (Aubert et al. 1995). Ces résultats sont également confirmés dans des modèles murins de surexpression de l'IL1 β (Moore et al. 2009; Hein et al. 2010). De manière intéressante, les injections icv d'IL1 β affectent essentiellement le fonctionnement hippocampique car sont sans conséquence sur des tests de mémoire indépendants de cette structure (Pugh et al. 1999; Barrientos et al. 2002; Barrientos et al. 2004; Gonzalez et al. 2009).

D'un point de vue synaptique, l'application d'IL1 β à forte concentration (1ng/mL) entraîne une diminution des activités synaptiques basales de l'hippocampe par une augmentation des taux de GABA à la synapse (Bellinger et al. 1993; Ikegaya et al. 2003) et entraîne une abolition de la LTP en association avec une diminution de l'activité des récepteurs NMDA (Coogan et al. 1999; Ross et al. 2003). Pour renforcer la notion d'un rôle délétère de l'IL1 β sur le fonctionnement synaptique, Schmid et ses collaborateurs ont montré que les déficits de LTP induits par l'A β seraient en partie dus à l'IL1 β car le blocage de son récepteur permet d'améliorer le déficit synaptique induit par l'A β (Schmid et al. 2009).

Dans l'ensemble, l'augmentation d'expression de l'IL1 β suivant les tâches mnésiques ou les phénomènes de plasticité synaptique, ainsi que le blocage pharmacologique et génétique de l'IL1 β démontre la nécessité de cette cytokine proinflammatoire dans les processus de plasticité synaptique ainsi que les phénomènes mnésiques dans des conditions physiologiques. Cependant une augmentation trop importante de cette cytokine, comme lors des processus neuroinflammatoires, devient délétère et induit des atteintes mnésiques corrélées à des déficits synaptiques.

b) L'IL6

Tout comme l'IL1 β , l'IL6 a un rôle à double tranchant vis-à-vis du fonctionnement synaptique et de la mémoire. Quelques études mettent en avant un rôle promnésiant de l'IL6. A ce sujet, une augmentation des taux plasmatiques d'IL6 est corrélée à un score mnésique élevé chez des gens atteints du lupus érythémateux, une maladie systémique auto-immune (Kozora et al. 2001). De même, les altérations post-chirurgicales de mémoire déclarative se trouvent être diminuées chez les patients ayant des taux plus élevés d'IL6 (Shapira-Lichter et al. 2008). Enfin, des injections intrapéritonéales d'IL6 permettent d'abolir les altérations mnésiques induites chez les rongeurs par la scopolamine (Bianchi et al. 1997) ou par des ischémies (Matsuda et al. 1996).

Peu d'études montrent un rôle bénéfique de l'IL6 sur la plasticité synaptique. Tout comme l'IL1 β , l'IL6 est également surexprimé suite à l'induction de LTP *in vivo* (Jankowsky et al. 2000) mais aussi *ex vivo* sur des tranches d'hippocampe (Balschun et al. 2004). D'après ces auteurs, cette augmentation importante d'IL6 aurait un rôle dans la phase d'extinction de la LTP. En effet, la neutralisation de l'IL6 par des injections icv d'anticorps anti-IL6 provoque un maintien à plus long terme de ce processus de plasticité (Balschun et al. 2004).

A l'inverse de l'IL1 β , les injections aiguës à forte dose d'IL6 n'entraînent aucune altération mnésique (Oitzl et al. 1993; Bianchi et al. 1997; Brennan et al. 2004). Cependant, il existe une corrélation entre le vieillissement et les taux d'IL6 au niveau central ; ce qui pourrait être une cause possible du déclin mnésique lié à l'âge (Ye & Johnson 1999; Tha et al. 2000). Basés sur cette hypothèse, Heyser et ses collaborateurs ont montré que plus les niveaux d'expression de cette cytokine, chez le rongeur surexprimant l'IL6, sont importants, plus les atteintes mnésiques sont précoces (Heyser et al. 1997) et sont corrélées avec une réduction significative de la LTP (Bellinger et al. 1995) montrant ainsi un potentiel rôle délétère de l'IL6 sur la fonction mnésique. Enfin, la neutralisation de l'IL6 par des anticorps anti-IL6, ou sa délétion génétique, prévient les atteintes mnésiques induites par la scopolamine (Braida et al. 2004) ou permet une amélioration des capacités mnésiques du rongeur (Balschun et al. 2004) renforçant ainsi le rôle néfaste de l'IL6 sur la fonction mnésique.

c) Le TNF α

Les effets bénéfiques de TNF α sur la fonction mnésique sont peu détaillés. Cependant Brennan et ses collaborateurs montrent que les injections intrapéritonéales de TNF α 24 h avant un test de mémoire conditionnée permettent d'augmenter le score mnésique (Brennan et al. 2004). De plus, les souris KO pour le TNF α sont connues pour avoir une altération de la mémoire spatiale à long terme (Gerber et al. 2004).

En revanche, le rôle du TNF α au niveau synaptique est bien détaillé. En effet, il joue un rôle important dans le fonctionnement synaptique basal et les phénomènes de plasticité. Le TNF α sécrété par les astrocytes entraîne *in vitro* et *ex vivo* une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique basale qui serait due à une augmentation du nombre de récepteurs AMPA à la membrane et une endocytose de récepteurs GABA (Beattie et al. 2002; Stellwagen et al. 2005). Cependant, ces récepteurs nouvellement insérés à la membrane ont une composition non stœchiométrique et sont dépourvus de sous-unité GluR2, ce qui les rend perméables au calcium, et par conséquent, peuvent contribuer au phénomène de neurotoxicité (Stellwagen et al. 2005). Les souris KO pour le récepteur au TNF α ne développent pas d'atteintes de LTP par contre leur LTD est abolie, montrant ainsi un rôle du TNF α dans le processus de dépression à long terme (Albensi & Mattson 2000). Néanmoins, ce rôle reste, à ce jour, controversé (Zhong et al. 2010).

Bien que le TNF α ait des rôles bénéfiques sur le fonctionnement synaptique, une surexpression au niveau central induit des problèmes mnésiques comme le montre les études comportementales réalisées sur des animaux transgéniques surexprimant le TNF α (Fiore et al. 1996) ou sur des animaux ayant subi des injections icv (Bjugstad et al. 1998; Matsumoto et al. 2002).

En conclusion, les cytokines proinflammatoires (IL1 β , IL6, TNF α) jouent un double rôle vis-à-vis de la fonction mnésique et du fonctionnement synaptique. Bien qu'en condition non-pathologique, certains médiateurs inflammatoires faciliteraient l'apprentissage, la mémoire ainsi que la LTP, une activation inappropriée de ce système immunitaire central déséquilibre la délicate balance de leurs actions neurophysiologiques sur la mémoire et la plasticité synaptique et conduit, de ce fait, à une altération des mécanismes sous-tendant les fonctions mnésiques.

2. Rôle des chimiokines

a) Classification des chimiokines

Les chimiokines constituent une large famille de petites protéines de 7 à 14 kDa constituées de 60 à 100 acides aminés.

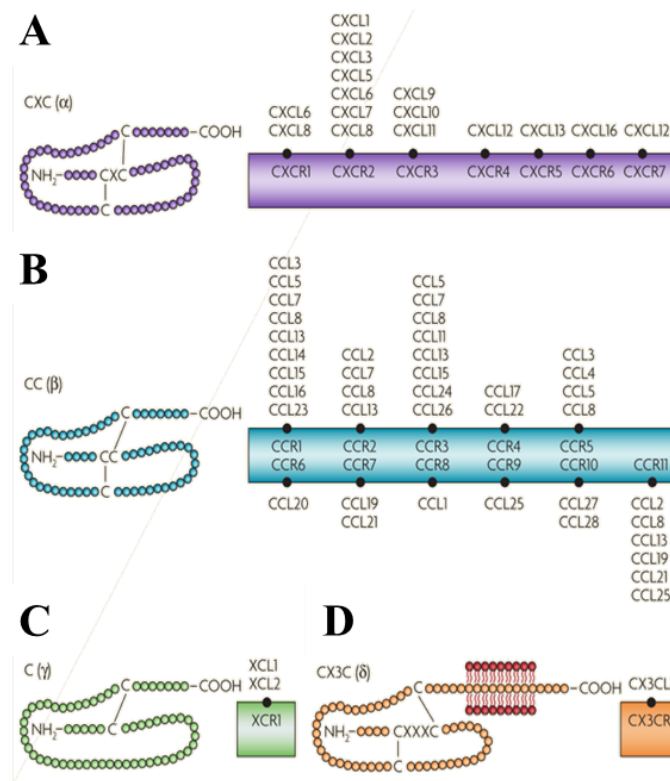


Figure 22 : Classification des chimiokines et de leurs récepteurs

Les chimiokines sont classées en 4 sous-groupes en fonction du nombre d'acides aminés qui séparent les résidus de cystéine de l'extrémité N-terminale : **A.** CXC (groupe α), **B.** CC (groupe β), **C.** XC (groupe γ) et **D.** CX3C (groupe δ , uniquement représenté par la fractalkine (CX3CL1)). D'après (Rostène et al. 2007).

A ce jour, plus de 50 chimiokines et approximativement 20 récepteurs spécifiques couplés aux protéines G ont été identifiés. Les chimiokines sont classées en 4 sous-groupes en fonction du nombre d'acides aminés qui séparent les résidus de cystéine de l'extrémité N-terminale : CXC (groupe α), CC (groupe β), XC (groupe γ) et CX3C (groupe δ , uniquement représenté par la fractalkine (CX3CL1)). L'action des chimiokines est dépendante de récepteurs à 7 segments transmembranaires, dont la nomenclature suit celle de leur ligand : CXCRn, CCRn, CX3CRn ou XCRn (Zlotnik & Yoshie 2000; Bajetto et al. 2002; Banisadr et al. 2005; Rostène et al. 2007) (Figure 22).

b) Rôle des chimiokines dans le système nerveux central

Les chimiokines sont exprimées non seulement par les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes et microglie), les cellules endothéliales mais également par les neurones eux-mêmes (Banisadr et al. 2005). Initialement connues pour réguler la migration des leucocytes lors des processus inflammatoires (Rossi & Zlotnik 2000), de récentes observations suggèrent que les chimiokines pourraient exercer des fonctions importantes au niveau du cerveau et les qualifieraient même de neurotransmetteurs ou neuromodulateurs (Rostène et al. 2007; Rostène, Dansereau, et al. 2011; Mélik-Parsadaniantz & Rostène 2008).

Au sein du système nerveux central, les chimiokines libérées jouent un rôle dans différents processus neurologiques en se fixant à leurs récepteurs membranaires. En effet, le CXCL12 et ses récepteurs CXCR4 et 7, de même que le CX3CL1, sont exprimés très précocement lors du développement embryonnaire et participent non seulement au **développement du système nerveux central** mais aussi à la croissance axonale et à la **neurogenèse hippocampique à l'état adulte** (Lieberam et al. 2005; Pujol et al. 2005; Kolodziej et al. 2008; Schönemeier et al. 2008; Sánchez-Alcañiz et al. 2011; Arnoux & Audinat 2015). Les chimiokines auraient également **un rôle neuroprotecteur**. En effet, le CCL5, le CX3CL1, le CXCL12 ou encore le CXCL1 et CXCL8 préviennent la mort neuronale hippocampique induite par des protéines telles que la gp120 (protéine de l'enveloppe du virus du SIDA) ou par le peptide amyloïde (Meucci et al. 1998; Watson & Fan 2005). De plus, les chimiokines exprimées au niveau du système nerveux central, et plus précisément au niveau de l'hypothalamus et de la tige pituitaire, participent à la régulation des **fonctions neuroendocrines** (Banisadr et al. 2005; Callewaere et al. 2007; Rostene & Buckingham 2007). En ce sens, le CCL3 et 4 régulent la prise alimentaire (Minano & Myers 1991; Myers et al. 1993), le CCL3, CCL5 et CXCL8 peuvent induire de l'hyperthermie (Minano et al. 1991; Myers et al. 1993) et le CXCL8 exerce un contrôle de l'axe du stress (Rostène, Guyon, et al. 2011a). Par ailleurs, le CCL2, CXCL1 ou le CXCL8 sont également connus comme ayant un rôle dans la **perception de la douleur** (Menetski et al. 2007; Boddeke 2001; Abbadie et al. 2003; Bhangoo et al. 2007; Zhang et al. 2013). Enfin, le CXCL12 et le CCL2 régulent les activités des neurones dopaminergiques de la substance noire et par conséquent participent au **contrôle de la locomotion** (Skrzydelski et al. 2007; Guyon et al. 2009).

c) Les chimiokines et l'hippocampe

Le rôle des chimiokines dans la régulation des processus mnésiques et de leurs corrélats synaptiques au niveau de l'hippocampe est peu décrit. Pourtant, différentes observations suggèrent qu'elles pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la MA. Une surproduction de chimiokines est décrite dans le tissu humain des patients atteints de la MA (Xia & Hyman 1999) mais également dans des modèles expérimentaux mimant d'une part la pathologie Tau (Garwood et al. 2010; Laurent et al. 2011) et d'autre part la pathologie amyloïde (Song et al. 2011; Woodling et al. 2014). A l'instar des cytokines pro-inflammatoires, ces chimiokines pourraient moduler les processus synaptiques sous-tendant les fonctions mnésiques.

En ce sens, les niveaux de **CCL2** dans le liquide céphalorachidien de patients atteints de MA à un stade précoce ont été récemment corrélés avec le déclin cognitif (Westin et al. 2012). Cette chimiokine favorise non seulement la formation d'oligomères d'A β dans un modèle murin exprimant l'APP humain muté (Kiyota et al. 2009) mais induit également, au niveau hippocampique, des perturbations de l'excitabilité neuronale et de la plasticité synaptique (Zhou et al. 2011; Nelson et al. 2011).

Par ailleurs, le **CXCL12** protège de la neurotoxicité dépendante des récepteurs NMDA grâce à une diminution de l'expression de leur sous-unité NR2B. Cependant, cet effet, bien que neuroprotecteur, peut induire des altérations dans les phénomènes de plasticité dépendants de ces récepteurs NMDA (Nicolai et al. 2010).

Dans le même ordre d'idée, Meucci montra, en 1998, que le **CX3CL1** est capable de réduire les oscillations calciques via une diminution de la libération de glutamate pré-synaptique (Meucci et al. 1998). Plus récemment, il a été démontré *in vitro* que cette chimiokine réduit les courants AMPA au niveau de culture neuronale d'hippocampe et protège de l'excitotoxicité induite par le glutamate (Limatola et al. 2005; Lauro et al. 2008). De plus, *ex vivo* elle induit une réduction des activités synaptiques hippocampiques basales ainsi que de la LTP probablement due à une suractivation des interneurons GABAergiques (Bertollini et al. 2006; Ragozzino et al. 2006; Maggi et al. 2009; Piccinin et al. 2010; Sheridan et al. 2014). De façon intéressante, les animaux KO pour le CX3CR1, récepteur du CX3CL1, présentent une diminution de la neurogenèse hippocampe, corrélée avec une incapacité à développer de LTP et présentent des altérations mnésiques (Rogers et al. 2011). Rogers et ses

collaborateurs soulèvent l'idée que les atteintes synaptiques et mnésiques de ce modèle seraient en partie dues à une activation microgliale et une production excessive d'IL1. Cependant, ce résultat met en avant le fait que l'activation du CX3CR1 est indispensable aux phénomènes de plasticité et à la mémoire, bien que son activation excessive par le CX3CL1 (comme en condition neuroinflammation) devient délétère.

Ainsi, la neuroinflammation apparaît comme un déterminant prépondérant dans l'évolution de la MA. En effet, par-delà leur rôle potentiel sur l'évolution des lésions sous-tendant la MA, les médiateurs neuroinflammatoires altèrent directement les fonctions mnésiques ainsi que les mécanismes synaptiques qui la sous-tendent, tels que le mécanisme de potentialisation à long terme (LTP). Toutefois, bien que de nombreux rôles puissent être attribués aux chimiokines, aucune étude ne montre de corrélation entre la surexpression des chimiokines en condition neuroinflammatoire et les déficits synaptiques et/ou mnésiques observés dans des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer.

C. LE CCL3 & LA MALADIE D'ALZHEIMER

Dans le cadre de ce projet, nous nous intéressons spécifiquement à la chimiokine CCL3, ligand des récepteurs CCR1, CCR3 et CCR5. En effet, le CCL3 (ou Mip1 α pour *macrophage inflammatory protein 1 α*) se retrouve non seulement fortement surexprimé dans des modèles mimant la pathologie Tau (Laurent et al. 2011) et amyloïde (Song et al. 2011; Woodling et al. 2014) mais également au niveau plasmatique (Geppert et al. 2010) et cérébral (Xia et al. 1998) des patients atteints de la MA. De manière intéressante, un polymorphisme du CCL3 peut être associé à l'apparition de la MA (Li et al. 2008; Flex et al. 2013). De plus, la sécrétion de CCL3 se trouve être dépendante de l'apolipoprotéine E4, le facteur de risque génétique le plus important de la maladie d'Alzheimer (Cudaback et al. 2015). D'un point de vue phénotypique, Geppert et ses collaborateurs constatent que les taux de CCL3 plasmatiques sont corrélés aux perturbations de l'humeur et aux troubles de la personnalité des patients testés, mettant ainsi en avant un potentiel effet comportemental du CCL3 cérébral chez les patients Alzheimer (Geppert et al. 2010).

De plus, les récepteurs au CCL3, le CCR3 et le CCR5 sont également surexprimés au niveau des lobes temporaux des patients atteints de la MA (Xia et al. 1998). Alors que le CCL3 est préférentiellement retrouvé au niveau neuronal, ses récepteurs sont surexprimés par la microglie activée en association avec les dépôts amyloïdes (Xia et al. 1998; Xia & Hyman 1999). Par ailleurs, l'expression de CCR1, l'un des récepteurs cibles de CCL3, a été identifiée comme un marqueur précoce de la MA, corrélé aux taux d'A β et à la démence des patients (Halks-miller et al. 2003). Cette étude rejoint les travaux de Geppert, et renforce l'hypothèse d'un rôle délétère du CCL3 et de ses récepteurs dans la physiopathologie de la MA.

Par ailleurs, des données récentes de notre laboratoire indiquent que le CCL3 est retrouvé fortement surexprimé par la microglie au niveau hippocampique dans un modèle murin mimant la pathologie Tau de la MA (le modèle THY-Tau22 ; Schindowski et al. 2006). De manière intéressante, l'accroissement des taux hippocampiques de CCL3 est corrélé non seulement au développement de la pathologie Tau mais aussi aux altérations mnésiques de ce modèle (Laurent et al. 2011). Prises ensemble, ces observations suggèrent que la surproduction de CCL3 jouerait un rôle important dans les altérations cognitives observées dans la MA.

A ce jour, Passos et ses collaborateurs sont les seuls à montrer que le CCL3 et un de ses récepteurs, le CCR5, sont impliqués dans les effets délétères de l'A β vis-à-vis des fonctions mnésiques (Passos et al. 2009). Néanmoins, il n'existe aucune étude dédiée aux effets directs du CCL3 sur la plasticité synaptique hippocampique et les processus mnésiques dépendants de l'hippocampe.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce projet est de déterminer, chez la souris, dans quelle mesure le CCL3 est susceptible d'altérer la mémoire spatiale et les mécanismes synaptiques sous-jacents.

OBJECTIFS

Le laboratoire dans lequel s'inscrit ce travail de thèse s'intéresse aux Tauopathies, terme désignant un ensemble de pathologies neurodégénératives dont fait partie la maladie d'Alzheimer. Comme décrit précédemment, la MA se caractérise par le développement de lésions histopathologiques, que sont les plaques séniles extracellulaires et la dégénérescence neurofibrillaire intracellulaire, qui provoquent une atteinte mnésique progressive.

D'autres déterminants sont associés à la MA, comme la neuroinflammation chronique. Celle-ci se définit par une activation des cellules gliales, une infiltration lymphocytaire et une production anormale de médiateurs inflammatoires, tels que des cytokines (IL1 β , IL6, TNF α) ou des chimiokines (CCL3, CCL5, CX3CL1). Le rôle de cette neuroinflammation est complexe. En effet, bien qu'exerçant dans un premier temps un rôle bénéfique en permettant la réduction des charges lésionnelles, elle devient rapidement délétère et participe à l'évolution de la physiopathologie de la MA, notamment via l'impact des médiateurs inflammatoires sur le fonctionnement synaptique de l'hippocampe et *in extenso* sur la fonction mnésique.

Si les conséquences d'une élévation cérébrale de cytokines, telles que l'IL1 β , sur le fonctionnement synaptique et la mémoire sont très documentées, les effets des chimiokines restent méconnus. En condition non-pathologique, certains médiateurs inflammatoires faciliteraient l'apprentissage, la mémoire ainsi que la LTP, cependant une activation inappropriée de ce système déséquilibre la délicate balance de leurs actions neurophysiologiques sur la mémoire et la plasticité synaptique et conduit, de ce fait, à une altération des mécanismes sous-tendant les fonctions mnésiques. Les chimiokines sont généralement connues pour participer activement au phénomène d'infiltration des lymphocytes circulant vers de parenchyme cérébral. Néanmoins, rien ne peut exclure un potentiel rôle délétère de ces chimiokines sur le fonctionnement synaptique.

Notre intérêt s'est porté sur le CCL3, une chimiokine hautement dérégulée dans le cerveau des patients atteints de la MA mais également dans des modèles murins mimant soit la pathologie amyloïde, soit la pathologie Tau. Quelques études laissent supposer un rôle potentiel de cette chimiokine et de ses récepteurs dans les processus mnésiques. Dans notre

laboratoire, nous avons montré que le CCL3 était le facteur pro-inflammatoire le plus affecté au niveau hippocampique dans un modèle de DNF, laissant ouverte l'hypothèse d'un rôle potentiel du CCL3 dans les dysfonctions mnésiques associées à la pathologie Tau.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce projet de thèse qui vise à **déterminer dans quelle mesure le CCL3 est capable de modifier la fonction synaptique de l'hippocampe**. Pour répondre à cette question, nous avons analysé le fonctionnement basal mais également les processus de plasticité synaptique à court et long terme à partir de tranches d'hippocampe de souris C57BL6/J suite à l'application exogène de CCL3. Le second objectif a été d'**évaluer les conséquences d'une élévation sub-chronique de CCL3 au niveau cérébroventriculaire pendant 7 jours sur le fonctionnement synaptique de l'hippocampe et la fonction mnésique**. Nous avons ainsi évalué la transmission synaptique basale et la plasticité synaptique à long terme ainsi que la mémoire spatiale à court terme et la mémoire conditionnée à long terme.

MATERIELS ET METHODES

A. LES ANIMAUX

L'ensemble de nos expérimentations a été réalisé sur des souris mâles C57BL6/J des laboratoires de Charles River (France) âgées de 8 à 12 semaines. Ces animaux ont été hébergés dans des cages de type ILL, à raison de 5 souris par cages, avec un cycle jour/nuit de 12h à 22°C et ont disposé d'eau et de nourriture *ad libitum*. Ces animaux ont été maintenus en conformité avec les normes européennes pour le soin et l'utilisation des animaux de laboratoires. De même, l'intégralité de nos protocoles expérimentaux utilisés a été approuvée par le comité d'éthique animal local (n°CEEA342012 le 12 Décembre 2012).

B. PREPARATION DES COUPES D'HIPPOCAMPE

La préparation des tranches d'hippocampe ainsi que l'ensemble des expériences électrophysiologiques ont été réalisés en présence d'aCSF (*artificial cerebro spinal fluid*) composé de : 117 mM de NaCl, 4.7 mM de KCl, 2.5 mM, de CaCl₂, 1.2 mM de MgCl₂, 1.2 Mm de NaH₂PO₄, 25 mM de NaHCO₃ et 10 mM de glucose. Cette solution est constamment oxygénée avec un mélange : 95 % O₂ ; 5% CO₂, non seulement pour oxygéner le milieu mais également pour le maintenir à un pH de 7.4. Après dislocation cervicale de l'animal, le cerveau est rapidement extrait et immergé dans de l'aCSF glacé pendant 1 minute. Les hippocampes sont disséqués à main levée en présence d'aCSF glacé puis des coupes transversales d'hippocampe de 400 µm sont réalisées à l'aide d'un chopper (McIlwain Tissue Chopper, TC752). Les coupes sont ensuite placées dans une cuve contenant de l'aCSF oxygéné à température ambiante pendant 1 heure avant de réaliser les enregistrements électrophysiologiques.

C. ENREGISTREMENTS ELECTROPHYSIOLOGIQUES

1. La transmission synaptique basale

Les coupes sont transférées individuellement dans une chambre d'enregistrement à submersion (BSCI, Scientific System Design Inc. Little Ferry, NJ USA) où l'aCSF oxygéné,

est maintenu à 31-32°C et est perfusé à un débit de 2.5 mL/min. Les potentiels de champ, que l'on nomme aussi potentiels post-synaptique excitateurs (PPSE ou fEPSP en anglais), résultent principalement de l'activation des récepteurs AMPA. Ces potentiels de champ sont enregistrés au niveau du *stratum radiatum* des CA1 après la stimulation électrique des collatérales de Schaffer grâce à une micropipette de verre de 2 à 5 MΩ de résistance (Figure 23). Les stimulations, délivrées par une électrode bipolaire à extrémité concentrique (25 μm exposed tip, FHC Inc, Bawdoin ME, USA), consistent en un créneau de courant de 100 μs appliqué à une fréquence de 0.033 Hz. La réponse synaptique évoquée est amplifiée (DAM 80, World Precision Instruments, Sarasota FL USA), digitalisée par une carte PCI série M (National Instrument, Nanterre FRANCE) et analysée par le logiciel Win LTP (Anderson and Collingridge software).

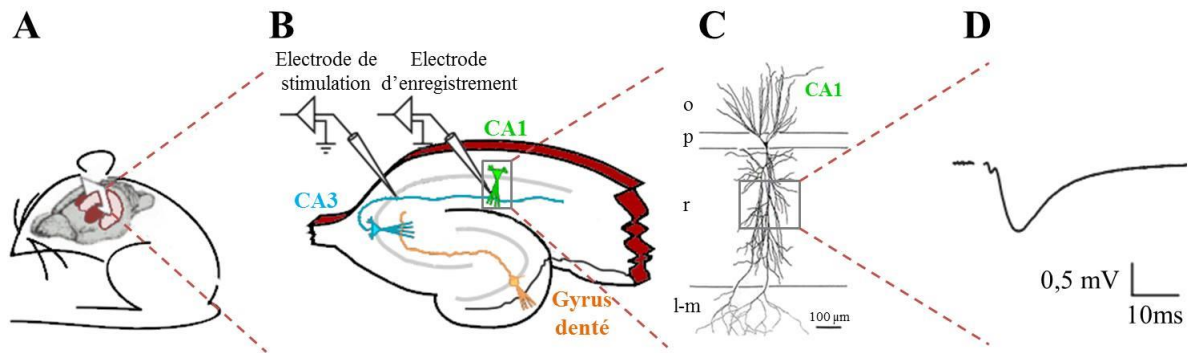


Figure 23 : La transmission synaptique basale

A. Localisation de l'hippocampe chez la souris. **B.** Coupe transversale d'un hippocampe de souris montrant la localisation théorique des électrodes de stimulation (au niveau des CA3) et d'enregistrement (au niveau de la couche radiatum des CA1). **C.** Dessin d'un neurone des CA1 et des différentes strates de l'hippocampe qu'il traverse, issu de Anderson et al. 2007. l-m : *stratum moleculare*, r : *stratum radiatum* ; p : *stratum pyramidal* ; o : *stratum oriens*. **D.** Exemple de potentiel de champ obtenu au niveau des CA1 après stimulation électrique des CA3. D'après (Fleming & England 2010; Anderson et al. 2007)

Pour analyser l'efficacité de la transmission synaptique, une courbe courant-potentielle, appelée aussi courbe *input-output*, est réalisée individuellement pour chaque coupe d'hippocampe en appliquant un stimulus toutes les 30 secondes avec une incrémentation de 25 μA de 0 à 200 μA. Pour les expériences suivantes, dans le but de standardiser les expériences, l'intensité de la stimulation est ajustée pour induire un potentiel de champ d'environ 35 % de l'amplitude maximale obtenue lors de la courbe *input-output*. Pour chaque expérience, la transmission synaptique basale est enregistrée pendant un minimum de 20 minutes avant l'application des drogues. Lorsque les expériences sont réalisées en présence

de bicuculline (10 μ M), la région des CA1 est isolée des CA3 par une incision afin d'éviter la propagation d'activités épileptiformes.

2. Les potentiels de champ NMDA

Les potentiels de champ dépendants des récepteurs NMDA sont enregistrés en présence d'aCSF très appauvri en magnésium (0.1 mM) et supplémenté d'un antagoniste des récepteurs-canaux AMPA/Kainate, le NBQX (2,3-dioxo-6-nitro-1, 2, 3, 4-tetrahydrobenzoquinoxaline-7-sulfonamide) à 10 μ M. A la fin de chaque expérience, l'application d'un antagoniste des récepteurs-canaux NMDA, l'APV (D-2-amino-5-phosphonovalerate) à 10 μ M permet de vérifier la nature NMDA-dépendante du potentiel de champ enregistré. L'impact du CCL3 sur les potentiels de champ NMDA a été évalué grâce à l'utilisation des courbes courant-potentiel. Ces courbes sont construites pour évaluer la capacité des récepteurs NMDA à répondre aux différentes stimulations électriques en présence ou non de CCL3. Pour chaque coupe d'hippocampe, l'amplitude de trois potentiels est moyennée pour chaque intensité de stimulation (de 20 à 100 μ A).

3. Le « Paired Pulse Facilitation » (PPF)

Le *paired pulse facilitation* (PPF), protocole permettant d'évaluer la plasticité pré-synaptique à court terme (Regehr 2012), consiste à délivrer 2 stimuli électriques appariés en faisant varier l'intervalle de temps entre ces 2 stimulations de 10 à 500 ms (Figure 24). Chaque *paired pulse* est réalisé toutes les 120 s. La réalisation de ce protocole en présence de CCL3 permet ainsi d'évaluer si cette chimiokine entraîne une modification des phénomènes de plasticité à court terme en impactant sur le fonctionnement pré-synaptique.

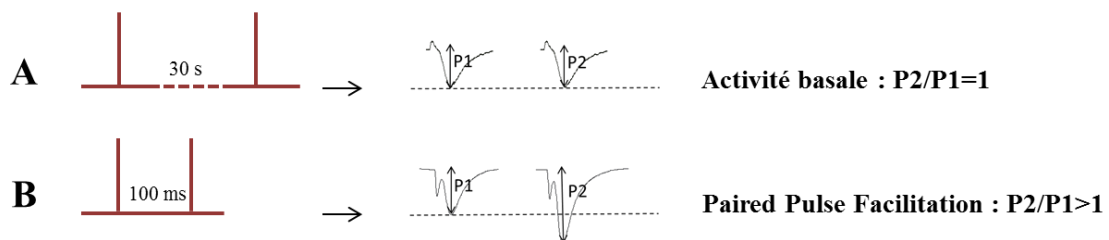


Figure 24 : Schéma explicatif du « Paired Pulse Facilitation »

A. Lorsque l'intervalle de temps entre les deux stimulations est long (30s) les potentiels de champ obtenus ont la même amplitude ($P1=P2$) ce qui correspond aux mesures des activités basales. **B.** Lorsque l'intervalle de temps diminue, l'amplitude du second potentiel augmente ($P2>P1$), ce qui traduit le phénomène de facilitation pré-synaptique, forme de plasticité synaptique à court terme.

4. La plasticité synaptique (LTP et LTD)

L'impact du CCL3 sur les phénomènes de plasticité synaptique à long terme a été analysé grâce la réalisation des protocoles de potentialisation et de dépression à long terme (LTP et LTD respectivement).

La potentialisation à long terme (LTP) a été induite par l'application de 4 trains de stimulations à haute fréquence (HFS pour *High Frequency Stimulation*). Chaque train comporte 100 pulses à 100 Hz délivré toutes les 10 s (Albensi et al. 2007). L'amplitude des potentiels de champ est enregistrée au minimum 20 min avant et 1 h après l'induction de la LTP.

La dépression à long terme (LTD) a été induite par l'application de 3 trains de stimulations à basse fréquence (LFS pour *Low Frequency Stimulation*). Chaque train comporte 1500 pulses à une fréquence de 2 Hz (la durée de chaque pulse est de 0.2 ms) espacé de 10 min (Van Der Jeugd et al. 2011). Pour ce protocole, l'amplitude des potentiels de champ a été mesurée toutes les 5 min en moyennant l'amplitude de 3 potentiels obtenus par 3 stimulations de 0.1 ms à 10 s d'intervalle.

Les changements de la transmission synaptique sont exprimés par rapport aux activités contrôles (100 %) mesurées avant l'application des HFS ou LFS. Les résultats sont aussi représentés par la moyenne des 5 dernières minutes de chaque protocole exprimée en pourcentage par rapport aux activités contrôles.

D. PROCEDURES CHIRURGICALE ET INJECTION INTRACEREBROVENTRICULAIRES

Les canules bilatérales (C235G-3.0/2mm avec guide, Plastics One) sont implantées chez des souris anesthésiées par 1.5 % d'isoflurane par stéréotaxie au niveau des ventricules latéraux aux coordonnées suivantes par rapport au Bregma : -0.7 mm dans l'axe antéro-postérieur, +/- 1.5 mm dans l'axe médio-latéral et -2 mm dans l'axe dorso-ventral, en accord avec l'atlas du cerveau de souris de Keith Franklin et George Paxinos (Franklin & Paxinos 2007) (Figure 25). Après 1 semaine de récupération post-chirurgicale accordée aux animaux, ces derniers sont habitués sur une durée de 15 jours, à la contention et à la procédure d'injection. Les injections intracérébroventriculaires (icv) de PBS ou de CCL3 se font ensuite quotidiennement sur des animaux éveillés et libres de leurs mouvements.

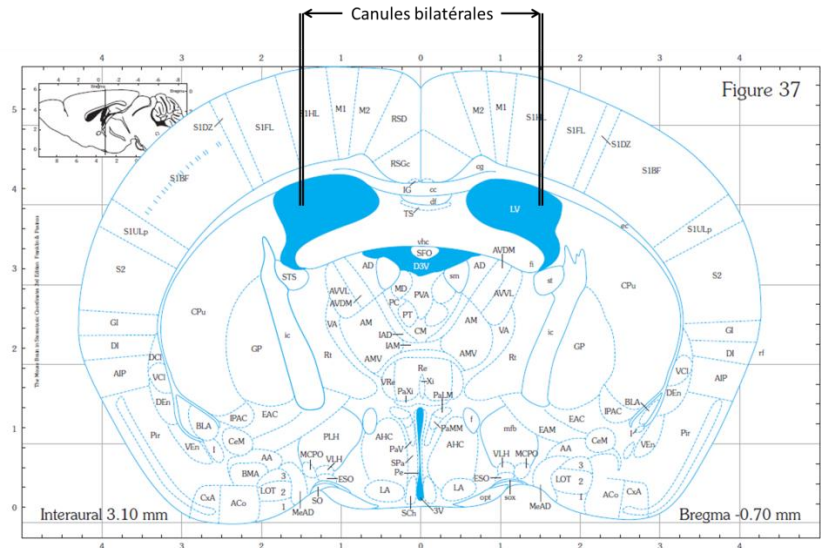


Figure 25 : Coordonnées stéréotaxiques du site d'implantation des canules bilatérales

Les canules bilatérales sont implantées au niveau des ventricules latéraux aux coordonnées suivantes : -0.7 mm dans l'axe antéro-postérieur, +/- 1.5 mm dans l'axe médio-latéral et -2 mm dans l'axe dorso-ventral, comme indiqué par cette illustration. (d'après Franklin & Paxinos 2007)

Chaque animal est injecté avec 1 μL /ventricule d'une solution nommée Véhicule (PBS, pH 7.5), de CCL3 à 250 ng/ μL ou de maraviroc à 500 ng/ μL supplémenté ou non de CCL3, le tout solubilisé dans du PBS, à une vitesse de 0.4 $\mu\text{L}/\text{min}$ grâce à des flexibles (PE50, Plastics One) connectés à des seringues Hamilton de 10 μL montées sur des pousses seringues (KDS310, KD Scientific). L'injecteur est laissé en place dans la canule pendant 1 min suivant l'injection pour éviter tous reflux des solutions injectées. L'emplacement de ces canules est confirmé après sacrifice de l'animal par histologie.

E. COMPORTEMENT

La mémoire à court et long terme des animaux a été évaluée après 1 ou 7 jours d'injections icv de PBS, CCL3, Maraviroc supplémenté ou non de CCL3.

1. Test du labyrinthe en Y

La mémoire spatiale à court terme est évaluée grâce au test du labyrinthe en Y qui est dépendant du fonctionnement hippocampique et plus précisément de l'hippocampe dorsal (Bannerman et al. 2003; Bannerman et al. 2004). Ce labyrinthe est constitué de 3 bras en forme de « Y ». Chaque bras, constitué de murs opaques, mesure 28 cm de long, 6.2 cm de large et 15 cm de haut. L'intensité lumineuse de la pièce est maintenue à 15 lux et des repères

spatiaux sont disposés au mur de la pièce au niveau de chaque bras du labyrinthe en Y permettant ainsi aux souris de se repérer dans l'espace. Ce test se déroule en 2 phases : une phase d'acquisition et une phase de test. Lors de la phase d'acquisition, les animaux sont placés à l'extrémité du bras de départ et ont 10 minutes pour explorer le bras de départ mais aussi un second bras ouvert, appelé « bras autre ou familier » ; l'accès au troisième bras étant bloqué par une cloison opaque. Les animaux retournent ensuite dans leur cage pour un temps de 20 minutes, ce qui correspond à leur temps de rétention. Lors de la phase de test, les animaux sont replacés dans le labyrinthe à partir de leur bras de départ et ont 5 minutes pour explorer l'ensemble du labyrinthe (le bras de départ, le bras autre et le bras nouveau). Le suivi vidéo et l'analyse des paramètres de locomotion des animaux est rendu possible grâce à EthovisionXT (Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands). La capacité mnésique de chaque animal est évaluée en calculant le pourcentage de temps passé dans le bras nouveau par rapport aux autres bras du labyrinthe.

2. Test d'évitement passif

Le test de l'évitement passif est un test d'apprentissage robuste à long terme conditionné par la peur, faisant intervenir non seulement le fonctionnement hippocampique mais également l'amygdale (Barkus et al. 2010). Le dispositif expérimental est constitué de 2 compartiments séparés par une porte mobile. Le premier compartiment est un cube de 25 cm sur 25 cm, aux surfaces blanches et éclairé avec une intensité lumineuse de 400 lux ; l'autre totalement noir, de 19.5 cm sur 10.8 cm et sans aucun éclairage. Ce test se déroule en 2 phases. Lors de la première phase, 30 minutes après l'injection ICV de PBS ou CCL3, les animaux sont placés dans le compartiment blanc pendant 1 minute puis la porte séparant les 2 compartiments s'ouvre. Lorsque l'animal entre dans le compartiment noir, la porte se ferme automatiquement derrière lui et une décharge électrique de 0.5 mA et de 1 s est délivrée par le sol. Lors de cette phase de conditionnement, le temps mis par l'animal pour entrer dans le compartiment sombre est mesuré. Après 24h de rétention, les animaux sont replacés dans le compartiment blanc, après 10s d'exploration la porte séparant les 2 compartiments s'ouvre et la latence d'entrée dans le compartiment noir est de nouveau mesurée grâce au logiciel ShutAvoid 14 (BIOSEB). L'efficacité de l'apprentissage par conditionnement se traduit par une très nette augmentation de la latence pour aller dans le compartiment sombre entre la phase de conditionnement et la phase du test.

F. ELISA CCL3

Les hippocampes des animaux ayant reçu les injections icv de PBS ou de CCL3 ont été extrait à partir d'un tampon composé de Tris 10 mM, Sucrose 10 %, triton 1%, NaCl 200 mM et ont été centrifugé à 12000 g pendant 15 minutes à 4°C. La quantité de protéine totale des surnageants est alors dosée (BCA assay, Pierce). La concentration en CCL3 de chaque hippocampe a été déterminée par l'utilisation de kit ELISA Quantikine MMA00 (R&D System) à partir de 300 µg de protéine totale.

G. DROGUES

Les drogues suivantes ont été utilisées pour cette étude : le CCL3-Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha (MIP-1 α) recombinant murin (Peprtech Inc. Rocky Hill, NJ, USA), le maraviroc, antagoniste des récepteurs CCR5 (Tocris Bioscience, Bristol, UK), la bicuculline, antagoniste des récepteurs GABA α (Sigma Aldrich, Saint Quentin Fallavier, France), le NBQX, l'antagoniste des récepteurs AMPA (Tocris Bioscience, Bristol, UK). Tous ces agents ont été dissout directement dans de l'aCSF ou PBS (pour les ICV). Les solutions stocks ont été préparées avec de l'eau distillée ou du DMSO (diméthylsulfoxyde, pour le maraviroc).

H. STATISTIQUES

Nos résultats sont exprimés en moyenne +/- SEM. Les statistiques ont été réalisées avec le test t de student, le One ou Two-Way ANOVA suivis d'un test post-hoc LDS de Fisher grâce au logiciel Graphpad Prism. Les *p* values <0.05 sont considérées comme significatives.

RESULTATS

A. CARACTERISATION DES EFFETS DU CCL3 SUR LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE BASALE DE L'HIPPOCAMPE

1. Détermination de la concentration de CCL3 à appliquer pour induire une modification des activités synaptiques

Dans le but d'évaluer l'impact du CCL3 sur les activités synaptiques hippocampiques basales, l'amplitude du potentiel de champ (fEPSP), enregistré au niveau des CA1 suite à la stimulation électrique (0.033 Hz) des collatérales de Schaffer, est mesurée en absence (véhicule) et en présence de CCL3 à différentes concentrations (Figure 26).

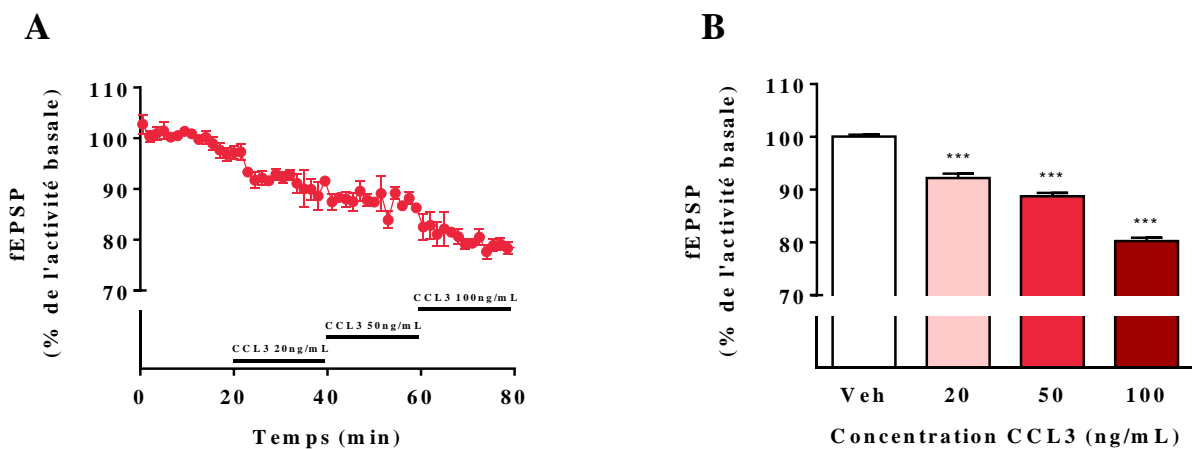


Figure 26 : Effet dose du CCL3 sur la transmission synaptique basale de l'hippocampe.

A. Le CCL3 induit une diminution significative des activités synaptiques hippocampiques basales de façon corrélée à la dose de CCL3 appliquée. Chaque point représente la moyenne \pm SEM normalisée par rapport aux valeurs d'amplitude des potentiels de champ obtenus avant l'application de la chimiokine. Les barres horizontales représentent la durée (20 min) du traitement aux différentes concentrations en CCL3. **B.** Histogramme montrant la variation des activités synaptique induite par le CCL3 à 20, 50 et 100 ng/mL sur les 5 dernières minutes d'application de la chimiokine à chaque concentration (***) $p < 0.001$ vs. Véhicule, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher, $n=12$).

Avant d'étudier et de caractériser l'effet du CCL3 sur le fonctionnement synaptique de l'hippocampe, nous avons évalué quel était l'effet du CCL3 sur la transmission synaptique basale et réalisé une courbe effet-dose cumulative permettant de sélectionner la concentration en CCL3 à appliquer pour la suite des expérimentations (Figure 26).

L'application de CCL3 induit une diminution significative des activités synaptiques basales de $7.8 \pm 0.8 \%$, $11.25 \pm 0.6 \%$ et $19.72 \pm 0.6 \%$ pour respectivement des concentrations en CCL3 de 20, 50 et 100 ng/mL. (***) $p < 0.001$ vs. véhicule, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher, $n=12$). Cette dépression synaptique peut être corrélée à la concentration de CCL3 appliquée. En effet, la diminution de la transmission synaptique basale, pour une concentration en CCL3 de 50 et 100 ng/mL, est respectivement et significativement différente de celle obtenue à 20 et 50 ng/mL (***) $p < 0.001$, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher, $n=12$). Cette dépression synaptique est saturable. En effet, l'application de CCL3 à une concentration de 200 ng/mL n'induit pas de diminution supplémentaire par rapport à la dépression observée à 100 ng/mL (-0.95% , *ns*, non montré). Le reste de l'étude se fera avec une concentration en CCL3 de 50 ng/mL, demi-dose permettant d'avoir un effet maximal sur la transmission synaptique basale.

2. Implication des activités GABAergiques dans la dépression synaptique induite par le CCL3

L'application de CCL3 à une concentration de 50 ng/mL sur 20 minutes, induit une diminution significative de $8 \pm 0.9 \%$ dans un protocole non cumulatif (Figure 27 A-C, **) $p < 0.01$ vs. activité de base, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher, $n=12$) avec un effet maximal dès 10 minutes de traitement.

La transmission synaptique hippocampique pouvant être modulée par les activités GABAergiques des interneurons, il était pertinent de se demander si la dépression synaptique induite par le CCL3, ne résultait pas d'une activation de ces interneurons et donc d'une augmentation de la libération, au niveau de la synapse, de GABA, neurotransmetteur inhibiteur de la transmission synaptique. Pour tester cette hypothèse, l'effet de cette chimiokine a été évalué en présence d'un antagoniste des récepteurs au GABA_A, la bicuculline (10 μ M) (Figure 27).

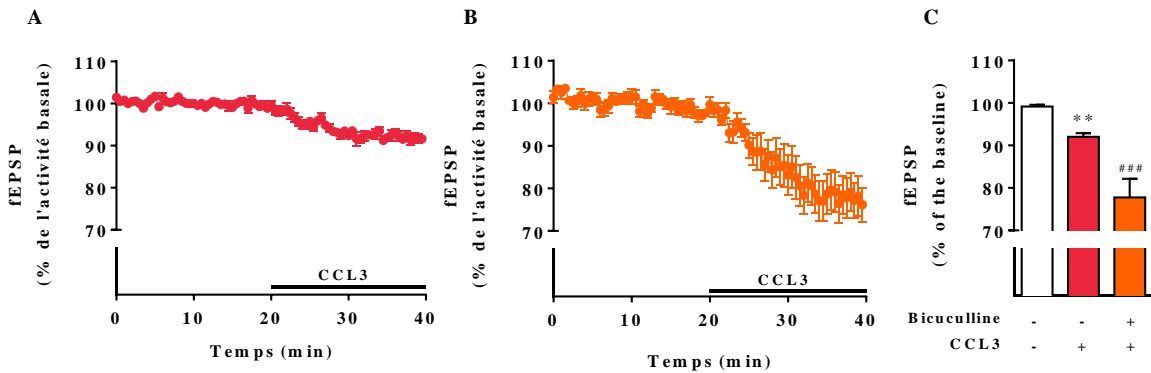


Figure 27 : Effet du CCL3 à 50 ng/mL sur la transmission synaptique basale de l'hippocampe en présence ou non de Bicuculline

A. Effet du CCL3 (50 ng/mL) sur l'amplitude des potentiels de champ (fEPSP) (n=12).
B. Effet du CCL3 sur l'amplitude des potentiels de champ en présence de bicuculline (10 μM, n=11). Chaque point représente la moyenne ± SEM normalisée par rapport aux valeurs d'amplitude des potentiels de champ obtenus avant l'application de la chimiokine. La barre horizontale représente l'application de CCL3 (50 ng/mL, 20 min). **C.** L'histogramme représente la variation des fEPSP pendant les 5 dernières minutes de traitement au CCL3. (** p<0.01 vs. activités de base ; ### p<0.001 vs. l'application de CCL3 seul, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher).

De manière intéressante, la dépression synaptique induite par le CCL3 en présence de cet antagoniste est, d'une part, induite et d'autre part, significativement plus importante que celle induite par le CCL3 seul (-22.2 ± 4.4 % par rapport à l'activité basale, -14.2 ± 4.4 % par rapport à la condition CCL3 seul, Figure 27 B-C, ### p<0.001 vs. l'application de CCL3 seul, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher, n=11).

En conclusion, le CCL3 est capable d'induire une dépression des activités synaptiques hippocampiques basales indépendamment des activités GABAergiques.

3. Réversibilité de la dépression synaptique induite par le CCL3

La dépression synaptique induite par le CCL3 est réversible. Dans un premier temps le retrait de la chimiokine permet un retour des activités synaptiques à un niveau de base identique à celui précédant le traitement par le CCL3 (Figure 28 A). De plus, l'application de BX513, un antagoniste des récepteurs au CCL3 (CCR1 et CCR5) permet également d'abolir l'effet de cette chimiokine sur la transmission synaptique basale de l'hippocampe (Figure 28 B.C). En effet, dans cette série d'expérience, les activités synaptiques passent de $98.7 \pm 0.3 \%$ à $91.3 \pm 1.1 \%$ en présence de CCL3 (* $p < 0.05$ vs. activités de base, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher, $n=2$), et l'ajout de BX513 permet un retour des activités synaptiques à $105.7 \pm 0.7 \%$ (## $p < 0.01$ vs. CCL3, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher, $n=2$).

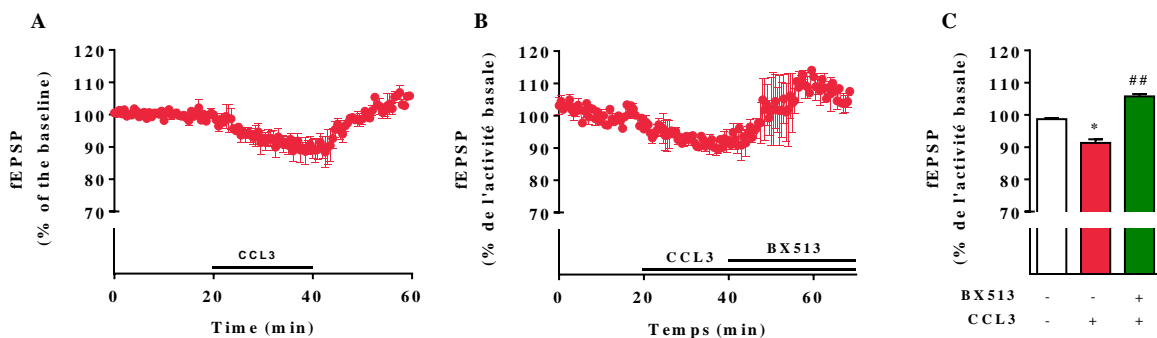


Figure 28 : L'effet du CCL3 sur la transmission synaptique basale peut être aboli par un antagoniste aux récepteurs CCR1-CCR5, le BX513

A. Réversion de l'effet du CCL3 (50 ng/mL) sur l'amplitude des potentiels de champ (fEPSP) par élimination de la chimiokine ($n=2$). **B.** Réversion de l'effet du CCL3 (50 ng/mL) sur l'amplitude des potentiels de champ en présence d'un antagoniste des récepteurs CCR1 et CCR5, le BX513 (10 μ M, $n=2$). Chaque point représente la moyenne \pm SEM normalisée par rapport aux valeurs d'amplitude des potentiels de champ obtenus avant l'application de la chimiokine. La barre horizontale représente l'application de CCL3 (50 ng/mL, 20 min) ou de BX513 (10 μ M, 20 min). **C.** L'histogramme représente la variation des fEPSP pendant les 5 dernières minutes de traitement au CCL3 supplémenté ou non de BX513. (* $p < 0.05$ vs. activités de base ; ## $p < 0.01$ vs. l'application de CCL3, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher).

Ce résultat montre que les effets du CCL3 sur la transmission synaptique basale de l'hippocampe sont réversibles et semblent dépendant de l'activité des récepteurs CCR1 et/ou CCR5.

4. Impact du CCL3 sur l'activité des récepteurs NMDA

Nelson et ses collaborateurs (Nelson et al. 2012) ont montré que certains médiateurs inflammatoires, notamment IL-6, étaient capables de moduler l'activité des récepteurs synaptiques NMDA. Dans cette optique, nous nous sommes demandé si le CCL3 ne pouvait pas également modifier l'activité de ces récepteurs.

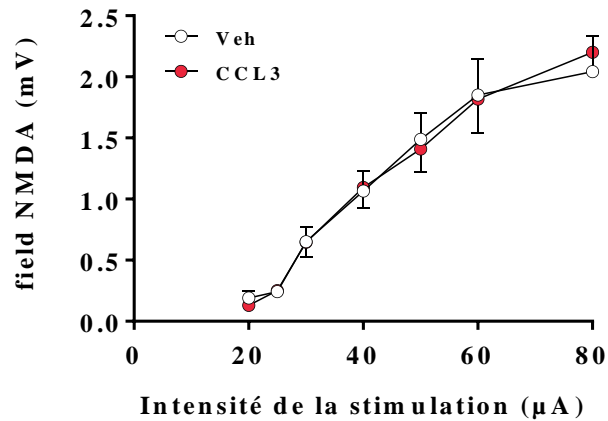


Figure 29 : Effet du CCL3 sur les potentiels de champ NMDA

L'application de CCL3 n'affecte pas les champs NMDA quel que soit l'intensité de la stimulation utilisée ($p > 0.05$, Two-Way ANOVA, $n = 11$).

Pour répondre à cette question, des enregistrements de champs NMDA (fields NMDA) ont été réalisés en présence d'une faible concentration en magnésium et d'antagonistes des récepteurs AMPA (NBQX). Une courbe reliant l'intensité de la stimulation à l'amplitude de la réponse synaptique NMDA nous permet d'évaluer ce paramètre (Figure 29). L'application de CCL3 sur ces coupes d'hippocampes n'entraîne aucune différence sur l'amplitude des fields NMDA quel que soit l'intensité de la stimulation ($p > 0.05$, Two-Way ANOVA, $n = 11$).

En résumé, le CCL3, bien que capable d'induire une diminution des activités synaptiques hippocampiques basales, n'affecte pas le fonctionnement des récepteurs NMDA.

B. EFFET DU CCL3 SUR LA PLASTICITE A COURT TERME DE L'HIPPOCAMPE

L'efficacité de la transmission synaptique est régie, entre autre, par la libération de neurotransmetteur au niveau de la synapse et la fixation de celui-ci sur des récepteurs membranaires post-synaptiques. La libération de neurotransmetteur est un phénomène hautement régulé et participe au phénomène de plasticité pré-synaptique à court terme (cf. Chapitre I, D, 2). Des modifications de l'activité synaptique basale peuvent être ainsi dues à des modifications de cette libération de neurotransmetteur, ici le glutamate. Le protocole du « *Paired-Pulse Facilitation* » permet d'évaluer cette plasticité synaptique à court terme qui se traduit d'un point de vue mécanistique par la faculté du neurone présynaptique à libérer son pool de neurotransmetteur et permet donc d'évaluer l'implication de l'élément présynaptique dans les altérations de la transmission synaptique basale induites par le CCL3.

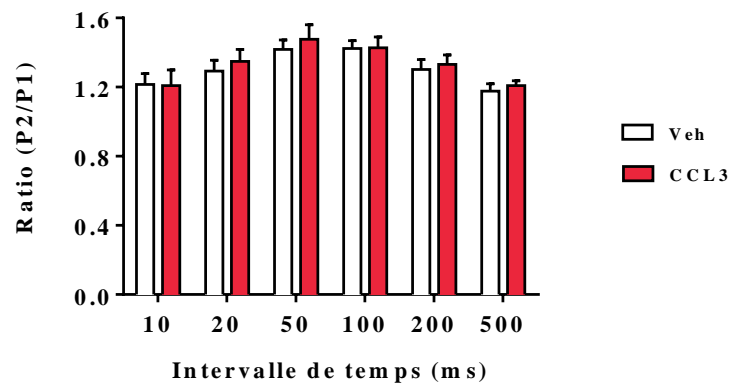


Figure 30 : Evaluation de l'impact du CCL3 sur la plasticité synaptique à court terme

Evolution du ratio P2/P1 en fonction de l'intervalle de temps (ms) séparant les deux stimulations du « Paired-Pulse ». Ce ratio reste inchangé en présence de CCL3 aux différents intervalles de stimulation (10, 20, 50, 100, 200 et 500 ms) ($p > 0.05$, Two-Way ANOVA, $n=5$).

En condition contrôle, le ratio P2/P1 est toujours supérieur à 1 témoignant de la facilitation à court terme classiquement observée (Madroñal et al. 2009). Aucune différence n'est constatée entre les enregistrements réalisés en condition contrôle de ceux réalisés en présence de CCL3. (Figure 30, $p > 0.05$ vs. Véhicule, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher, $n=7$).

En conclusion, l'application de CCL3 sur les tranches d'hippocampe induit une dépression synaptique qui est indépendante des activités des interneurons GABAergiques et n'entraîne pas d'altération de la plasticité synaptique à court terme.

C. EFFET DU CCL3 SUR LA PLASTICITE SYNAPTIQUE A LONG TERME DE L'HIPPOCAMPE

Après avoir déterminé l'impact du CCL3 sur la transmission synaptique basale de l'hippocampe, nous nous sommes ensuite intéressés aux processus de plasticité synaptique à long terme, la LTD et la LTP, connus pour être les corrélats cellulaires de la mémoire.

Dans un premier temps, nous avons évalué l'impact du CCL3 sur le processus de dépression synaptique à long terme. L'application de CCL3 sur les tranches d'hippocampe d'animaux contrôles n'entraîne aucune modification de LTD, que ce soit au moment de l'induction de la LTD (T0 min : Véhicule : 44.3 ± 5.5 % vs. CCL3 : 33.2 ± 7.9 % ; $p > 0.05$, T-test, $n=11$, Figure 31 A) ou 1 heure après l'induction (T60 min : Véhicule : 84.8 ± 2.3 % vs. CCL3 : 84.6 ± 3.6 % ; $p > 0.05$, T-test, $n=11$, Figure 31 A.B).

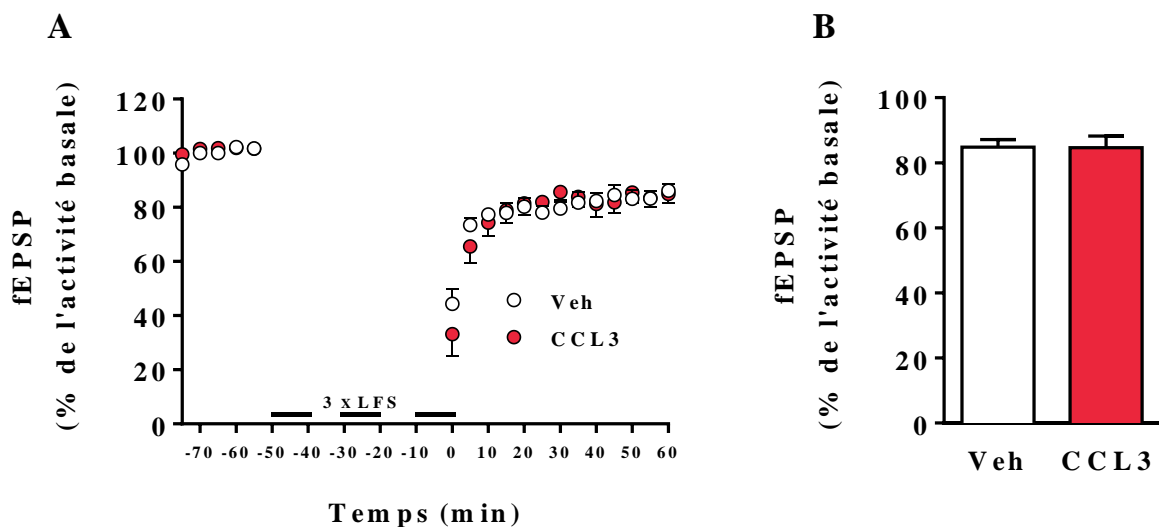


Figure 31 : Effet du CCL3 sur la dépression synaptique à long terme

A. La LTD induite par 3 trains de stimulations à basse fréquence (3 x 1500 pulses à 2 Hz délivrés toutes les 10 minutes) n'est pas affectée par l'application de CCL3 à 50 ng/mL ($n=7$, $p > 0.05$, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher). Chaque point représente la moyenne de 3 potentiels (moyenne \pm SEM) évoqués toutes les 30 secondes. **B.** Histogramme représentant le pourcentage de dépression synaptique à long terme induit en présence, ou non, de CCL3 60 minutes après l'induction par LFS (moyenne réalisée sur les 5 dernières minutes du protocole, $n=7$, $p > 0.05$, T-test).

Dans un second temps, nous avons évalué les conséquences de l'application de CCL3 sur les tranches d'hippocampe vis-à-vis de la LTP (Figure 32). Contrairement à la LTD, le CCL3 à 50 ng/mL induit une diminution significative de la LTP (Figure 32 A,B, $p < 0.001$ Two-Way ANOVA). Bien que l'induction ne soit pas affectée (Véhicule ($n=31$) : 154.2 ± 4.6 % vs. CCL3 ($n=16$) : 142.8 ± 4.1 %, $p > 0.05$ test-t, non montré) le maintien de la LTP se trouve être significativement diminué (Véhicule ($n=31$) : 142.7 ± 3.7 % vs. CCL3 ($n=16$) : 126.7 ± 3.8 %, $p < 0.01$ test-t, Figure 32 B).

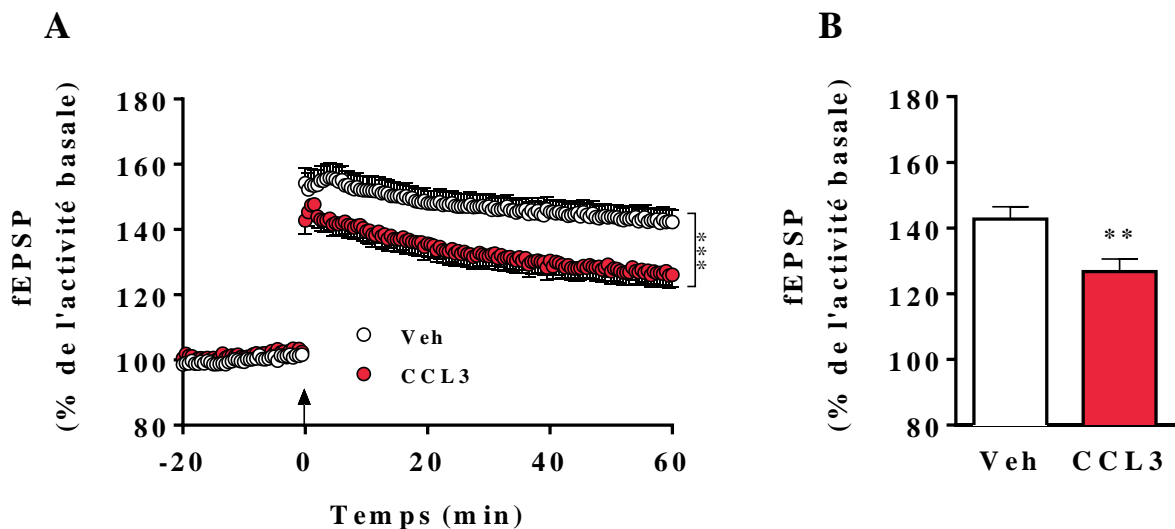


Figure 32 : Effet du CCL3 sur la potentialisation à long terme

A. Le CCL3 à 50 ng/mL induit une diminution significative de la LTP dès la troisième minute suivant l'induction par 4 trains de stimulations à haute fréquence (HFS, symbolisé par la flèche) (Véhicule, $n=31$; CCL3, $n=16$; $*** p < 0.001$, Two-Way ANOVA). **D.** Histogramme représentatif du pourcentage de potentialisation synaptique à long terme induit en présence ou non de CCL3 60 minutes après l'induction par HFS ($** p < 0.01$ vs. Véhicule, test-t, Véhicule, $n=31$; CCL3, $n=16$).

De manière intéressante, l'application de BX513, antagoniste des récepteurs CCR1 et CCR5, ou l'application de Maraviroc, antagoniste sélectif des récepteurs CCR5, permet de prévenir les altérations de LTP induites par le CCL3. En effet, bien que l'application du BX513 (10 μ M, Figure 33 A) ou de Maraviroc (15 nM, Figure 33 C) seul n'entraîne pas de modification de la LTP (Figure 33 A, Véhicule ($n=31$) vs. BX513 ($n=6$), $p > 0.05$; Figure 33 C, Véhicule ($n=31$) vs. Maraviroc ($n=11$), $p > 0.05$; Two-Way ANOVA), les co-injections de BX513 ou de Maraviroc, en présence de CCL3, permettent de prévenir les altérations de LTP

induites par le CCL3 (Figure 33 B, CCL3 (n= 16) vs. CCL3 + BX513 (n=6), $p=0.07$ Figure 33 D, CCL3 (n=16) vs. CCL3 + Maraviroc (n=16), $p<0.001$; Two-Way ANOVA).

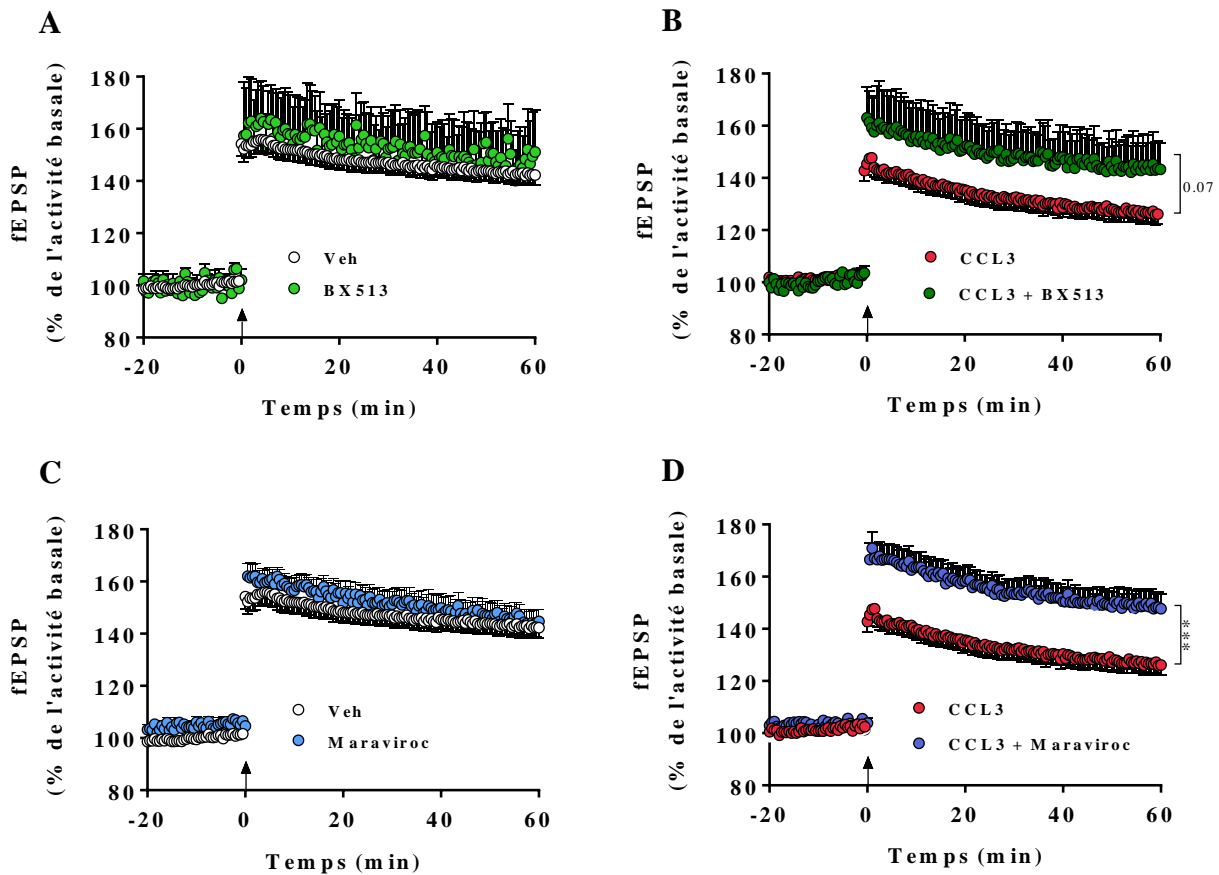


Figure 33 : Réversion des altérations de la LTP par le BX513 et le Maraviroc

A. Le BX513 (10 μ M), antagoniste des récepteurs CCR1 et CCR5, n'affecte pas la LTP (Véhicule, $n=31$; BX513, $n=6$; $p>0.05$, Two-Way ANOVA). **B.** La co-injection de CCL3 et de BX513 prévient les effets du CCL3 sur la LTP (CCL3 + BX513, $n=6$; CCL3, $n=16$; $p>0.07$, Two-Way ANOVA). **C.** Le Maraviroc (15 nM), antagoniste des récepteurs CCR5, n'affecte pas la LTP (Véhicule, $n=31$; Maraviroc, $n=11$; $p>0.05$, Two-Way ANOVA). **D.** La co-injection de CCL3 et de Maraviroc prévient les effets du CCL3 sur la LTP (CCL3 + Maraviroc, $n=6$; CCL3, $n=16$; $p<0.001$, Two-Way ANOVA).

En conclusion, le CCL3, bien que sans effet sur la dépression synaptique à long terme, induit une diminution significative de la potentialisation à long terme, processus synaptique corrélé à la consolidation mnésique, de façon dépendante des récepteurs CCR5.

D. EFFET D'UNE ELEVATION CEREBRALE SUB-CHRONIQUE DE CCL3 SUR LES ACTIVITES SYNAPTIQUES HIPPOCAMPIQUES

Comme le montre les résultats précédents, l'application aigüe de CCL3 sur les tranches d'hippocampe induit une diminution des activités synaptiques basales ainsi que du processus de LTP. Bien que ces résultats soient intéressants, la méthodologie employée ne traduit pas les conditions d'une élévation continue à plus long terme du CCL3, comme lors des phénomènes neuroinflammatoires présent dans la MA. C'est pourquoi les activités synaptiques basales ainsi que la LTP ont été analysées à partir de tranches d'hippocampe d'animaux ayant subi des injections sub-chroniques, quotidienne de CCL3 au niveau des ventricules latéraux pendant 7 jours.

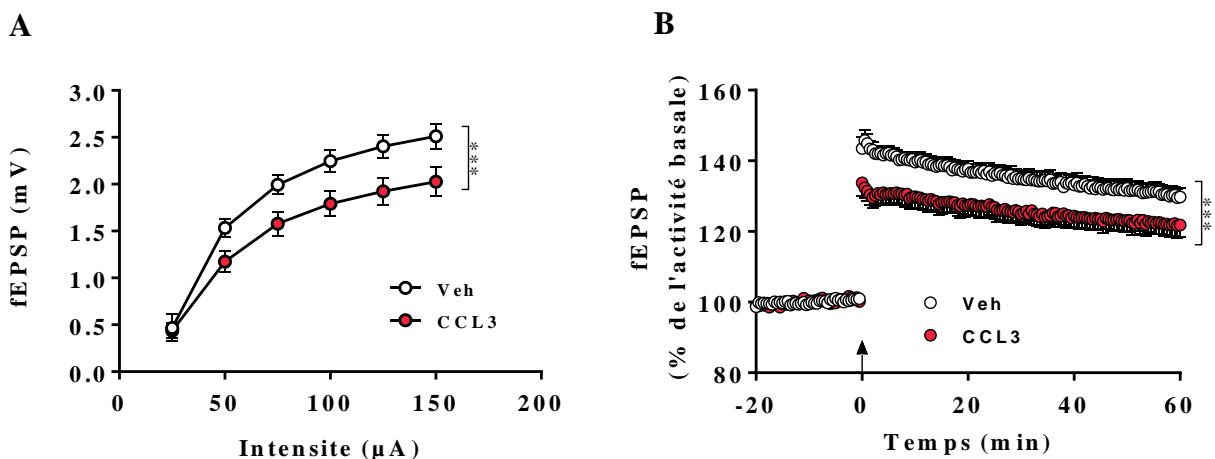


Figure 34 : Effets des injections sub-chroniques de CCL3 en icv sur la transmission synaptique basale et la LTP de l'hippocampe

A. Les injections icv sub-chroniques de CCL3 pendant 7 jours induisent une diminution de la transmission synaptique basale de l'hippocampe évaluée par la courbe courant-potentiel ($n=5$ CCL3 – 6 Véhicule, $*** p<0.001$ vs. animaux injectés au PBS (groupe Veh), Two-Way ANOVA). **B.** La LTP des animaux injectés en icv avec le CCL3 est significativement diminuée par rapport à celle des animaux contrôles ($n=5$ CCL3 – 6 Véhicule, $*** p<0.001$ vs. animaux injectés au PBS (groupe Veh), Two-Way ANOVA).

De manière intéressante, les injections icv sub-chroniques de CCL3 pendant 7 jours induisent dans un premier temps une diminution des activités synaptiques basales, évaluées par la courbe courant-potentiel (Figure 34 A ($n=5$ CCL3 – 6 Véhicule, $***p<0.001$ vs. animaux injectés au PBS (groupe Veh), Two-Way ANOVA)). Cette diminution est de l'ordre de 20% pour des intensités de stimulations supérieures à 75 µA. Dans un second temps, nous avons pu constater que la LTP des animaux injectés avec le CCL3 est significativement diminuée par rapport à celle des animaux injectés avec du PBS (Figure 34 B ($n=5$ CCL3 –

n=6 Véhicule, *** $p < 0.001$ vs. animaux injectés au PBS (groupe Véhicule), Two-Way ANOVA)). En effet, une heure après l'induction par HFS, la LTP des animaux injectés avec le CCL3 et PBS présentaient respectivement 22.1 ± 3.2 % et 30.4 ± 2.4 % de potentialisation.

En résumé, l'application aigüe ou les injections icv sub-chroniques de CCL3 ont tous deux un effet délétère sur le fonctionnement synaptique de l'hippocampe en induisant non seulement une diminution des activités synaptiques basales mais aussi une altération de la LTP.

E. EFFET D'UNE ELEVATION CEREBRALE SUB-CHRONIQUE DE CCL3 SUR LA CAPACITE MNESIQUE DE LA SOURIS

A la vue des résultats obtenus précédemment nous nous sommes demandé si le CCL3, chimiokine surexprimée dans la MA, ne pouvait pas occasionner des déficits cognitifs en lien avec les altérations de la fonction synaptique de l'hippocampe. Pour répondre à cette question nous avons tout d'abord analysé la mémoire à court terme grâce au test du labyrinthe en Y et, dans un second temps, la mémoire à long terme avec le test de l'évitement passif, sur des animaux ayant reçu des injections icv sub-chroniques de CCL3, de PBS ou de CCL3 supplémenté de l'antagoniste au CCR5, le maraviroc.

1. Impact du CCL3 sur la mémoire spatiale à court terme

Tout d'abord il est important de noter que les injections icv de CCL3 ne perturbent pas la phase d'acquisition des animaux. En effet, tous les animaux, tous groupes confondus, explorent de manière similaire les deux bras du labyrinthe disponibles, sans aucune préférence pour le bras de départ (Figure 35 A, $p > 0.05$, Veh (n=10) : 47.0 ± 2.1 %, CCL3 (n=6) : 51.0 ± 3.0 %, Maraviroc (n=7) : 56.4 ± 2.8 % et CCL3 + Maraviroc (n=7) : 48.4 ± 2.1 %, One-Way ANOVA).

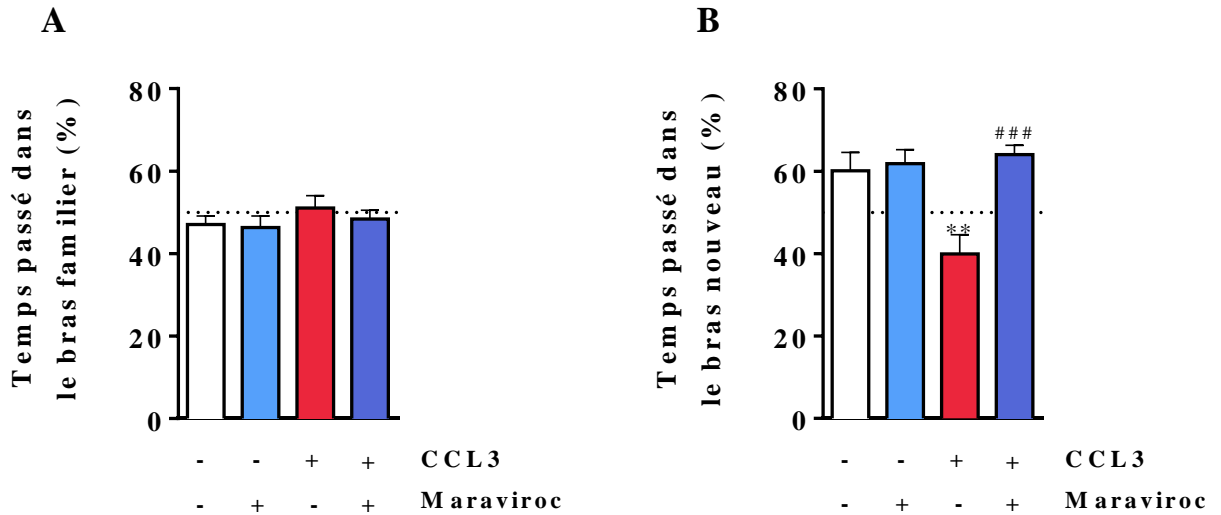


Figure 35 : Impact d'une élévation cérébrale de CCL3 sur la mémoire spatiale à court terme

A. Pendant la phase d'acquisition du test du labyrinthe en Y, les animaux explorent de manière similaire le labyrinthe et passent autant de temps dans chacun des 2 bras (départ et familier) ; $p > 0.05$, One-Way ANOVA, $n = 6$ à 10 par groupe). **B.** Après 20 min de rétention, pendant la phase de test, la préférence pour le bras nouveau est abolie pour le groupe injecté avec du CCL3 seul. (Vehicule vs. CCL3 : ** $p < 0.01$; One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher). Cette altération mnésique est prévenue par un antagoniste aux récepteurs CCR5, le Maraviroc, co-injecté avec le CCL3 (CCL3 vs. CCL3 + Maraviroc : ### $p < 0.001$; One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher, $n = 6$ à 10 par groupe)

De manière intéressante, lors de la phase de test, les animaux ayant subi les injections sub-chroniques de CCL3 passent significativement moins de temps dans le bras nouveau par rapport aux animaux injectés avec du PBS, ce qui traduit une altération de la mémoire spatiale à court terme (Figure 35 B, ** $p < 0.01$, CCL3 ($n = 6$) : 39.9 ± 4.6 % vs. Veh ($n = 10$) : 60.1 ± 4.4 %, One-Way ANOVA). De plus, cette atteinte mnésique semble être dépendante des récepteurs CCR5 car l'injection concomitante de CCL3 et de Maraviroc permet de prévenir ce déficit mnésique induit par le CCL3 (Figure 35 B, ### $p < 0.01$, CCL3 + Maraviroc ($n = 7$) : 64.0 ± 2.3 % vs. CCL3 ($n = 6$) : 36.9 ± 4.6 %, One-Way ANOVA), sans que le traitement au Maraviroc seul n'est d'effets promnésiants (Figure 35 B, $p > 0.05$, Maraviroc ($n = 7$) : 61.9 ± 3.4 % vs. Vehicule ($n = 10$) : 60.1 ± 4.4 %, One-Way ANOVA).

2. Impact du CCL3 sur la mémoire à long terme conditionnée

La capacité des animaux à mémoriser des informations à long terme est, dans notre étude, évaluée grâce au test de l'évitement passif.

Tout comme pour la mémoire spatiale à court terme, la phase d'acquisition des animaux injectés avec le CCL3 n'est pas différente des autres groupes. En effet, les souris, de nature anxieuses et avec une préférence pour l'obscurité, passent très rapidement dans le compartiment sombre lors de la phase d'acquisition/conditionnement (Figure 36 A, $p>0.05$, Vehicule (n=12) : 17.7 ± 1.7 s, CCL3 (n=5) : 17.8 ± 3.3 s, Maraviroc (n=6) : 28.9 ± 7.7 s et CCL3 + Maraviroc (n=7) : 33.8 ± 8.7 %, One-Way ANOVA).

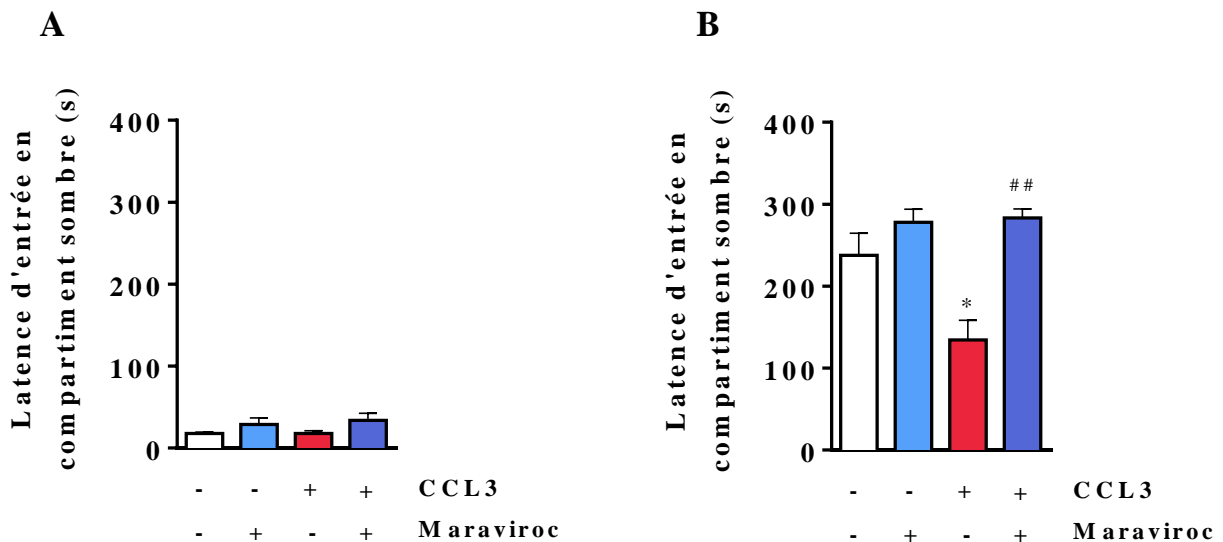


Figure 36 : Impact d'une élévation cérébrale de CCL3 sur la mémoire à long terme

A. Lors de la phase de conditionnement, aucune différence de la latence d'entrée dans le compartiment sombre n'est détectée entre les 4 groupes d'animaux ($p>0.05$, One-Way ANOVA, $n=6$ à 10 par groupe). **B.** Après 24 heures de rétention, la latence d'entrée dans le compartiment noir est considérablement augmentée pour les animaux contrôles (Vehicule) correspondant à une mémoire préservée. La latence d'entrée dans le noir est significativement réduite pour les animaux injectés avec du CCL3 (Vehicule vs. CCL3 : * $p>0.05$; One-Way ANOVA), et cet effet est prévenu par l'administration de Maraviroc, antagoniste des récepteurs CCR5 (CCL3 vs. CCL3 + Maraviroc : ## $p<0.01$; One-Way ANOVA). L'antagoniste seul n'a aucun effet sur la mémoire à long terme.

La mémoire à long terme des animaux injectés avec le CCL3 se trouve également être altérée. Lors de ce test, l'efficacité de l'apprentissage se traduit par une très nette augmentation de la latence pour aller dans le compartiment sombre entre la phase de conditionnement et la phase du test. Bien que cette latence d'entrée soit augmentée entre les deux phases du test pour les animaux traités avec du CCL3 (Figure 36 A,B, CCL3 (test) :

134.5 ± 23.8 s vs. CCL3 (acquisition) : 17.8 ± 3.3 s) ces animaux entrent beaucoup plus précocement dans le compartiment sombre que le groupe d'animaux contrôle, ce qui manifeste une altération dans la mémorisation à long terme (Figure 36 B, * $p < 0.01$, CCL3 (n=5) : 134.5 ± 23.8 s vs. Vehicule (n=12) : 237.5 ± 27.2 s, One-Way ANOVA). Les récepteurs CCR5 participent également dans cette altération de mémoire à long terme. En effet, la mémoire des animaux injectés avec du CCL3 supplémenté de Maraviroc n'est pas différente de celle des animaux contrôles et montre bien une restauration mnésique par rapport aux animaux injectés avec du CCL3 (Figure 36 B, $p > 0.05$; CCL3 + Maraviroc (n=7) : 283.4 ± 10.7 s vs. Vehicule (n=12) : 237.5 ± 27.2 s ; ## $p < 0.01$; CCL3 (n=5) : 134.5 ± 23.8 s vs. CCL3 + Maraviroc (n=7) : 283.4 ± 10.7 s ; One-Way ANOVA). Il est également important de noter que le Maraviroc injecté seul n'entraîne aucune différence de la mémoire à long terme des animaux (Figure 36 B, $p > 0.05$; Maraviroc (n=6) : 277.8 ± 27.2 s vs. Veh (n=12) : 237.5 ± 27.2 s ; One-Way ANOVA).

En conclusion, l'application *ex vivo* de CCL3 sur les tranches d'hippocampe d'animaux contrôles induit une altération de la transmission synaptique basale indépendamment des activités GABAergiques, ne modifie pas la plasticité synaptique à court terme mais altère le processus de LTP sans impacter sur la LTD. De manière intéressante, l'élévation *in vivo* de CCL3, de façon sub-chronique pendant 7 jours, induit également les mêmes altérations synaptiques et, de plus, perturbe non seulement la mémoire spatiale à court terme mais également la mémoire à long terme. Par ailleurs, l'intégralité de ces altérations induites par le CCL3 semble être dépendante de l'activité des récepteurs CCR5.

DISCUSSION

Les chimiokines, principalement connues pour leur rôle dans le système immunitaire, peuvent jouer diverses fonctions au sein du système nerveux central pendant des processus complexes tels que le neurodéveloppement, la neurogenèse, la fonction neuroendocrine ou la neuroinflammation (Banisadr et al. 2005; Callewaere et al. 2007; Rostène, Guyon, et al. 2011a). Quelques chimiokines, telles que le CCL2 ou le CX3CL1, sont décrites comme neuromodulateurs des activités neuronales de l'hippocampe (Rostène, Guyon, et al. 2011b; Williamson & Bilbo 2013). Cependant, l'impact de la plupart des membres de cette classe de molécule vis-à-vis de la plasticité synaptique hippocampique et la fonction mnésique reste inconnu. A notre connaissance, **cette étude, ici développée, est la première qui décrit les effets délétères du CCL3, non seulement, sur la transmission synaptique hippocampique basale et la LTP, mais aussi, sur la fonction mnésique.**

QUELS SONT LES EFFETS DU CCL3 SUR LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE BASALE ET LES PROCESSUS DE PLASTICITE A LONG TERME DE L'HIPPOCAMPE ?

Nos premiers résultats montrent que **le CCL3**, appliqué *ex vivo* sur des tranches d'hippocampe, ou délivré de manière sub-chronique pendant 7 jours en icv, **altère la transmission synaptique basale**. Cette dépression des activités synaptiques peut être la conséquence, au niveau présynaptique, d'une modification de la libération de neurotransmetteurs (diminution du glutamate exciteur ou augmentation du GABA inhibiteur).

Certaines chimiokines, comme le CCL2, sont capables de contrôler la libération de neurotransmetteurs à la synapse (Guyon et al. 2009). Le protocole du « *Paired Pulse Facilitation* » permet d'évaluer la plasticité synaptique à court terme qui est principalement dépendante du fonctionnement du neurone pré-synaptique et de la régulation de la libération

de neurotransmetteurs. L'analyse du *PPF* en présence de CCL3 montre que cette chimiokine ne modifie pas ce processus synaptique à court terme. Ainsi, ces premiers résultats nous permettent d'affirmer que **le CCL3 induit une dépression synaptique sans modifier la libération de neurotransmetteur, dans notre cas, le glutamate.**

Nous avons également pu constater que l'altération de la transmission synaptique basale, induite par le CCL3, est retrouvée dans une condition expérimentale où les activités synaptiques inhibitrices de l'hippocampe sont abolies. Ce résultat nous amène à conclure que **la dépression des activités synaptiques basales induite par le CCL3 n'est pas sous le contrôle d'une activation de l'activité des interneurons GABAergiques.** Cependant, il est intéressant de remarquer que la dépression synaptique induite par le CCL3 est plus importante lorsqu'elle est observée en présence de bicuculline. Ainsi, nous n'excluons pas le fait que le CCL3 puisse réprimer ces activités inhibitrices de l'hippocampe en condition basale comme il peut être le cas pour un autre membre de la famille des chimiokines, le CXCL14 (Banisadr et al. 2011). Ces observations soulignent le fait que **le CCL3, en plus de son action inhibitrice de la transmission synaptique basale dépendante des récepteurs AMPA, pourrait exercer une action inhibitrice sur la transmission GABAergique.** Néanmoins, une étude supplémentaire sur les effets du CCL3 sur le fonctionnement des interneurons GABAergiques serait nécessaire pour réellement mettre en évidence un rôle inhibiteur du CCL3 sur les neurones GABAergiques de l'hippocampe.

De plus, d'autres médiateurs inflammatoires, comme l'IL6, sont capables de moduler la transmission synaptique basale en association avec une modification de l'activité des récepteurs NMDA (Nelson et al. 2012). La mesure de l'activité des récepteurs NMDA, possible en faible concentration de magnésium et en présence d'inhibiteur des récepteurs AMPA, a révélé que le CCL3 ne modifie pas l'activité des récepteurs NMDA post-synaptiques. Ce résultat nous amène à affirmer que **la dépression synaptique induite par le CCL3 est dépendante d'un changement dans l'activité, ou dans la disponibilité, des récepteurs AMPA post-synaptiques.**

Pour approfondir la caractérisation des effets du CCL3 sur les activités synaptiques hippocampiques, nous avons évalué l'impact de cette chimiokine sur la LTP et la LTD, deux formes de plasticité synaptique à long terme considérées comme les corrélats cellulaires de la mémoire (Citri & Malenka 2008; Collingridge et al. 2010). De manière intéressante, nos données montrent que l'application *ex vivo* ou l'injection sub-chronique de **CCL3 altère**

significativement la LTP sans impacter sur le processus de LTD. Scianni et ses collaborateurs, ont montré que le CXCL1, bien que capable d'inhiber la transmission synaptique basale et la LTP (Ragozzino et al. 2006; Bertollini et al. 2006; Maggi et al. 2009) potentialise l'activité des récepteurs NMDA (Scianni et al. 2013). A la vue de nos résultats, nous ne pouvons pas admettre que l'altération de la LTP induite par le CCL3 soit dépendante d'une modification de la composante NMDA. Ainsi, **l'altération de la plasticité synaptique induite par le CCL3 est indépendante des récepteurs NMDA.**

LE CCL3 A-T-IL UN IMPACT SUR LA FONCTION MNESIQUE ?

Des données bibliographiques montrent que le CCL3, infusé par voie intranasale, altère la mémoire de reconnaissance sociale (Kalkonde et al. 2011). Nous nous sommes donc demandés si une élévation sub-chronique des niveaux de CCL3 au niveau cérébral pouvait occasionner des déficits mnésiques. De manière très intéressante, **les effets délétères du CCL3 obtenus, à la fois *ex vivo* et *in vivo*, sur la LTP hippocampique sont en corrélation avec un déficit mnésique**, qui a été évalué grâce au test du labyrinthe en Y et de l'évitement passif, après 7 à 9 jours d'injections icv sub-chroniques de CCL3. Bien que le test du labyrinthe en Y évalue la mémoire à court terme, il n'est pas surprenant que les altérations du fonctionnement synaptique de l'hippocampe, promues par les injections icv de CCL3, conduisent à une dysfonction de cette mémoire hippocampique. Des résultats similaires ont déjà été obtenus dans différentes conditions en association avec des altérations de la plasticité synaptique (Brouillette et al. 2012; Laurent et al. 2014). Toutefois, nos données indiquent également que les injections icv de CCL3 induisent une altération de la mémoire à long terme, grâce à l'utilisation de l'évitement passif, test mnésique corrélé avec les processus de LTP et connu pour être altéré lorsque la LTP est affectée (Whitlock et al. 2006; Mitsushima et al. 2011; Van der Jeugd et al. 2012). Ainsi, **le CCL3 est capable d'exercer des altérations mnésiques sur différentes formes de comportements cognitifs, à savoir la mémoire spatiale à court terme et la mémoire conditionnée à long terme.**

COMMENT LE CCL3 PEUT-IL IMPACTER SUR LA FONCTION SYNAPTIQUE ET MNESIQUE ?

Les effets délétères du CCL3 sur le fonctionnement synaptique et mnésique semblent être dépendants de l'activité des récepteurs CCR5, sans exclure un effet potentiel dépendant des récepteurs CCR1. En effet, les effets du CCL3 sur la transmission synaptique basale mais aussi sur la LTP sont abolis en présence de BX513, antagoniste des récepteurs CCR1 et CCR5 ; et de Maraviroc, antagoniste sélectif des récepteurs CCR5. Nous avons également remarqué que l'application des antagonistes seuls n'entraîne aucune modification de la plasticité. Bien que nous ne pouvons pas exclure que les niveaux endogènes de CCL3 présents, ou sécrétés, dans les tranches d'hippocampe ne soient trop bas, nos observations suggèrent que l'activité tonique de ces récepteurs ne soit pas impliquée dans les phénomènes de plasticité synaptique comme il peut être le cas pour l'IL1 β (Coogan et al. 1999; Avital et al. 2003). Nos résultats viennent renforcer les données déjà publiées sur le rôle du CCR5 dans la neuromodulation. En effet, ce récepteur est impliqué dans la perception de la douleur au niveau des sites inflammatoires, et est également capable de moduler la libération de glutamate dans le néocortex humain (Szabo et al. 2002; Musante et al. 2008) lui offrant ainsi la fonction de la neuromodulation. De plus, au niveau de l'hippocampe, les deux chimiokines capables d'activer le CCR5, le CCL3 et le CCL5, sont connues pour inhiber la fréquence des courants post-synaptiques glutamatergiques spontanés via une régulation de la signalisation calcique (Meucci et al. 1998). Ainsi, **nos travaux mettent en évidence un nouveau rôle au couple ligand/récepteur CCL3/CCR5 dans la fonction synaptique de l'hippocampe.**

De plus, les atteintes mnésiques induites par le CCL3, observées dans cette étude, semblent également être dépendantes du récepteur CCR5. Ainsi, l'activation du CCR5 apporte un effet délétère sur la fonction mnésique. Nos résultats comportementaux sont en accord avec les travaux de Passos qui montrent une atténuation des altérations mnésiques induites par l'A β , dans un modèle murin dépourvu de ces récepteurs CCR5 (Passos et al. 2009). Ils soulèvent également le fait que les différents troubles cognitifs associés à diverses conditions pathologiques telles que l'épilepsie ou la maladie d'Alzheimer, pourraient être dus à des altérations synaptiques induites par une élévation des taux de CCL3 (Xia & Hyman 1999; Guzik-Kornacka et al. 2011; Johnson et al. 2011; Liu et al. 2014). Les animaux

déficients pour le CCR5 présentent des altérations mnésiques en lien avec une activation astrocytaire et les dépôts amyloïdes (Lee et al. 2009). Cependant, d'autres études montrent que l'absence de ce récepteur prévient des déficits mnésiques induits par l'A β ou la protéine gp120, bien que la simple délétion des récepteurs CCR5 soit sans effet sur les processus cognitifs (Passos et al. 2009; Maung et al. 2014). En lien avec ces données, nous avons pu constater que le blocage pharmacologique des récepteurs CCR5, par le Maraviroc, améliore les altérations de la plasticité synaptique et de la mémoire induites par le CCL3, mais est sans effet lorsqu'il est administré seul. Ainsi, **l'activité tonique des CCR5 ne semble pas nécessaire à la fonction mnésique dans des conditions non pathologiques.**

Prises ensembles, nos données mettent en avant, pour la première fois, l'idée que l'activation anormale des récepteurs CCR5, en condition pathologique, associée à une surexpression de CCL3, est sujette à altérer les processus synaptiques qui conduisent à une perte mnésique.

Néanmoins, les mécanismes cellulaires et moléculaires associés aux effets délétères de l'activation des CCR5 par le CCL3 au sujet du fonctionnement synaptique hippocampique et la mémoire restent inconnus. L'activité synaptique basale est connue pour être dépendante de l'activité et du trafic des récepteurs AMPA, processus régulés par les niveaux de phosphorylation des sous-unités des récepteurs AMPA (cf. chap1.D.3) (Citri & Malenka 2008). Le test de l'évitement passif est également associé à une augmentation *in vivo* de l'activité synaptique hippocampique et de la LTP. A ce sujet, une performance mnésique dans ce test est corrélée à une augmentation du nombre de récepteur AMPA à la membrane au niveau des CA1 (Whitlock et al. 2006; Mitsushima et al. 2011).

Dans notre cas, **il est possible que les altérations synaptiques et mnésiques induites par le CCL3 soient en lien avec une régulation de l'activité ou du trafic des récepteurs AMPA à la membrane post-synaptique,** comme il l'a été montré pour le CXCL8. Cette chimiokine, d'une part induit des altérations de LTP (Xiong et al. 2003) et d'autre part est également capable d'induire *in vitro* des modifications des niveaux de phosphorylation des récepteurs AMPA (Catalano et al. 2008) entraînant des modifications des propriétés fonctionnelles de ces récepteurs synaptiques (Lax et al. 2002).

Par ailleurs, les récepteurs CCR5 sont non seulement exprimés au niveau neuronal, mais aussi au niveau des cellules gliales (Galasso et al. 1998; Mennicken et al. 2002; J. H. Xu et al. 2009; Zhu et al. 2012). L'implication des cellules gliales, notamment des astrocytes, vis-à-vis des activités synaptiques et mnésiques est bien documentée (Perea & Araque 2010; De Pittà et al. 2015; Fields et al. 2013). Par conséquent, **nous ne pouvons pas exclure une quelconque implication des cellules gliales dans les effets délétères du CCL3 sur le fonctionnement hippocampique.** En effet, le CCL3 en se fixant à ses récepteurs CCR5 astrocytaires pourrait induire une modification de la fonction de ces cellules gliales, telles qu'une modification de la recapture de neurotransmetteurs ou la libération de gliotransmetteurs et ainsi attribuer, aux astrocytes, un rôle dans les altérations synaptiques et mnésiques observées. Des études complémentaires seront nécessaires afin de préciser les mécanismes d'action du CCL3, par l'activation des CCR5, vis-à-vis de la fonction synaptique et mnésique.

En résumé de cette partie, nous avons pu montrer dans un premier temps que le CCL3 est capable d'induire, non seulement, des altérations de la transmission synaptique basale, mais aussi, de la LTP, de façon indépendante des récepteurs NMDA. Dans un second temps, l'analyse de la fonction mnésique d'animaux injectés de manière sub-chronique pendant 7 jours avec du CCL3, a révélé que cette chimiokine entraîne des atteintes de la mémoire spatiale à court terme et de la mémoire conditionnée à long terme. Enfin, nous avons pu mettre en évidence que ces actions délétères du CCL3 vis-à-vis du fonctionnement hippocampique sont dépendants des récepteurs CCR5.

En conclusion, notre étude apporte une nouvelle fonction de neuromodulateur de l'activité hippocampique au CCL3, apportant ainsi de nouvelles perspectives sur le rôle potentiel de cette chimiokine dans les pathologies associées à des troubles cognitifs. La régulation de cette fonction toxique du CCL3 vis-à-vis du fonctionnement synaptique pourrait devenir une cible thérapeutique.

PARTIE 2 :

L'INSULINORESISTANCE
CENTRALE ET LA MALADIE
D'ALZHEIMER :

**QUEL ROLE POUR LA
PROTEINE TAU ?**

INTRODUCTION

A. L'INSULINE : DE LA PERIPHERIE AU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

1. Structure et sécrétion de l'insuline

L'insuline, peptide d'environ 6 kDa, a une structure très conservée entre les espèces. Elle est composée de 2 sous-unités : la chaîne A de 21 acides aminés (aa) et la chaîne B de 30 aa, reliées entre elles par des ponts disulfures (Figure 37). Sa structure globulaire, contient un cœur très hydrophobe. Cette forme dimérique correspond à la forme active de l'insuline cependant, elle est généralement stockée en hexamère au sein des vésicules de sécrétions.

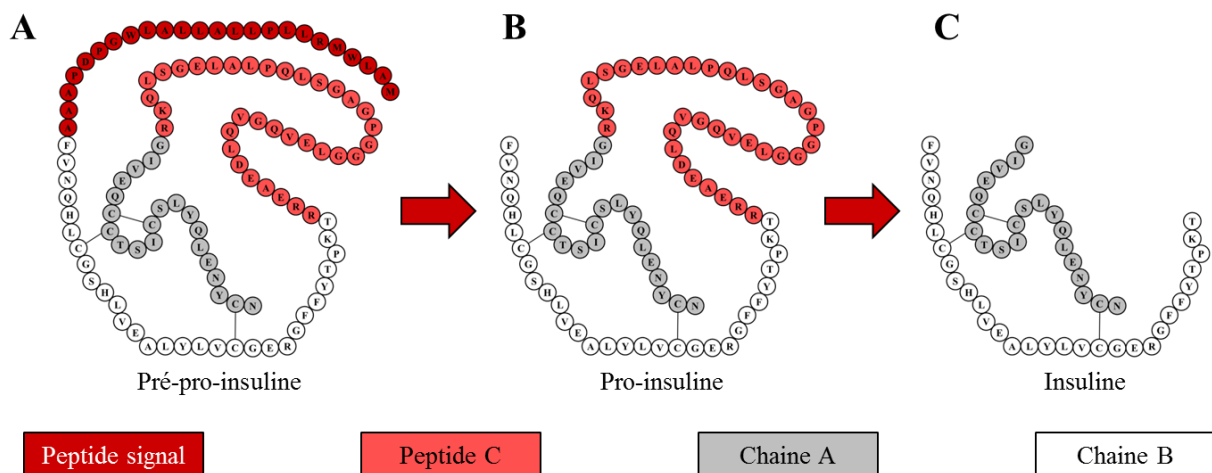


Figure 37 : Structure de l'insuline et de ses précurseurs

A. Structure de la pré-pro-insuline. **B.** Structure de la pro-insuline suite au clivage du peptide signal au niveau du réticulum endoplasmique. **C.** Structure de l'insuline suite au clivage du peptide C au niveau des vésicules de Golgi. Cette forme d'insuline active contient la Chaîne A de 21 aa et B de 30 aa.

L'insuline est produite par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Sa sécrétion postprandiale est induite par l'augmentation des taux de glucose au niveau sanguin. Cependant, certaines études mettent en avant une production possible au niveau cérébral notamment par les neurones (Plata-Salamán 1991; Woods et al. 2003). L'insuline nouvellement synthétisée est sous une forme inactive appelée pré-pro-insuline. Celle-ci comprend en plus des chaînes A et B, une chaîne appelée peptide C et un peptide signal de 25 acides aminés, dont le rôle est d'amener cette insuline immature au niveau du réticulum endoplasmique où aura lieu le clivage de ce peptide signal et donnant naissance à la pro-insuline, toujours non fonctionnelle (Figure 37). Le peptide C assure le repliement de la pro-insuline et la formation des 3 ponts disulfures qui assureront par la suite la bonne conformation à l'insuline. La pro-insuline, ainsi produite, va ensuite subir différentes étapes de maturation avant de devenir la molécule d'insuline fonctionnelle. Après la formation des ponts disulfures, la pro-insuline est transférée dans les vésicules de l'appareil de Golgi où le peptide C sera clivé par les convertases 1 et 2 et la carboxypeptidase 2, donnant ainsi l'insuline fonctionnelle, qui s'associera à d'autres molécules d'insuline en attente d'être sécrétée (Magnan & Ktorza 2005; Steiner et al. 2009).

2. Passage de l'insuline dans le système nerveux central

Bien que quelques données laissent supposer une possible, mais faible production d'insuline au niveau du système nerveux central, cette hormone semble être majoritairement synthétisée par le pancréas (Plata-Salamán 1991; Woods et al. 2003; Duarte et al. 2012). Ainsi, la présence d'insuline au niveau du liquide céphalo-rachidien (Woods & Porte Jr. 1977; Baura et al. 1993), ainsi que de son récepteur dans différentes régions cérébrales (Fernandez & Torres-Alemán 2012) (Figure 43), supportent l'idée d'un passage du sang vers le système nerveux central.

Il existe au niveau du système nerveux central, 3 types de barrières sang/cerveau : la BHE, les plexus choroïdes (qui bordent les ventricules cérébraux) et les organes circumventriculaires (tels que l'éminence médiane située aux abords du 3^e ventricule à proximité de l'hypothalamus). Ces barrières contrôlent le passage des substances du sang vers le cerveau et permettent le maintien d'une homéostasie cérébrale. L'étanchéité de ces barrières est assurée par des jonctions serrées présentes au niveau des cellules endothéliales

pour la BHE et au niveau des cellules épithéliales ou épendymaires respectivement pour les plexus choroïdes et les organes circumventriculaires. Au niveau de la BHE, les vaisseaux sanguins montrent une très forte étanchéité. Le passage des substances vers le parenchyme cérébral est très régulé alors qu'au niveau des barrières situées aux abords des ventricules, les vaisseaux sanguins sont de type fenêtré, permettant la diffusion des substances du sang vers l'espace périvasculaire. Le passage des substances vers le liquide céphalorachidien est contrôlé au niveau des cellules épithéliales ou épendymaires (Figure 38).

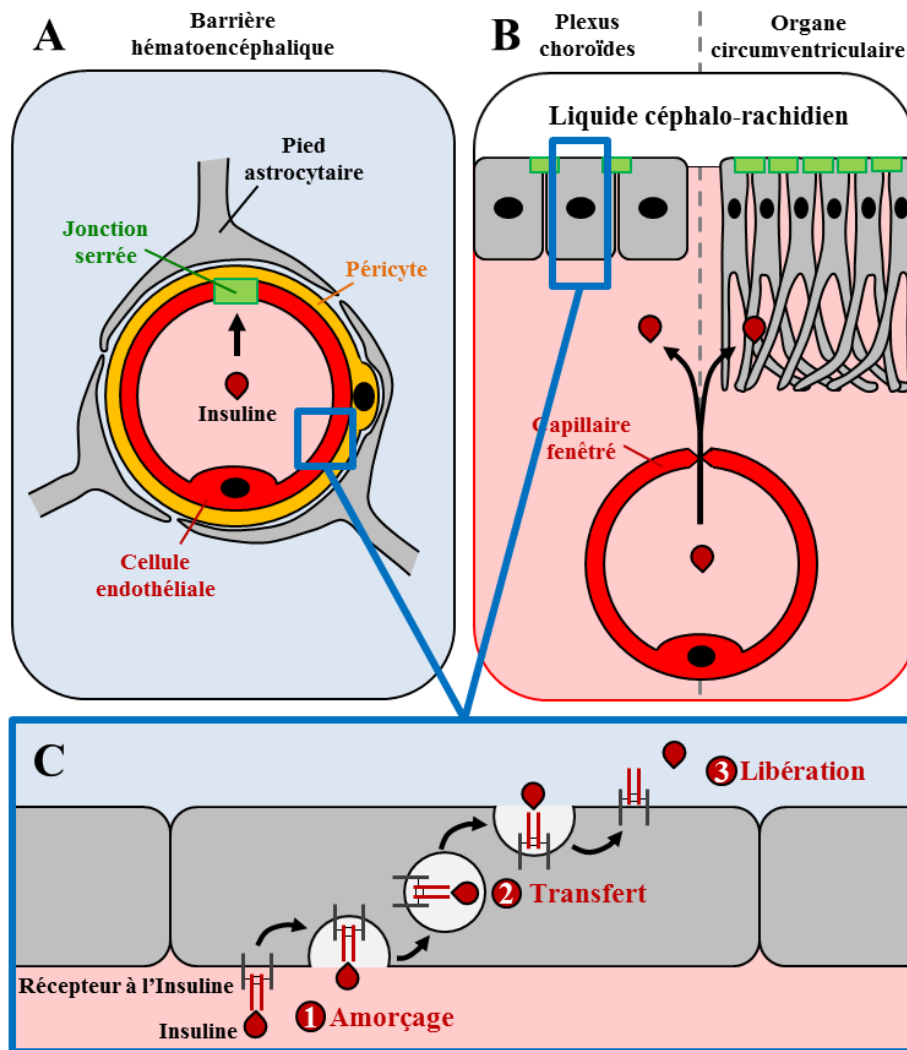


Figure 38 : Mécanismes d'entrée de l'insuline dans le système nerveux central

A. Représentation de la BHE constituée des cellules endothéliales, des péricytes et des astrocytes. **B.** Représentation des barrières entre le sang et le LCR, au niveau des plexus et des organes circumventriculaires. **C.** Représentation de la transcytose de l'insuline au niveau des cellules endothéliales de la BHE ou des cellules épithéliales et épendymaires pour les plexus et les organes circumventriculaires. (1) étape d'amorçage avec l'endocytose du récepteur à l'insuline, (2) transfert du récepteur et de l'insuline, (3) libération de l'insuline.

La majorité des lipides insolubles de même taille moléculaire que l'insuline est largement exclue du système nerveux central par la barrière hémato-encéphalique (BHE). Diverses expériences montrent que le passage de l'insuline dans le système nerveux central est saturable (Margolis & Altszuler 1967; Woods & Porte Jr. 1977; Baura et al. 1993; Banks, Jaspan & Kastin 1997) laissant supposer l'idée d'un transport du sang vers le cerveau dépendant de récepteurs et/ou de transporteurs.

De manière intéressante, le récepteur à l'insuline est exprimé d'une part au niveau des cellules endothéliales de la BHE (Pardridge et al. 1995; Uchida et al. 2011) mais aussi au niveau des cellules épithéliales des plexus choroïdes (Baskin et al. 1986; Adamo et al. 1989). Ainsi, il apparaît que le passage de l'insuline se ferait par un phénomène de transcytose (Duffy & Pardridge 1987; Banks, Jaspan, Huang, et al. 1997; Abbott et al. 2006; Lajoie & Shusta 2015). Ce phénomène de transcytose, dépendant du récepteur à l'insuline, se déroule en 3 étapes : la fixation de la molécule, ici l'insuline, sur son récepteur (Figure 38 C.1) ; l'endocytose du complexe récepteur/ligand sous forme de vésicule et sa traversée de part et d'autre de la cellule (Figure 38 C.2) et enfin l'exocytose au pôle opposé de la cellule (Figure 38 C.3). De plus, Orlando et ses collaborateurs montrent que la transcytose de l'insuline via son récepteur, au niveau des plexus choroïdes, peut être facilitée par une protéine de transport LRP2 (*Low density lipoprotein receptor related protein 2*) connue également sous le nom de mégaline. Mais ceci reste à confirmer au niveau des autres barrières (Orlando et al. 1998).

Ce transport de l'insuline au sein du système nerveux central peut être modifié dans différentes conditions (Banks 2004). Par exemple, il sera très important dans les périodes néonatales (Frank et al. 1985) mais sera diminué, voir même aboli, chez les individus âgés (Frölich et al. 1998), suite à un jeûne (Strubbe et al. 1988), en condition d'hibernation (Florant, Richardson, et al. 1991), ou en condition d'obésité (Kaiyala et al. 2000).

3. Le récepteur à l'insuline

a) Structure du récepteur à l'insuline

Le récepteur à l'insuline, initialement identifié en 1972 (Freychet et al. 1972) et détecté au niveau du système nerveux central en 1978 (Havrankova et al. 1978), est composé de 2 sous-unités α extracellulaires de 135 kDa et de 2 sous-unités β transmembranaires de 95 kDa

reliées par des ponts disulfures pour former un hétérotétramère $\alpha_2\beta_2$ (Massague et al. 1980; Kasuga et al. 1982) et appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase (Kasuga et al. 1982; White et al. 1987) (Figure 39). D'un point de vue fonctionnel, les sous-unités α servent à la fixation du ligand, l'insuline, alors que les sous-unités β servent à la transduction du signal induit par l'insuline.

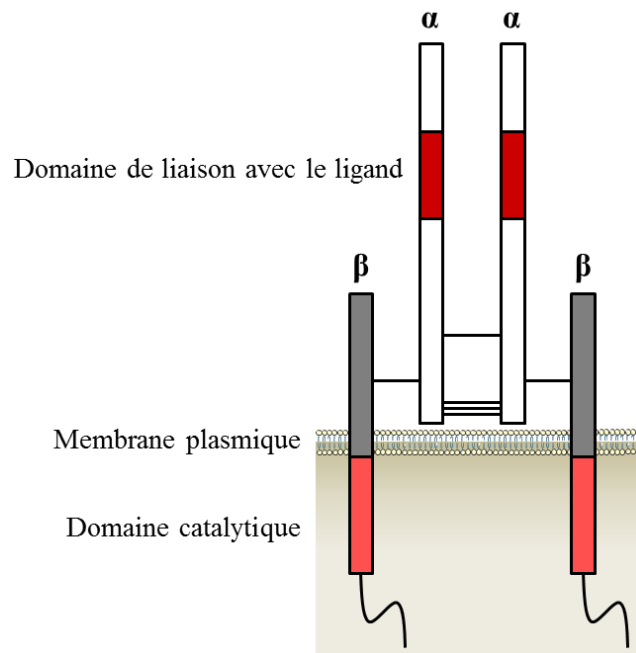


Figure 39 : Schéma du récepteur à l'insuline

Le récepteur à l'insuline est un hétérotétramère composé de 2 sous-unités α extracellulaires contenant le domaine de liaison avec l'insuline et de 2 sous-unités β transmembranaires contenant le domaine catalytique en région intracellulaire.

b) Voies de signalisation associées à l'insuline

La fixation de l'insuline au niveau des sous-unités α entraîne un changement conformationnel du récepteur et déclenche l'activation de celui-ci. Cette activation se caractérise par une autophosphorylation du récepteur sur 7 résidus de tyrosine situés sur les sous-unités β intracellulaires et entraîne une cascade de phosphorylation. Dans un premier temps, l'autophosphorylation du récepteur permet le recrutement de protéines de la famille des IRS pour *Insulin receptor substrate*, comprenant les IRS 1 à 4, qui vont être phosphorylés sur des résidus de tyrosine (White 1998; Taniguchi et al. 2006). Cette phosphorylation active la voie de signalisation aboutissant à l'activation d'Akt. De plus, l'autophosphorylation du

récepteur à l'insuline permet le recrutement de GRB2 et l'activation des kinases de la famille des MAPK (*mitogen activated protein kinase*) (Figure 40).

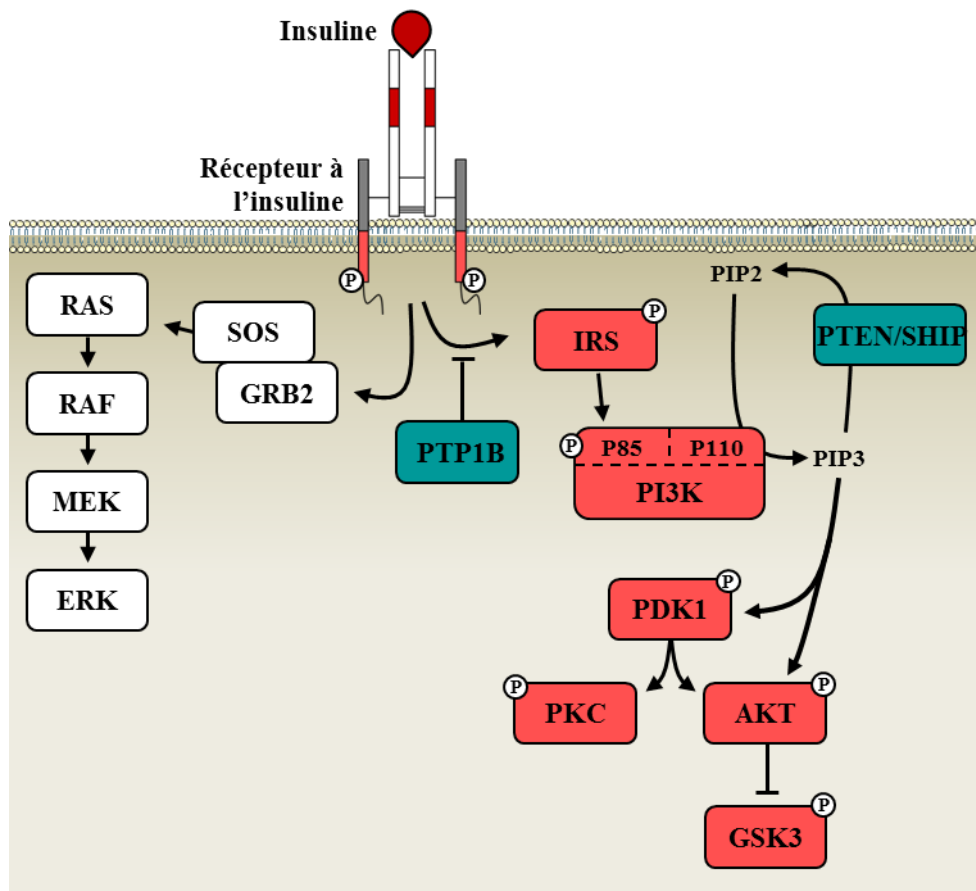


Figure 40 : Voie de signalisation induite par la fixation de l'insuline sur son récepteur

Cette figure représente le récepteur à l'insuline et ses principaux effecteurs. L'autophosphorylation du récepteur active la voie des MAPK (en blanc, à gauche) et la voie PI3K-AKT (à droite). La voie de signalisation PI3K-AKT est représentée par les principales protéines activant la voie (en rose) ou inhibant celle-ci (en bleu).

Au sujet de la voie PI3K/Akt, la protéine kinase PI3K (phosphatidylinositol 3 kinase), comprenant un domaine SH2 (*Src Homology 2*) à haute affinité pour les sites multi-tyrosines phosphorylés est activée grâce à la phosphorylation de sa sous-unité p85 régulatrice. La phosphorylation de cette sous-unité régulatrice permet le détachement de la sous-unité catalytique de PI3K, appelée p110. L'activité de cette kinase, permet la production de PIP3 (*phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate*) à partir de PIP2 (*phosphatidylinositol-4,5-biphosphate*) membranaire, et est opposée à l'activité phosphatase de PTEN (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*) et SHIP2 (*SH2-containing inositol*

phosphatase). En effet, ces protéines sont considérées comme des phosphatases inhibitrices de la voie de signalisation de l'insuline. Le PIP3 produit est un élément activateur d'une autre kinase, appelée PDK1 (*phosphatidylinositol 3-dépendant kinase 1*) qui active à son tour la protéine kinase C et la protéine kinase B, appelée aussi Akt, qui peut également être directement phosphorylée par le PIP3. Cette voie de signalisation possède plusieurs points de régulation. Tout d'abord, les phospholipases PTEN et SHIP2 limitent la production de PIP3 et donc stoppent la cascade d'activation induite par l'insuline, de même que la phosphatase PTP1B peut déphosphoryler le récepteur à l'insuline et son premier substrat l'IRS.

c) Le recyclage des récepteurs à l'insuline

Une fois la fixation de l'insuline à son récepteur et la transduction du signal aboutie, le complexe récepteur-ligand est endocyté pour d'une part dégrader l'insuline et d'autre part recycler le récepteur (Figure 41) (Wiley & Burke 2001).

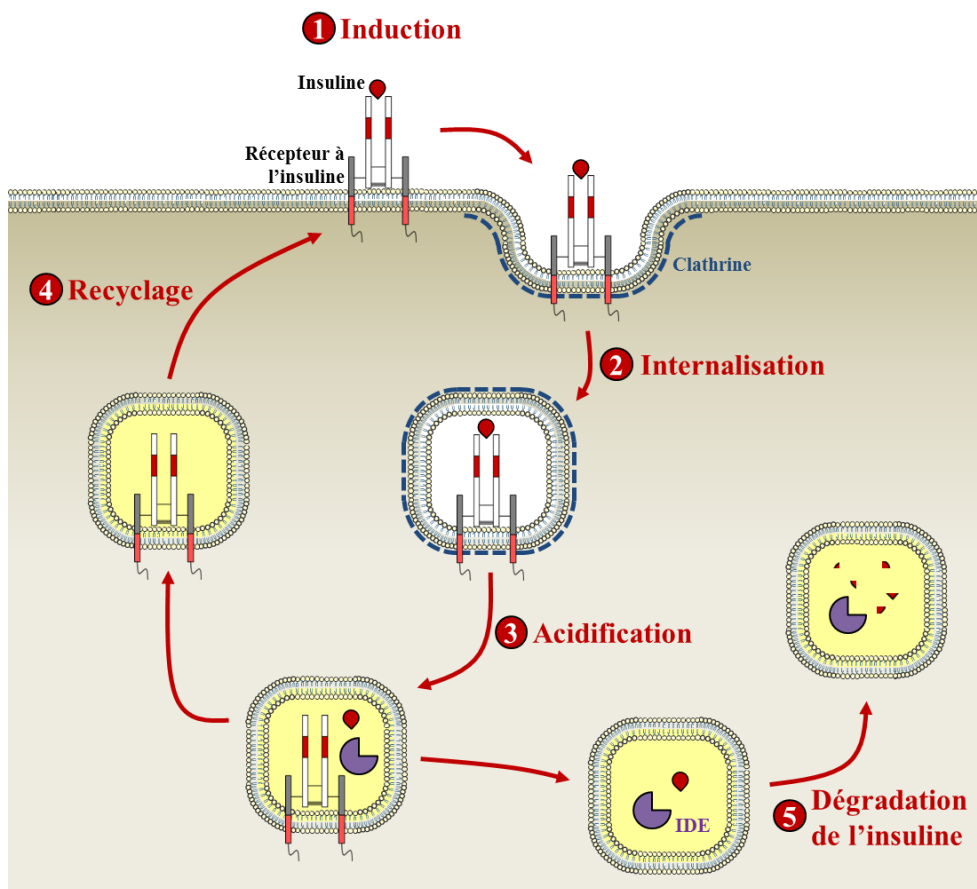


Figure 41 : Cycle de recyclage du récepteur à l'insuline

En effet, la fixation de l'insuline à son récepteur (Figure 41-1) induit rapidement l'internalisation du récepteur par la formation de vésicules recouvertes de clathrine (Carpentier 1994) (Figure 41-2). Ces vésicules fusionnent ensuite avec des endosomes où l'acidité entraîne la dissociation de l'insuline à son récepteur (Knutson 1991) (Figure 41-3). Cette dissociation permet d'une part au récepteur d'être recyclé et de retourner à la membrane (Figure 41-4) et d'autre part à l'insuline d'être dégradée par une enzyme spécifique (*IDE* : *insulin degrading enzyme*) (Authier et al. 1994) (Figure 41-5).

B. L'INSULINE : UN PEPTIDE AUX MULTIPLES FONCTIONS

1. Rôle de l'insuline en périphérie : l'hormone hypoglycémiante

L'insuline a été premièrement connue comme hormone hypoglycémiante. En effet, sa sécrétion étant activée de manière postprandiale, par l'intermédiaire des différents tissus, tels que le foie, les muscles ou le tissu adipeux, contribue à faire revenir les taux de glucose circulant à un niveau basal (Figure 42).

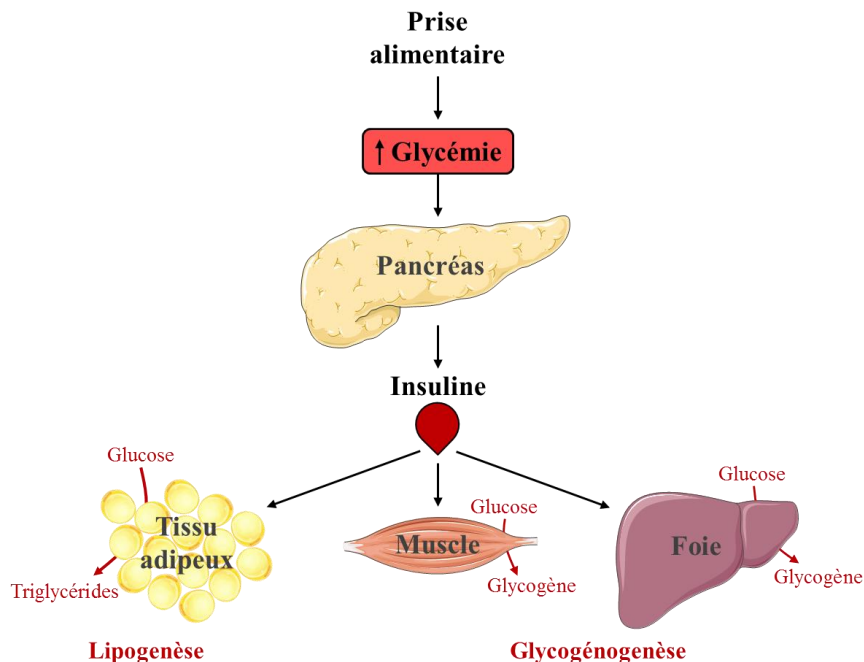


Figure 42 : Régulation des taux de glucose circulant par l'insuline

L'insuline participe à la régulation des taux de glucose sanguin. Elle induit la glycogénogenèse au niveau des cellules hépatiques et musculaires et la lipogénèse au niveau du tissu adipeux.

Pour se faire, au niveau des hépatocytes et des cellules musculaires, l'insuline active des phosphatases qui permettent, d'une part, de stopper la glycogénolyse, la transformation du glycogène en glucose, et d'autre part, d'activer la **glycogénogenèse**, autrement dit le stockage du glucose sous forme de glycogène via l'action de la glycogène-synthase. Au niveau du tissu adipeux, l'insuline favorise la **lipogenèse**, la production de triglycérides à partir d'un produit de dégradation du glucose, l'acétyl-CoA. Ces différentes actions permettent la diminution de la glycémie. **De manière générale, l'insuline favorise la capture et le stockage du glucose et contribue à son utilisation par les tissus cibles.**

2. Rôle de l'insuline dans le système nerveux central

Le récepteur à l'insuline a été détecté pour la première fois dans le SNC en 1978 par Havrankova (Havrankova et al. 1978). Bien que présent de manière quasi-ubiquitaire au niveau central, son expression diffère en fonction des structures cérébrales étudiées. Il est tout de même important de remarquer que le récepteur à l'insuline est retrouvé dans le bulbe olfactif, l'hypothalamus, le cortex, le cervelet et l'hippocampe, apportant à l'insuline des rôles multiples et variés au sein du SNC (Figure 43) (Fernandez & Torres-Alemán 2012).

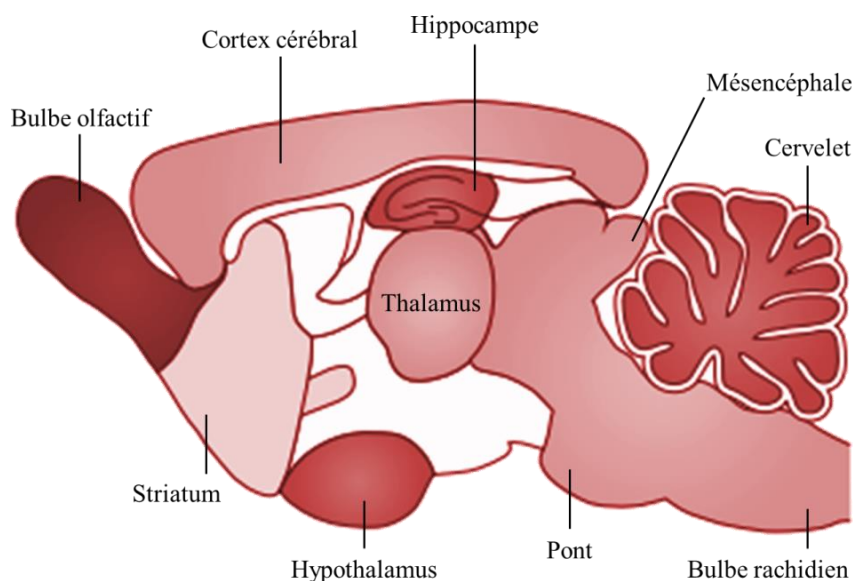


Figure 43 : Distribution de l'insuline dans le cerveau du rat adulte

Schéma montrant la distribution du récepteur à l'insuline dans le cerveau, l'intensité du rouge est corrélée au niveau d'expression du récepteur d'après (Fernandez & Torres-Alemán 2012)

Tout comme en périphérie, l'insuline régule la recapture du glucose au niveau neuronal, mais contrôle d'autres fonctions beaucoup plus complexes telles que le **comportement alimentaire, la fonction de reproduction ou encore la fonction mnésique** (Stockhorst et al. 2004; Steculorum et al. 2014).

a) *L'insuline : Un facteur anorexigène*

La régulation de la prise alimentaire est un processus hautement régulé qui fait intervenir l'hypothalamus au niveau du SNC. L'hypothalamus est une région cérébrale située au niveau du 3^e ventricule et est composé de différents noyaux dont le noyau arqué, le noyau paraventriculaire et l'aire hypothalamique latérale qui sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire par l'insuline (Figure 44).

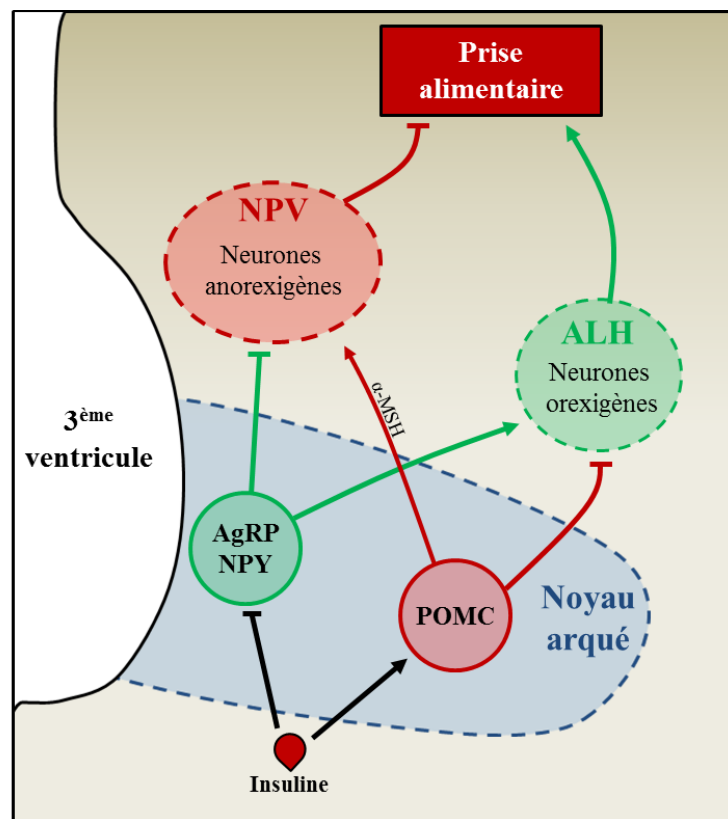


Figure 44 : Régulation de la prise alimentaire par l'insuline

L'insuline agit sur deux populations neuronales au niveau du noyau arqué, les neurones à POMC et les neurones à AgRP, NPY. L'activation par l'insuline des neurones à POMC permet l'activation du noyau paraventriculaire et l'induction des effets anorexigènes. POMC : proopiomélanocortine, NPY : neuropeptide Y, AgRP : Agouti related peptide, NPV : noyau paraventriculaire, ALH : aire latérale hypothalamique.

L'insuline, sécrétée de manière postprandiale par le pancréas atteint le SNC, active les neurones à POMC (Proopiomélanocortine) du noyau arqué et induit la libération de l' α -MSH (*Melanocyte-stimulating hormone*). L' α -MSH agit à son tour sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPV), appelé également centre de la satiété, ce qui induit une diminution de la prise alimentaire. De façon simultanée, l'insuline inhibe les neurones à NPY (Neuropeptide Y) et AgRP (*Agouti related peptide*) du noyau arqué, qui en condition basale stimulent l'aire latérale hypothalamique (ALH), appelée centre de la faim, qui déclenche le comportement de prise alimentaire (Schwartz et al. 2000). Ces effets combinés induisent donc une diminution de la prise alimentaire.

L'analyse du modèle murin KO pour le récepteur à l'insuline au niveau neuronal (NIRKO) confirme d'un point de vue expérimental ces informations précédentes. En effet, ces travaux révèlent que l'insuline et la signalisation de son récepteur au niveau du SNC jouent un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique, du métabolisme et de la reproduction mais sont sans effet sur le développement cérébral ou la survie neuronale (Brüning et al. 2000; Schubert et al. 2004). D'un point de vue métabolique, ces animaux montrent un phénotype d'obésité avec un poids corporel supérieur à leurs contrôles, une prise alimentaire accrue, une hyperleptinémie, une insulinorésistance, hyperinsulinémie et une hypertriglycémie (Brüning et al. 2000). Des résultats similaires sont également obtenus chez des animaux KO pour l'IRS2 (Burks et al. 2000). Par ailleurs, différents auteurs montrent que des injections icv d'insuline entraînent une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel des animaux (Woods et al. 1979; Brief & Davis 1984; Plata-Salamán et al. 1986; Foster et al. 1991; Florant, Singer, et al. 1991; Air et al. 2002; Brown et al. 2006). Grillo et ses collaborateurs confirment le rôle de la signalisation à l'insuline au niveau de l'hypothalamus dans cette régulation du métabolisme périphérique (Grillo et al. 2007).

Ces données mettent en avant l'idée d'une régulation centrale par l'insuline de la prise alimentaire et du métabolisme périphérique, et qualifient cette hormone hypoglycémiante de facteur anorexigène.

b) L'insuline et la fonction de reproduction

La fonction de reproduction, notamment la spermatogenèse et l'ovogenèse, est une fonction également régulée par l'hypothalamus. En effet, les neurones à GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) présents au niveau du noyau arqué stimulent la libération par l'adénohypophyse des gonadotrophines : la FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) et la LH (*luteinizing hormone*), qui après sécrétion dans le sang régulent la fonction de reproduction.

Différentes études montrent que l'insuline est capable de modifier cette fonction de reproduction. Tout d'abord, les neurones à GnRH hypothalamiques ont été montrés comme étant sensible à l'insuline (Salvi et al. 2006). *In vitro*, l'insuline induit une surexpression et la libération de GnRH (Kim et al. 2005), de même qu'une hyperinsulinémie induit *in vivo* une augmentation des taux circulants de LH (Gamba & Pralong 2006). De plus, l'analyse de modèles murins KO pour le récepteur à l'insuline ou pour l'IRS2 montre que des altérations de la signalisation centrale à l'insuline induisent une inhibition de la spermatogenèse et de la maturation des follicules ovariens (Brüning et al. 2000; Burks et al. 2000).

Ainsi, l'insuline exerce une double action au niveau hypothalamique. D'une part régule la prise alimentaire et d'autre part contrôle la fonction de reproduction.

c) L'insuline : Un facteur promnésiant

Différents travaux mettent en évidence le fait que l'insuline, au niveau central, est également associée aux fonctions cognitives (Reagan 2007).

Tout d'abord, le développement d'un diabète, accompagné d'une insulinorésistance, observé dans des modèles murins, ou chez des patients atteints de diabète de type I ou II, semble être corrélé au développement d'altérations mnésiques (Biessels et al. 1996; Biessels et al. 2008). De plus, Grillo et ses collaborateurs montrent, grâce à l'utilisation d'un modèle KO pour le récepteur à l'insuline au niveau hippocampique, que la signalisation de celui-ci est fortement impliquée dans les processus de plasticité synaptique et de consolidation mnésique (Grillo et al. 2015).

A l'inverse, l'élévation des taux d'insuline au niveau central par icv, permet d'améliorer les performances mnésiques d'animaux dans des tâches de mémoire conditionnée (Park et al. 2000). De plus, Biessels et ses collaborateurs montrent qu'une injection de streptozotocine, connue pour détruire les cellules β des îlots de Langerhans et donc pour abolir la production d'insuline périphérique, induit non seulement des altérations mnésiques mais également des altérations de la LTP hippocampique, qui sont toutes deux prévenues par des injections sous-cutanées d'insuline (Biessels et al. 1996; Biessels et al. 1998).

D'un point de vue synaptique, l'insuline module les niveaux de phosphorylation des récepteurs NMDA (Christie et al. 1999) et AMPA (Ahmadian et al. 2004), impliqués dans les processus de plasticité synaptique, entraînant ainsi des modifications de l'activité de ses récepteurs canaux de même que de leur disponibilité à la membrane (Skeberdis et al. 2001; Wang & Linden 2000). En conséquence de ces modifications du fonctionnement des récepteurs synaptiques, l'insuline contribue au développement d'une plasticité synaptique au niveau hippocampique (Van Der Heide et al. 2005) et participe activement à l'établissement de la LTP (Zhao et al. 2011), processus cellulaire impliqué dans la fonction mnésique. A ce sujet, l'insuline prévient les altérations de LTP induites par l'A β (Townsend et al. 2007; Lee et al. 2009). Il a également été constaté que l'insuline module le trafic des récepteurs AMPA à la membrane. En effet, l'activation des protéines PI3K et PKC par l'insuline entraîne la phosphorylation de la sous-unité GluR2 des récepteurs AMPA, ce qui provoque leur endocytose par vésicules recouvertes de clathrine et induit une dépression des activités synaptiques (Wang & Linden 2000; Ahmadian et al. 2004; Huang et al. 2004) (Figure45). De par cette régulation de l'endocytose des récepteurs AMPA, l'insuline participe au développement de la LTD hippocampique, processus cellulaire impliqué dans la consolidation et la flexibilité mnésique (Ge et al. 2010). Par ailleurs, l'insuline semble également moduler les activités synaptiques inhibitrices de l'hippocampe en induisant une insertion à la membrane post-synaptique de récepteurs sensibles au GABA (Wan et al. 1997). Enfin, l'insuline régule la plasticité structurale du cerveau, incluant une modification du nombre de synapses, le bourgeonnement de nouvelles dendrites (Chiu et al. 2008; Lee et al. 2011).

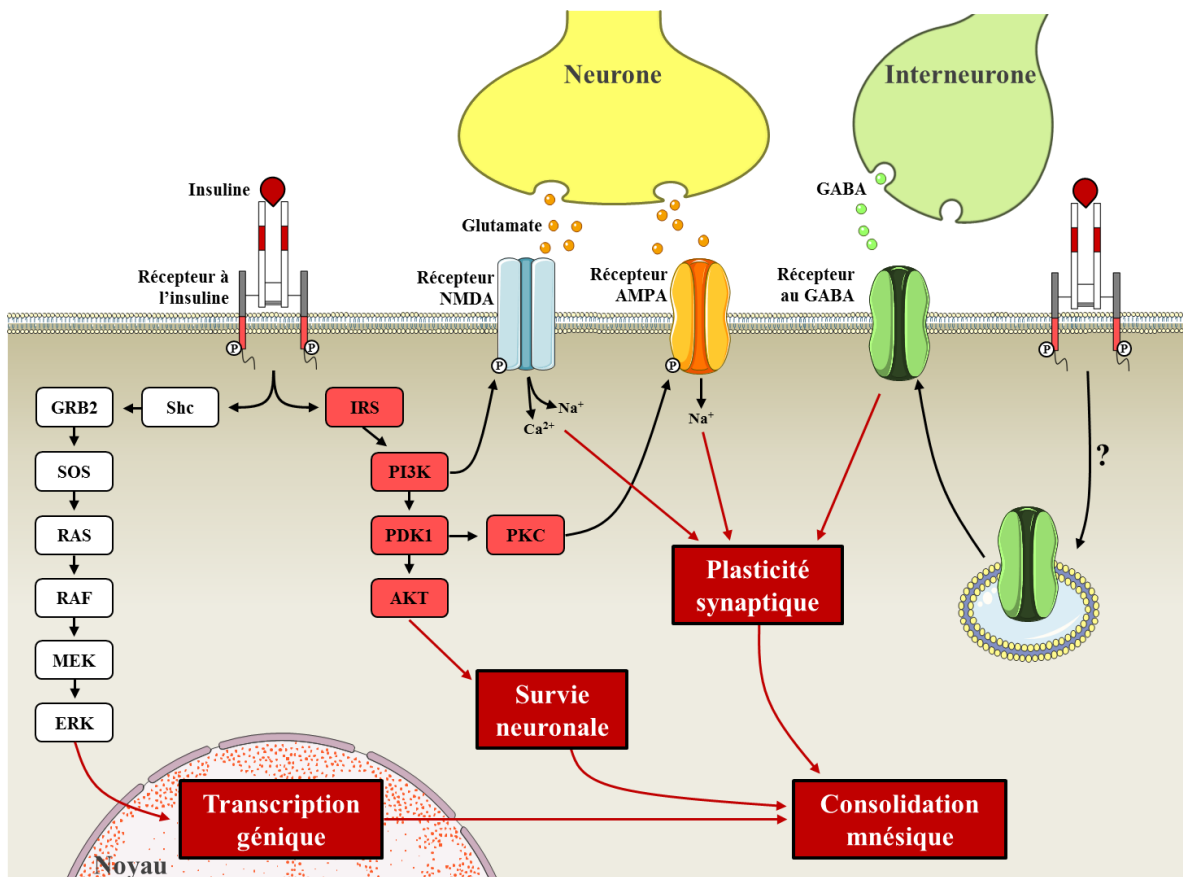


Figure 45 : L'insuline et la régulation des activités synaptiques et mnésiques

L'insuline participe activement au phénomène de consolidation mnésique via différentes voies. La voie des MAPK permet l'activation de gènes participant à la plasticité synaptique et aux changements morphologiques impliqués dans le processus de consolidation mnésique. La voie PI3K/AKT, participe non seulement à la survie neuronale mais également à la plasticité synaptique via une modification de l'activité et de la disponibilité des récepteurs synaptiques. D'après (Zhao et al. 2004).

L'insuline, de par son implication dans les processus mnésiques, est à ce jour une cible thérapeutique contre des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (Benedict et al. 2011; Craft et al. 2012). A ce sujet, des tests d'injections intranasales d'insuline sous forme de spray permettent non seulement une augmentation des performances mnésiques chez des jeunes adultes sains (Benedict 2004; Benedict et al. 2007) mais aussi une amélioration mnésique chez des patients atteints de la MA (Reger et al. 2006; Reger et al. 2008). Par ailleurs, Hallschmid et ses collaborateurs, montrent que l'infusion intranasale d'insuline permet une amélioration de la mémoire déclarative de patients atteints d'obésité sans toutefois induire de réduction de leur poids corporel (Hallschmid et al. 2008).

L'intégralité de ces données montre bien que l'insuline peut être qualifiée de neuromodulateur du fonctionnement hippocampique mais également de facteur promnésiant.

En résumé, l'insuline est un petit peptide aux multiples fonctions. Elle peut être qualifiée d'hormone hypoglycémiante de par ses actions en périphérie, de facteur anorexigène de par sa fonction de régulation de la prise alimentaire, de neuromodulateur des activités synaptiques hippocampiques mais également de facteur promnésiant. Un dérèglement de sa sécrétion, de son transport ou de sa signalisation cellulaire peut entraîner des troubles métaboliques périphériques, comme ceux retrouvés dans le diabète, mais de par son importance au niveau du système nerveux central, peut également avoir un rôle important dans des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

C. LA MALADIE D'ALZHEIMER : DIABETE DE TYPE III

Bien que l'insuline agisse au niveau central comme un facteur promnésiant, une hyperinsulinémie périphérique est généralement accompagnée d'une désensibilisation des récepteurs à l'insuline au niveau de la BHE et provoque donc une diminution des taux d'insuline au niveau central, pouvant occasionner des troubles mnésiques (Schwartz et al. 1990; Kaiyala et al. 2000). Ainsi, une élévation des taux d'insuline périphérique anormale peut contribuer au développement de pathologie comme la maladie d'Alzheimer (Xu et al. 2009). En lien avec cette hypothèse, le diabète de type II est reconnu comme un facteur environnemental majeur dans l'apparition de la MA (Ott et al. 1996; Luchsinger et al. 2007).

1. La maladie d'Alzheimer : Une insulinorésistance centrale

Hoyer et ses collaborateurs ont été les premiers à montrer une diminution de l'expression des récepteurs à l'insuline au niveau central, ainsi qu'une diminution de son activité tyrosine kinase dans le cerveau de patients atteints de la MA (Hoyer 2002). Plus récemment, Liu révèle une altération majeure de la voie de signalisation de l'insuline dans le cerveau de patients Alzheimer (Liu et al. 2011).

Par ailleurs, l'analyse post-mortem de cerveaux atteints de la MA révèle une diminution de l'expression de l'enzyme de dégradation de l'insuline (Cook et al. 2003; Zhao et al. 2007). Comme il a été expliqué précédemment, cette enzyme, via la dégradation de l'insuline au niveau des endosomes, permet le recyclage des récepteurs à l'insuline au niveau membranaire. Une altération de cette enzyme peut donc entraîner une diminution du nombre de récepteur à la membrane et donc participer au développement d'une insulinorésistance centrale.

De plus, Craft et ses collaborateurs montrent que les patients atteints de la MA ont des taux d'insuline au niveau cérébral très bas malgré la présence d'une hyperinsulinémie périphérique (Craft et al. 1998). Ces résultats peuvent être expliqués par une diminution de la transcytose de l'insuline au travers de la BHE qui est également constatée chez ces patients (Banks 2004). Rapidement, d'autres études ont montré une corrélation entre la réduction de l'action de l'insuline au niveau central et la progression de la pathologie de la MA (cf partie C.2 et C.3). Enfin, des analyses des cerveaux post-mortem de patients atteints de la MA ont révélé une corrélation entre la présence d'une insulinorésistance centrale, caractérisée par une diminution de la voie de transduction du récepteur à l'insuline, notamment au niveau de l'hippocampe, et le niveau du déclin cognitif des patients (Talbot et al. 2012).

Ainsi, la diminution des taux d'insuline et de l'activité de son récepteur au niveau central participent au développement d'une insulinorésistance centrale dans les cerveaux de patients atteints de la MA. A ce jour, 3 types de diabète sont reconnus, le diabète de type I, lié à une insuliodéficience, le diabète de type II caractérisé par une insulinorésistance périphérique et le diabète de type III, correspondant à la MA, pouvant être défini par une insulinorésistance centrale.

2. La pathologie amyloïde et l'insuline au niveau centrale

a) Insuline : Un facteur anti-amyloïdogénique

L'insuline a un effet protecteur vis-à-vis de la pathologie amyloïde. Tout d'abord, l'infusion intranasale d'insuline permet non seulement une amélioration mnésique des patients atteints de la MA mais aussi une diminution de la charge amyloïde (Reger et al.

2008). De plus, il a été montré *in vitro* que l'insuline entraîne une diminution de la maturation de l'APP, via une inhibition de la GSK3 β par AKT, ralentissant ainsi la production des peptides amyloïdes et, induit l'activation de diverses molécules anti-amyloïdogénique telles que la α sécrétase ou l'enzyme de dégradation de l'insuline (Pandini et al. 2013). L'IDE, fortement exprimé dans le cerveau (Authier et al. 1996), participe activement à la clairance amyloïde (Kurochkin & Goto 1994; McDermott & Gibson 1997; Qiu et al. 1998; Farris et al. 2003; Zhao 2004). De fait, l'insuline, avec ces diverses actions, limite la production des peptides amyloïdes.

Ainsi, la condition d'insulinorésistance observée dans la MA entraîne non seulement une augmentation de la production d'A β via l'activation de la γ sécrétase par la GSK3 β (Phiel et al. 2003), mais induit également une diminution de la clairance amyloïde de par la diminution de l'expression de l'IDE (Pérez et al. 2000; Zhao et al. 2007) agissant donc de concert dans l'amplification de la pathologie amyloïde.

D'un point de vue expérimental, un régime riche en graisse chez un modèle développant la pathologie amyloïde, induit non seulement le développement d'une insulinorésistance périphérique et centrale mais aussi une augmentation de la production et de l'agrégation des peptides amyloïdes (Ho et al. 2004; Cao et al. 2007). De plus, ces souris insulinorésistantes présentent des altérations de la mémoire spatiale à long terme (Ho et al. 2004; Cao et al. 2007). Ces données montrent bien la relation possible entre le développement d'une insulinorésistance périphérique, caractérisée entre autre par une hyperinsulinémie, la survenue d'une insulinorésistance centrale, caractérisée par une sous activité du récepteur à l'insuline, et le développement de la pathologie amyloïde et des déficits mnésiques.

En résumé, la présence d'une résistance centrale à l'insuline entraîne une augmentation de la production de l'A β et une diminution de sa clairance. Ainsi, elle aggrave en conséquence la pathologie amyloïde déjà présente, et accélère de surcroît les troubles du comportement mnésique présents dans la MA.

b) Régulation de la signalisation de l'insuline par la pathologie amyloïde

Comme nous avons pu le voir, l'insuline est un élément régulateur de la pathologie amyloïde. L'inverse est également vrai. L'A β régule la signalisation centrale à l'insuline (Figure 46).

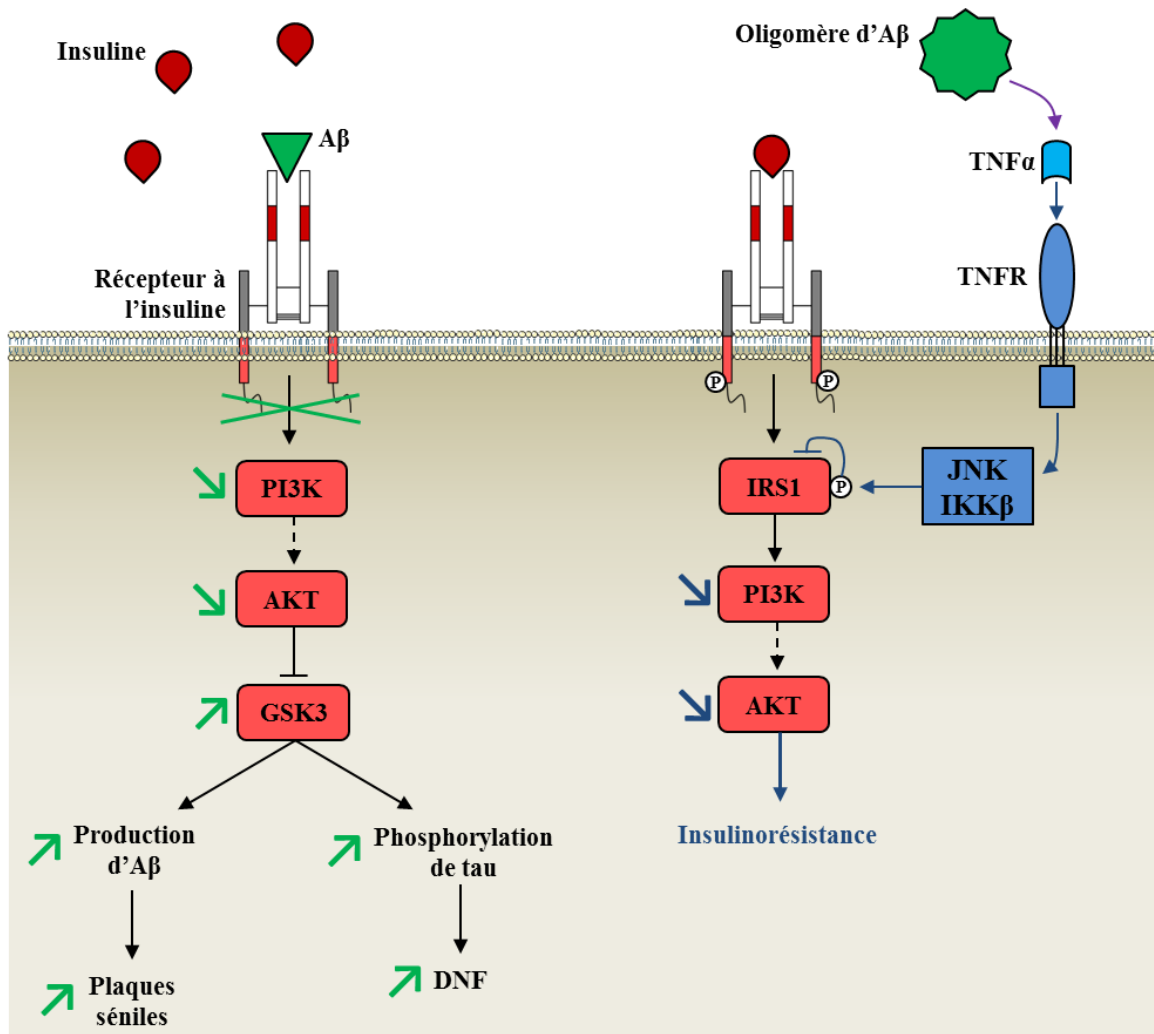


Figure 46 : La pathologie amyloïde et la signalisation centrale à l'insuline

Le peptide amyloïde (à gauche) est en compétition avec l'insuline vis-à-vis du récepteur. La fixation de l'A β sur le récepteur à l'insuline induit un arrêt de la voie de transduction et donc aboutit à une augmentation de l'activité de la GSK3 β , kinase participant au développement des lésions histopathologiques de la MA. Les oligomères d'A β (à droite) participent à la survenue d'une insulinorésistance centrale via l'activation des kinases JNK et IKK β qui phosphoryle l'IRS1 de façon à stopper la cascade de signalisation à l'insuline.

Les formes solubles d'A β se lient au récepteur à l'insuline et altère son fonctionnement, notamment en diminuant l'affinité de ce récepteur pour l'insuline (Xie et al. 2002; Townsend et al. 2007). De plus, Bomfim rapporte que les oligomères d'A β induisent de multiples phosphorylations de l'IRS1, via l'activation de la voie TNF α /c-Jun kinase, qui inhibent cette kinase indispensable à la transduction du signal induite par l'insuline. Ces phosphorylations sont retrouvées non seulement sur des cultures neuronales traitées par les oligomères ou dans un modèle murin APP/PS1 mais aussi chez le primate ayant subi des injections icv d'oligomères (Bomfim et al. 2012). Des observations similaires ont également été retrouvées chez des patients Alzheimer, plaçant ces phosphorylations de l'IRS1 comme des marqueurs de l'insulinorésistance centrale (Talbot et al. 2012; Yarchoan et al. 2014).

Par ailleurs, Clarke et ses collaborateurs renforcent l'idée d'une interaction étroite et réciproque entre la pathologie amyloïde et les actions de l'insuline au niveau central. En effet, ils montrent que la pathologie amyloïde, notamment la présence d'oligomères d'A β au niveau central, induit des troubles métaboliques périphériques associés à une insulinorésistance centrale (Clarke et al. 2015). Ainsi la pathologie amyloïde, via une modification centrale de l'insuline, entraîne le développement de troubles métaboliques périphériques.

Enfin, il semblerait que les altérations synaptiques induites par la pathologie amyloïde soient en partie dues à une modulation, par l'A β des actions centrales de l'insuline. En effet, la perte des boutons synaptiques induite par les oligomères d'A β est prévenue par l'application d'insuline (De Felice et al. 2009). Cette étude montre qu'il existe une compétition entre les peptides amyloïdes et l'insuline vis-à-vis du récepteur à l'insuline. En effet, la saturation des récepteurs à l'insuline par cette dernière avant l'exposition aux peptides amyloïdes permet d'éviter la perte synaptique (De Felice et al. 2009). D'un point de vue mécanistique, De Felice propose l'hypothèse que l'insuline aurait un rôle neuroprotecteur vis-à-vis de la synaptotoxicité induite par l'A β (De Felice et al. 2009). Ce qui pourrait expliquer le fait que l'application d'insuline sur des tranches d'hippocampe permet de prévenir les altérations de LTP induites par l'A β (Townsend et al. 2007).

Prises dans leur ensemble, ces données montrent que la pathologie amyloïde peut induire une résistance à l'insuline neuronale, et ainsi, contribuer à la perte synaptique observée dans la MA mais également induire des troubles métaboliques périphériques, mettant ainsi en place un cercle vicieux entre l'insulinorésistance périphérique/centrale et la pathologie amyloïde.

3. La pathologie Tau et l'insuline au niveau central

La dysfonction de la signalisation de l'insuline au niveau central n'est pas sans conséquence sur la pathologie Tau (El Khoury et al. 2014). Il est à ce jour connu que la GSK3 β est une kinase de Tau (Ishiguro et al. 1993). En condition basale, cette kinase est inactivée par AKT. Cependant, en condition d'insulinorésistance, l'altération de la signalisation de l'insuline au niveau central, conduit à la diminution de l'activation d'AKT et induit en conséquence à une augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau, par la GSK3 β (Rickle et al. 2004). De plus, il a pu être constaté la présence de GSK3 β active au sein des agrégats pathologiques de Tau, montrant ainsi son implication dans l'évolution de la pathologie Tau de la MA (Baum et al. 1996; Ishizawa et al. 2003).

Par ailleurs, Freude montre que l'hyperinsulinémie périphérique, étape clé dans l'induction d'une insulinorésistance centrale, promeut la phosphorylation de Tau (Freude et al. 2005). De même, des modèles murins d'obésité manifestent, en plus de leur insulinorésistance périphérique, une augmentation de la phosphorylation et du clivage de la protéine Tau pouvant être associée au développement d'une insulinorésistance centrale (Kim et al. 2009; Špolcová et al. 2014).

Enfin, l'inhibition de l'action de l'insuline au niveau central par des injections icv de streptozotocine, induit une augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau ainsi que son détachement des microtubules (Deng et al. 2009). Ce traitement exacerbe aussi la pathologie Tau, déjà présente dans un modèle de tauopathie, mais également les déficits mnésiques et la neuroinflammation (Chen et al. 2014). Schubert et ses collaborateurs, constatent également une hyperphosphorylation de Tau, dans 2 modèles génétiques d'insulinorésistance centrale, l'un KO pour l'IRS et l'autre pour le récepteur à l'insuline, démontrant ainsi une relation entre l'insulinorésistance centrale et le développement de la pathologie Tau (Schubert et al. 2003; Schubert et al. 2004).

Ainsi, l'insulinorésistance observée dans la MA participe activement au développement de la pathologie Tau. Cependant, à ce jour, aucune donnée expérimentale ne permet de relier, à l'inverse, la protéine Tau et la survenue d'une insulinorésistance centrale et/ou périphérique. Dans ce contexte, l'objectif principal de ce projet est de déterminer dans quelle mesure la protéine Tau est susceptible d'exercer un impact sur les actions de l'insuline au niveau central.

OBJECTIFS

Le laboratoire dans lequel s'inscrit ce travail de thèse s'intéresse aux Tauopathies, terme désignant un ensemble de pathologies neurodégénératives dont fait partie la maladie d'Alzheimer. Cette MA se caractérise par le développement de lésions histopathologiques, que sont les plaques séniles extracellulaires et la dégénérescence neurofibrillaire intracellulaire, qui provoquent une atteinte mnésique progressive.

D'autres déterminants sont associés à la MA dont l'insulinorésistance centrale. L'insulinorésistance, observée dans les cerveaux de patients atteints de la MA est connue pour favoriser le développement des lésions caractéristiques, que ce soit la pathologie amyloïde ou la pathologie Tau, et est suggérée comme participant aux atteintes synaptiques et mnésiques. Cependant, les causes de cette insulinorésistance centrale sont peu connues. Quelques études montrent que les oligomères d'A β ou le diabète de type II sont susceptibles de conduire à une insulinorésistance centrale. Néanmoins, à ce jour aucune relation n'a été établie avec la protéine Tau.

Une étude réalisée au laboratoire montre dans un premier temps que l'administration d'un régime riche en graisse induit une augmentation significative du poids corporel des animaux contrôles ou développant la pathologie Tau (modèle THY-Tau22). Cette augmentation est associée à une augmentation des paramètres métaboliques reflétant une adiposité (hypertriglycémie, hypercholestérolémie, augmentation du tissu adipeux, hyperleptinémie et hyperinsulinémie) (Leboucher et al. 2013). Par ailleurs, ce régime, en plus d'induire un syndrome métabolique, aggrave la pathologie Tau des animaux THY-Tau22, via une augmentation de la phosphorylation de cette protéine sur des sites pathologiques. De manière intéressante, la signalisation centrale à l'insuline chez les animaux contrôles et THY-Tau22, ayant suivi le régime riche en graisse, n'est pas affectée de la même manière. En effet, l'hyperinsulinémie induite par ce régime ne modifie pas la signalisation centrale à l'insuline chez les animaux contrôles alors qu'elle est activée chez les animaux THY-Tau22. Ainsi, ces données montrent qu'il existe une régulation différente de la signalisation centrale de l'insuline chez les animaux développant la pathologie Tau laissant ouverte l'hypothèse d'une régulation de la signalisation de l'insuline par la protéine Tau.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce projet de thèse qui vise à **déterminer le rôle de la protéine Tau dans la réponse centrale à l'insuline**. Pour ce faire, nous avons dans un premier temps, **évalué la réponse à l'insuline au niveau de l'hippocampe dans le modèle THY-Tau22**. Cette sensibilité centrale à l'insuline a été évaluée par une étude fonctionnelle mesurant la dépression synaptique induite par l'insuline chez les animaux THY-Tau22, mais aussi par une approche biochimique permettant d'évaluer l'activation de la signalisation centrale de l'insuline, à partir de tranches d'hippocampe traitées à l'insuline ou suite à des injections icv d'insuline. Dans un second temps, **l'implication de la protéine Tau dans la régulation de la signalisation centrale à l'insuline a été confirmée** dans un modèle KO pour la protéine Tau et un modèle cellulaire de surexpression de Tau. Dans un troisième temps, nous avons cherché à **caractériser le mode d'action** de la protéine Tau vis-à-vis de cette régulation de la réponse à l'insuline. Enfin, nous avons montré que cette **régulation centrale de l'action de l'insuline par la protéine Tau participe à la survenue de troubles métaboliques périphériques**.

MATERIELS ET METHODES

A. LE TISSU HUMAIN CEREBRAL

Les échantillons de tissu humain utilisés dans ce projet proviennent de la collection Lille NeuroBank du Centre de Ressources Biologiques du CRHU de LILLE. La Lille NeuroBank remplit les critères législatifs sur les ressources biologiques incluant un comité d'éthique et la protection des données. Les échantillons utilisés sont des extraits de cortex occipital d'individus sains.

B. LES ANIMAUX

L'ensemble de nos expérimentations ont été réalisées sur des souris mâles. Ces animaux ont été hébergés dans des cages de type IIL à raison de 5 souris par cages, avec un cycle jour/nuit de 12h à 22°C et ont disposé d'eau et de nourriture *ad libitum*. Ces animaux ont été maintenus en conformité avec les normes européennes pour le soin et l'utilisation des animaux de laboratoires. De même, l'intégralité de nos protocoles expérimentaux utilisés a été approuvée par le comité d'éthique animal local (n°CEEA342012 le 12 Décembre 2012).

1. La lignée murine THY-Tau22

Ce modèle murin THY-Tau22 (Tau22), développé au sein du laboratoire, surexprime l'isoforme 1N4R de la protéine Tau humaine, portant 2 mutations : G272V et P301S, sous le contrôle du promoteur neuronal Thy1.2. Ces animaux développent une pathologie Tau progressive corrélée à des altérations synaptiques et mnésiques et au développement d'une neuroinflammation centrale en absence de toute perte neuronale (Schindowski et al. 2006; Van Der Jeugd et al. 2011). Ces animaux, de fond génétique C57BL6/J maintenu, sont utilisés sous forme hétérozygote par croisement avec des souris C57BL6/J de chez Charles River. Les souris issus de ces croisements mais n'exprimant pas le transgène constituent le groupe contrôle (WT, *Wild Type*).

2. La lignée murine KO Tau

Les souris KO pour la protéine Tau sont issus de croisements entre des souris hétérozygote pour le gène murin de Tau (Tau^{+/-}). Les souris homozygotes Tau^{-/-}, constituent le groupe KO et les homozygote Tau^{+/+}, constituent le groupe contrôle (WT). Le gène de codant pour la protéine Tau de ces souris est modifié de façon à contenir au sein de l'exon 1 le gène codant pour l'EGFP, perturbant ainsi l'expression de la protéine Tau (Tucker et al. 2001). Ces souris proviennent des laboratoires Jackson. D'un point de vu synaptique et mnésique, ces animaux présentent une altération de la LTP corrélée à une atteinte mnésique observée dans un test de conditionnement par la peur mais ne développent pas d'altération de la mémoire spatiale (Ahmed et al. 2014).

C. ENREGISTREMENTS ELECTROPHYSIOLOGIQUES

Les tranches d'hippocampes et les enregistrements électrophysiologiques sont réalisés comme décrit dans la Partie 1, page 65. La dépression synaptique induite par l'insuline est évaluée en présence de bicuculline à 10 μ M. Après avoir réalisée une courbe *input-output* en présence de cet antagoniste des récepteurs GABA_A, la transmission synaptique basale est enregistrée, à 30 % de l'intensité de stimulation maximale, pendant 20 min avant l'application d'insuline à 1 μ M (Huang et al. 2003).

D. PROCEDURES CHIRURGICALES ET INJECTIONS INTRACEREBROVENTRICULAIRES

Les implantations de canules bilatérales suivent le même protocole que celui décrit dans la Partie 1, page 68. Chaque animal est injecté avec 1 μ L/ventricule d'une solution que l'on nomme Véhicule (PBS, pH 7.5) ou d'insuline (I2643-25mg, Sigma-Aldrich®) à 5 μ g/mL solubilisée dans du PBS, à une vitesse de 0.4 μ L/min grâce à des flexible (PE50, Plastics One) connectés à des seringues Hamilton de 10 μ L montées sur des pousses seringues (KDS310, KD Scientific). L'injecteur est laissé en place dans la canule pendant 1 min suivant l'injection pour éviter tous reflux des solutions injectées. L'emplacement de ces canules est confirmé après sacrifice de l'animal par histologie.

La réalisation d'un effet dose nous a permis de sélectionner la concentration d'insuline optimale. Les injections d'insuline à 2.5, 5 et 10 $\mu\text{g/mL}$ induisent respectivement une augmentation de la phosphorylation d'Akt de 50, 78 et 138 % par rapport à l'activation endogène d'un animal injecté avec du PBS (Figure 47). Ainsi, une concentration de 5 $\mu\text{g/mL}$ est apparue comme suffisante pour induire une activation de la protéine Akt sans que celle-ci soit maximale.

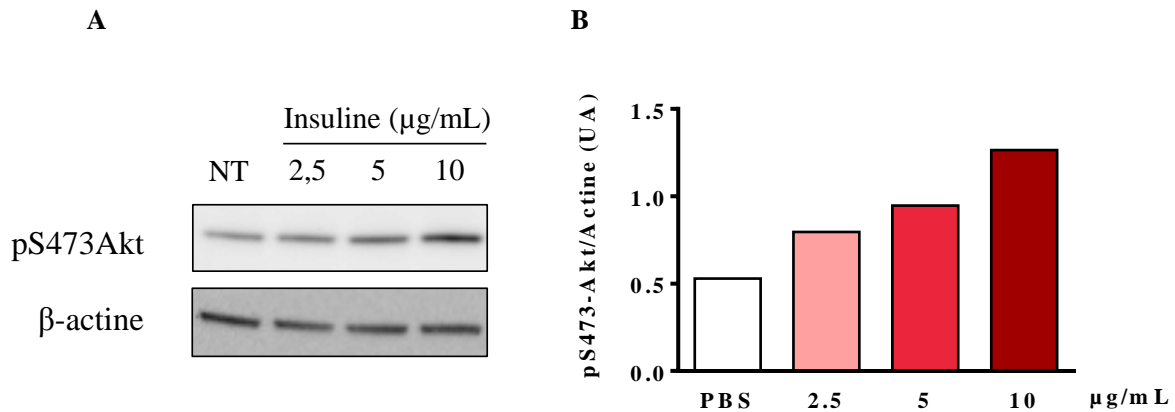


Figure 47 : Caractérisation de l'activation d'Akt au niveau hippocampique suite à une injection icv d'insuline

A. Western blot représentatif montrant les niveaux de phosphorylations d'Akt et la β -actine en fonction des doses d'insuline injectées. **B.** Histogramme représentant la quantification des variations de phosphorylation d'Akt au niveau de l'hippocampe d'animaux injectés en icv avec du PBS ou de l'insuline à 2.5, 5 ou 10 $\mu\text{g/mL}$ ($n=1/\text{condition}$).

E. LA CULTURE CELLULAIRE

1. Les cellules N1E115

Les cellules utilisées dans ce projet sont issues d'une lignée de neuroblastome établie depuis 1970 en clonant la tumeur murine spontanée C-1300. Ces cellules, appelées N1E115, sont transfectées pendant 24h de manière à surexprimer, de façon transitoire, la protéine Tau 1N4R humaine. Les cellules contrôles sont quant à elles, transfectées avec un plasmide contrôle (pcDNA4). L'efficacité de la transfection pour ces cellules avec les plasmides en question est de 40 à 50 %.

La caractérisation de cette lignée, après 24h de transfection, montre une surexpression de la protéine Tau total dans les cellules transfectées avec le plasmide contenant le gène de

l'isoforme de Tau 1N4R (marquage Cter) (Figure 48A), sans qu'il y ait de pathologie agrégative (Figure 48B).

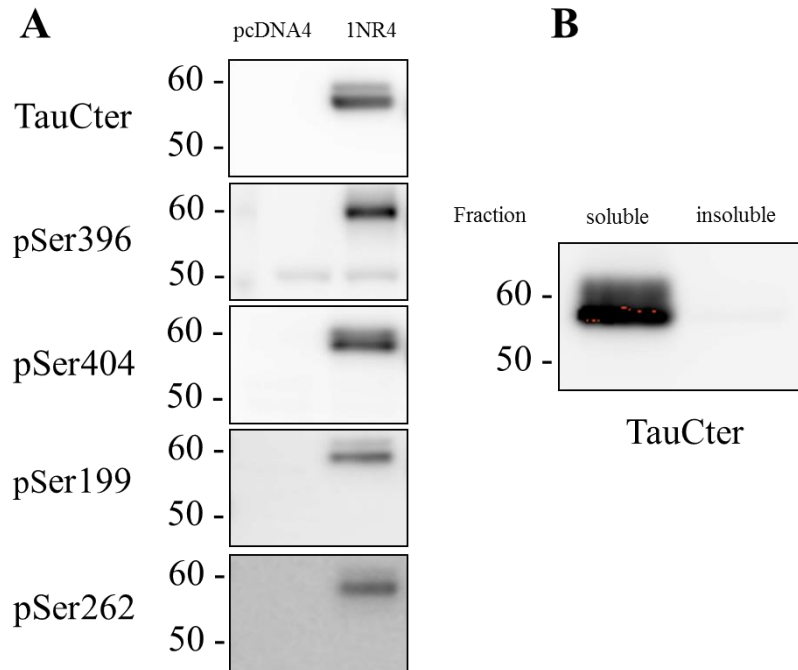


Figure 48 : Caractérisation du profil de Tau dans les N1E115 transfectées

A. Western blot représentant l'immunoréactivité de la forme totale de Tau et de ses différents épitopes phosphorylés (S396, S404, S199 et S262) suite à 24h de transfection des cellules N1E115. **B.** Western blot montrant l'immunoréactivité de la forme totale de Tau suite à un fractionnement soluble/insoluble de Tau, dans les cellules N1E115 surexprimant la protéine Tau 1N4R humaine non mutée.

2. Traitements pharmacologiques

Les cellules sont cultivées dans un milieu DMEM (*Dulbecco's modified Eagle's medium*, Gibco®) supplémenté de 10 % de sérum de bovin fœtal (Sigma®) et maintenues à 37 °c et à 5 % de CO₂. Afin d'évaluer l'impact de la surexpression de la protéine Tau humaine non mutée sur l'activation de la voie de signalisation de l'insuline *in vitro*, les cellules sont traitées à l'insuline pendant 10 min à 200 nM le jour suivant la transfection.

F. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DES TRANCHES D'HIPPOCAMPE

La réponse à l'insuline *ex vivo* est réalisée à partir de tranches d'hippocampe d'animaux WT, Tau22 et KO Tau de 10 mois. Après la réalisation des tranches, ces dernières restent 1 h à température ambiante puis 1 h à 32°C pour permettre un retour à une température proche de celle présente *in vivo*. Ensuite, l'hippocampe de l'hémisphère gauche est traité à l'insuline à 200 nM pendant 10 min alors que celui de l'hémisphère droit constituera la condition contrôle. Ainsi, l'effet de l'insuline au niveau hippocampique pourra être analysé individuellement puis moyennée en augmentant le nombre d'animaux. Après le traitement pharmacologique, les tranches d'hippocampe sont congelées à -50°C dans de l'isopentane refroidi à la carboglace.

G. EXTRACTIONS PROTEIQUES

Selon l'application, les conditions d'extractions protéiques seront différentes. Pour les analyses par western blot, les échantillons sont repris dans un tampon RIPA (Tris-HCl 10 mM ; Sucrose 320 mM ; NaCl 150mM ; NP40 1% ; Désoxycholate de sodium 0,5% ; SDS 0,1% ; pH=8,0). Alors que pour la réalisation des immunoprécipitations, les échantillons sont extraits dans un tampon contenant 50 mM Tris-HCl pH7.4, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique), 1 % Nonidet et 0.5 % de déoxycholate de sodium supplémenté d'inhibiteur de protéases. Les échantillons sont donc repris dans le tampon adéquat à leurs utilisations futures, soniqués et homogénéisés pendant 20 min à 4°C. Les échantillons servant aux western blot sont dosés à partir de cet homogénat total alors que pour les immunoprécipitations, une centrifugation à 12 000 g pendant 20 min à 4°C est réalisée. Le dosage protéique se fait, dans ce cas, à partir du surnageant obtenu (PIERCE® BCA Protein Assay Kit).

H. WESTERN BLOT

Après dosage des protéines totales de chaque échantillon, celles-ci sont séparées en fonction de leur masse moléculaire par migration en SDS-PAGE (*sodium dodecyl sulfate-polyacrilamide gel electrophoresis*). Les échantillons sont repris dans un tampon de dépôt (LDS 4X (*Lithium dodecyl sulfate*, Invitrogen™) et agent réducteurs 10X (Invitrogen™)) afin

de déposer 10µg de protéines totales après avoir chauffé les échantillons pendant 10 min à 100°C. La migration des protéines se fait sur un gel d'acrylamide (gradient 4-12%, système NuPage Invitrogen™) à un voltage constant de 200 volts pendant 1 heure dans une solution de tampon de migration MOPS (Invitrogen™). Un marqueur de poids moléculaires est également déposé sur chaque gel (Invitrogen™).

Après migration, les protéines sont transférées sur une membrane de nitrocellulose (Hybond® ECL, AMERSHAM) sous un voltage constant de 30 volts pendant 75 minutes dans un tampon de transfert (Glycine 192mM, Tris 25mM, Ethanol 20%). Après vérification de l'efficacité du transfert par coloration des protéines au rouge ponceau (acide Trichloroacétique 3 %, rouge ponceau 0.2 %), les membranes sont lavées au TNT (Tris 15 mM pH8 ; NaCl 140 mM ; Tween20 0.5 %). Les sites de fixation non spécifiques sont saturés par une incubation de 45 minutes dans une solution de lait à 5 % dissout dans du TNT à température ambiante. Les membranes sont ensuite incubées pendant 1 nuit à 4°C avec l'anticorps primaire d'intérêt (Figure 49). Après rinçages et incubation des membranes avec l'anticorps secondaire couplé à la peroxydase, 3 rinçages au TNT sont de nouveau effectués et la révélation est réalisée par utilisation du kit ECL (G1E AMERSHAM). L'immunoréactivité est captée par acquisition des images au LAS 3000. La quantification de ces immunoempreintes se fait par mesure de la densitométrie via le logiciel ImageJ (Scien Image, USA).

Anticorps	Fournisseur	Référence	Dilution	kDa
Tau C-ter	Laboratoire	x	1/10 000 Lait	50-60
Tau 5	Laboratoire	x	1/10 000 Lait	50-60
Tau pS404	Invitrogen	44-758	1/10 000	60
Tau pT212-S214	Pierce	MN1060	1/1 000	60
Tau pT181	Pierce	MN1050	1/5 000	60
Tau M19G	Laboratoire	x	1/10 000	60
Récepteur à l'insuline	Cell signaling	3025	1/1 000 BSA	80
IRS1	Cell signaling	2382	1/1 000 BSA	160
IRS1 pS612	Cell signaling	3203	1/1 000 BSA	180
PI3K-p85	Cell signaling	4295	1/1 000 BSA	80
PI3K-p85 pY458	Cell signaling	4228	1/1 000 BSA	80
PTEN (IP)	Abcam	ab 70329	1/200	54
PTEN (WB)	Cell signaling	9552	1/1 000 BSA	54
PDK1	Cell signaling	3062	1/1 000 BSA	58-68
PDK1 Ps241	Cell signaling	3061	1/1 000 BSA	58-68
Akt	Cell signaling	9272	1/1 000 Lait	60
Akt pS473	Cell signaling	4060	1/1 000 Lait	60
GSK3 β	Santa cruz	7291	1/1 000 BSA	50
GSK3 β -pS9	Cell signaling	9336	1/1 000 BSA	50
β -actine	Sigma-Aldrich	A1978	1/10 000 Lait	42
GAPDH	Santa cruz	sc 25778	1/10 000	39

Figure 49 : Liste des anticorps utilisés

I. IMMUNOPRECIPITATIONS

Les immunoprécipitations se font grâce au système True-Blot (eBioscience). L'équivalent de 200 µg de protéines est repris dans un tampon contenant : Tris-HCl 50 mM ; NaCl 150 mM ; EDTA 1 mM ; Nonidat 1 % ; sodium déoxycholate 0.5 % et des inhibiteurs de protéases. Ces échantillons sont mis en incubation sous faible agitation pendant 1 nuit avec 20 µL d'anticorps Tau5 ou 3 µL d'anticorps PTEN supplémentés de 20 µL d'un anticorps secondaires associés à des billes d'agarose TB (anti-IgG de souris ou de lapin en fonction de l'origine de l'anticorps primaire). La fraction non retenue est récupérée suite à une centrifugation à 2000g pendant 5 minutes (fraction surnageant). Le culot est ensuite lavé 3 fois avec le même tampon que précédemment avec des centrifugations à 2000g pendant 5 minutes. Le dernier culot, ainsi que la fraction non retenue, sont ensuite repris dans 50 µL de tampon de dépôt 2X. Les échantillons sont ensuite chauffés à 100°C pendant 10 minutes puis analysés par western blot.

J. DOSAGE DE L'ACTIVITE DE PTEN

PTEN est une phospholipase inhibitrice de la voie de signalisation de l'insuline (cf introduction). Son action est de produire du PIP2, à partir d'une déphosphorylation du PIP3.

Dans ce projet, l'activité de PTEN sera évaluée en présence ou non de protéine Tau recombinante à l'aide d'un kit de dosage ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Essay ; Echelon-Bioscience*). Ce kit permet de doser *in vitro*, la quantité de PIP2 formé à partir d'une quantité fixe de PIP3, en présence d'une protéine PTEN recombinante (Berlin Pharma). Ce dosage se réalise dans des tubes Low-Bind (Eppendorf) 0.5 mL. Après 1h à 37°C de mise en contact entre l'enzyme PTEN recombinante et le PIP3 recombinant, supplémenté ou non de la protéine Tau recombinante, la réaction est arrêtée par une élévation de la température à 95°C. Les échantillons sont ensuite exposés à un détecteur primaire de PIP2 pendant 1h à température ambiante puis transférés dans des plaques 96 puits, dont le fond à été au préalable « *coaté* » avec des anticorps anti-PIP2, et y sont incubés pendant 1h à 37°C. Après plusieurs rinçages, un détecteur secondaire puis une solution colorante sont ajoutés. La coloration est arrêtée avec de l'acide sulfurique et une lecture de l'absorbance est réalisée à 450 nm. La quantité de PIP2 formé est ainsi comparée à la gamme de PIP2 fournie.

K. ETUDES METABOLIQUES

1. Mesures de la glycémie

Les mesures de la glycémie des souris sont réalisées après 6h de mise à jeun. Le prélèvement de sang se fait au niveau de la veine caudale, et l'obtention de la glycémie (mg de glucose par décilitre de sang) est obtenue grâce à un glucomètre Accu-Chek Performa (Roche Diagnostics, GMBH, Allemagne).

2. Test de tolérance au glucose (IPGTT) et à l'insuline (ITT)

L'IPGTT permet d'évaluer la capacité du système de l'homéostasie glucidique à détecter la hausse de glycémie et à ramener cette dernière à un niveau basal. Ce test met donc en avant d'une part, la sécrétion d'insuline, et d'autre part son action sur la recapture du glucose par les tissus périphériques (foie, muscles et tissus adipeux). L'ITT, quant à lui, permet d'évaluer la fonction des organes périphériques dans la capture du glucose endogène. L'IPGTT définit donc la tolérance au glucose alors que l'ITT évalue la sensibilité à l'insuline des organes périphériques.

Après 6h de jeune, le glucose ou l'insuline sont administrés par voie intrapéritonéale (Glucose : 1 g/kg de souris ; Sigma-Aldrich ; Insuline : 0.75 U/kg de souris ; Actrapid Penfill, Novo Nordisk) et des échantillons de sang, prélevés à la queue avant et 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après l'injection, ont permis de suivre les niveaux de glycémie des animaux.

3. Dosages de leptine et d'insuline

Dans l'objectif de réaliser des dosages de leptine et d'insuline, des prélèvements de sang ont été réalisés après 6h de jeun à partir de la veine caudale. Le plasma a été obtenu après centrifugation des échantillons de sang, prélevés avec des tubes recouverts d'EDTA (microvette CB300), à 4000 g pendant 10 minutes à 4°C. Le plasma a été conservé à -20°C jusqu'à la réalisation des dosages. L'insuline et la leptine ont été mesurées en utilisant, respectivement, le kit ELISA insuline (Mercodia AB, Uppsala, Suède) et le kit enzymatique mouse/rat leptine immunoassay (SPIBIO, Montigny le Bretonneux, France).

4. Suivi de la prise alimentaire et de l'activité ambulatoire

Le suivi de la prise alimentaire et de l'activité ambulatoire des animaux ont été analysés grâce à l'utilisation de cages métaboliques de chez TSE Système. Après 3 jours d'acclimatation au nouvel environnement que constitue les cages métaboliques, la prise alimentaire, l'activité ambulatoire, la VO₂ et le quotient respiratoire ont été enregistrés sur 48h.

L. STATISTIQUES

Nos résultats sont exprimés en moyenne +/- SEM. Les statistiques ont été réalisées avec le test t de student, le One ou Two-Way ANOVA suivis d'un test post-hoc LDS de Fisher grâce au logiciel Graphpad Prism. Les *p* values <0.05 sont considérées comme significatives.

RESULTATS

A. EVALUATION DE LA SENSIBILITE A L'INSULINE DANS LE MODELE THY-TAU22

Plusieurs études montrent que l'insuline, appliquée *ex vivo* induit une dépression synaptique (Huang et al. 2003; Van Der Heide et al. 2005). Nous avons donc, dans un premier temps, utilisé ce protocole de dépression synaptique induite par l'insuline, comme outil afin d'évaluer la sensibilité centrale à l'insuline dans le modèle THY-Tau22. En raison de l'âge des animaux (10 mois) la dépression synaptique induite par l'insuline chez les animaux contrôles est relativement faible (-2.72 ± 1.43 % vs. activité de base ; Figure 50 B ; n=18). Cependant, l'insuline induit, sur les tranches d'hippocampe des animaux THY-Tau22, une dépression synaptique significativement plus importante ($*** p < 0.001$ vs. WT ; Figure 50 A ; Two-Way ANOVA ; n=18) (-9.23 ± 1.5 % vs. activité de base ; $** p < 0.01$; -6.51 ± 1.5 % vs. WT ; Figure 50 B ; t-test ; n=18).

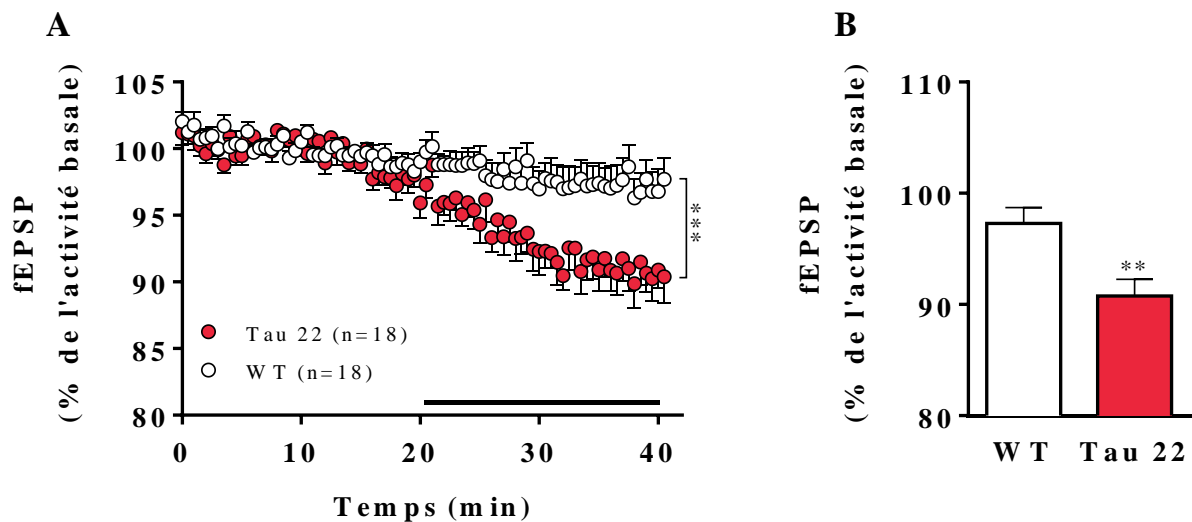


Figure 50 : Dépression synaptique induite par l'insuline chez la souris THY-Tau22

A. Effet de l'insuline ($1\mu\text{M}$) sur l'amplitude des potentiels de champ (fEPSP) chez des animaux contrôles et THY-Tau22 de 10 mois (n=18). Chaque point représente la moyenne \pm SEM normalisée par rapport aux valeurs d'amplitude des potentiels de champ obtenus avant l'application de l'insuline. La barre horizontale représente l'application d'insuline ($1\mu\text{M}$, 20 min) ($*** p < 0.001$; Two-Way ANOVA ; n=18). **B.** L'histogramme représente la variation des fEPSP pendant les 5 dernières minutes de traitement à l'insuline. (THY-Tau22 : $** p < 0.01$ vs. WT ; t-test ; n=18).

L'insuline, *ex vivo*, induit donc une dépression synaptique plus importante dans l'hippocampe des animaux THY-Tau22. Pour confirmer cette augmentation de réponse centrale à l'insuline sur ce modèle transgénique, nous avons mis au point une technique permettant de traiter des tranches d'hippocampe *ex vivo* par de l'insuline et d'évaluer l'activation de la voie de signalisation de l'insuline, par l'analyse du marquage de phospho-Akt, après 10 minutes de traitement (Figure 51).

L'application d'insuline, à des doses croissantes, provoque une augmentation de la phosphorylation d'Akt de façon corrélée à la concentration en insuline (Figure 51). L'insuline induit une augmentation significative de l'activation d'Akt de $42.5 \pm 11.7 \%$; $71.7 \pm 9.6 \%$ et $104.6 \pm 36.3 \%$ pour respectivement des concentrations en insuline de 200, 500 et 1000 nM (* $p < 0.05$ vs. véhicule, One-Way ANOVA suivi d'un test LSD Fisher, $n=3$ /conditions ; 200 nM vs. NT (non traité) * $p < 0.05$; 500 nM vs. NT ** $p < 0.01$; 1000 nM vs. NT * $p < 0.05$; t-test ; $n=3$ /conditions). Pour la suite des expériences, nous avons sélectionné la concentration de 200 nM, suffisante pour induire significativement une activation de la voie de signalisation de l'insuline sans être à une dose maximale.

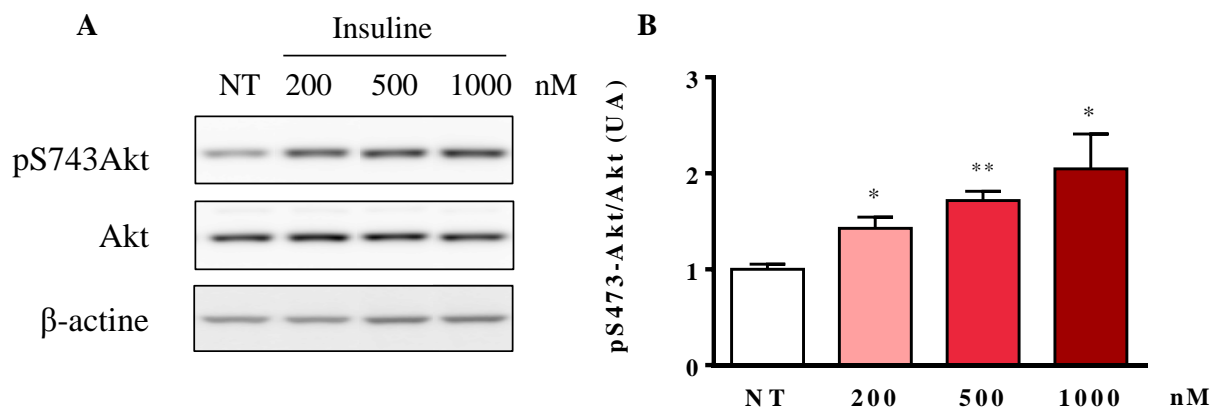


Figure 51 : Caractérisation de l'activation d'Akt par l'insuline au niveau hippocampique

A. Western blot représentatif montrant les niveaux de phosphorylations d'Akt, d'Akt total et la β -actine en fonction des doses d'insuline. **B.** Histogramme représentant la quantification des variations de phosphorylation d'Akt sur des tranches d'hippocampe d'animaux WT suite à des traitements d'insuline à 200, 500 et 1000 nM (200 nM : * $p < 0.05$; 500 nM : ** $p < 0.01$ et 1000 nM : * $p < 0.05$ vs. NT ; Two-Way ANOVA ; $n=12$).

De manière intéressante, l'application d'insuline sur les tranches d'hippocampe d'animaux THY-Tau22 induit une augmentation de la phosphorylation d'Akt significativement plus importante que pour les tranches d'hippocampe des animaux contrôles (Figure 52). En effet, l'insuline induit pour les animaux contrôles, une augmentation de 43 % du niveau de phosphorylation d'Akt alors qu'elle est de 125 % pour les animaux THY-Tau22 (Figure 52 A-B ; WT+Insuline vs. WT, * $p < 0.05$; Tau22+Insuline vs. Tau22, *** $p < 0.001$; Two-Way ANOVA ; $n=12$). Ainsi, bien qu'en condition basale, la voie de signalisation de l'insuline n'est pas différente chez les animaux transgéniques par rapport à leurs contrôles (Figure 53), le *fold* d'activation (ratio (pAkt/Akt) en condition traité à l'insuline ramené à la phosphorylation endogène) de la voie de l'insuline chez les animaux THY-Tau22, au niveau hippocampique, est significativement plus important (Figure 52 C ** $p < 0.01$; t-test ; $n=12$).

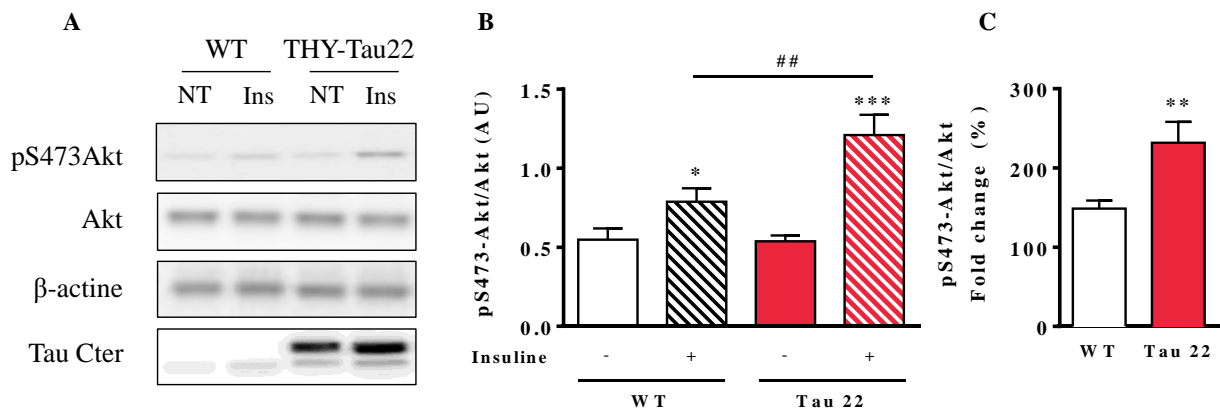


Figure 52 : Effet de l'insuline sur l'activation d'Akt *ex vivo* chez les souris THY-Tau22

A. Western blot représentatif montrant les niveaux de phosphorylation d'Akt, d'Akt total et la β-actine présent au niveau de l'hippocampe d'animaux WT et THY-Tau22 de 10 mois suite au traitement à l'insuline à 200 nM. **B.** Histogramme représentant la quantification des variations de phosphorylation d'Akt sur des tranches d'hippocampe d'animaux WT et THY-Tau22 suite à des traitements d'insuline (WT+Insuline vs. WT, * $p < 0.05$; Tau22+Insuline vs. Tau22, *** $p < 0.001$; Two-Way ANOVA ; $n=12$). **C.** Fold d'induction de l'activation d'Akt dans les tranches d'hippocampe d'animaux WT et THY-Tau22 (** $p < 0.01$; t-test ; $n=12$).

En conclusion de cette partie, bien que la signalisation basale hippocampique de l'insuline ne soit pas affectée chez les animaux THY-Tau22, l'activation de cette signalisation, par l'application d'insuline sur les tranches d'hippocampe, est augmentée, laissant suggérer que ces animaux ont une sensibilité à l'insuline accrue, au niveau hippocampique.

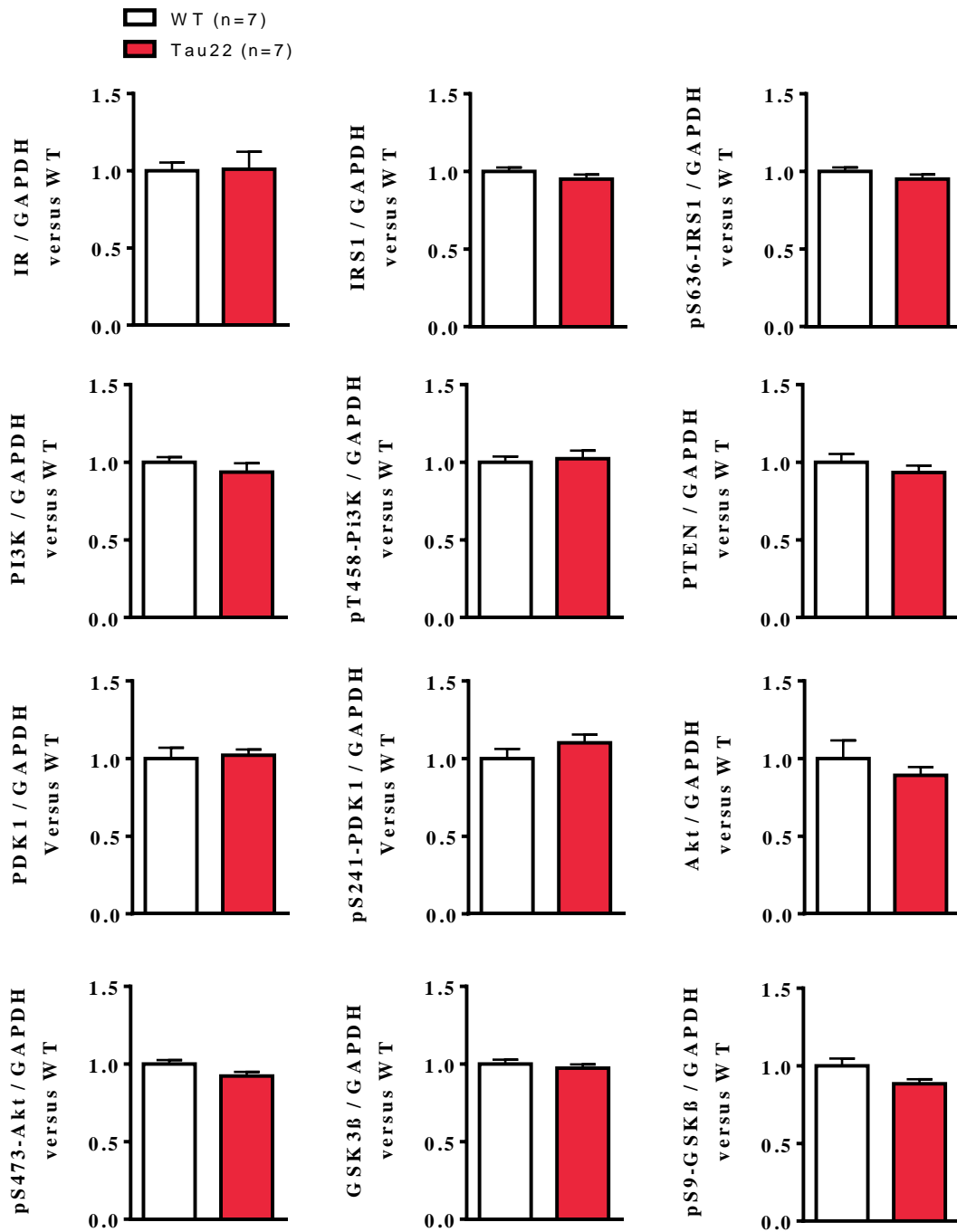


Figure 53 : Signalisation basale de l'insuline au niveau de l'hippocampe des souris THY-Tau22

Histogrammes représentant la quantification des différents marqueurs de la voie de signalisation de l'insuline au niveau hippocampique chez les animaux WT et THY-Tau22 de 10 mois.

B. LIEN ENTRE LA SUREXPRESSION DE TAU ET LA SENSIBILITE A L'INSULINE

Comme nous avons pu le voir dans la partie précédente, l'application d'insuline sur les tranches d'hippocampes d'animaux THY-Tau22 entraîne une augmentation de son action sur la transmission synaptique basale via une augmentation de l'activation de la voie de transduction. Le profil de la protéine Tau chez ces animaux montre non seulement la présence d'une surexpression de protéine Tau, mais aussi une augmentation de sa phosphorylation sur des sites physiologiques ainsi que la présence de protéine Tau agrégative (Figure 54). En résumé, ce modèle est un modèle de pathologie Tau mais peut aussi être pris en compte comme un modèle de surexpression de la protéine Tau. Ainsi, l'augmentation de la sensibilité centrale (hippocampique) à l'insuline observée chez ces animaux pourrait être due à la pathologie Tau ou à la surexpression de Tau. Pour répondre à cette question, nous avons évalué l'activation de la voie de signalisation de l'insuline, par le marquage d'Akt phosphorylé, sur des cellules N1E115 transfectées de façon à surexprimer la protéine Tau humaine 1N4R, sans développer de pathologie Tau (cf. matériels et méthodes).

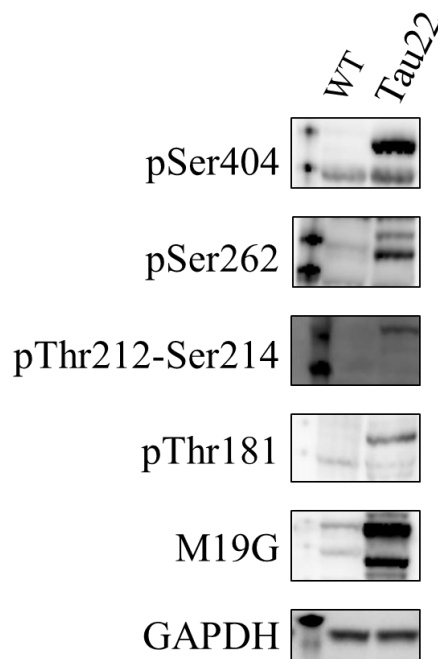


Figure 54 : Profil de la protéine Tau dans l'hippocampe des souris THY-Tau22

Western blot représentatif du profil de la protéine Tau au niveau de l'hippocampe de souris THY-Tau22 de 10 mois. Les sites pSer404 et pSer262 sont des sites de phosphorylations physiologiques, alors que les sites pThr212-Ser214 et pThr181, représentent les formes phosphorylées pro-agrégatives de Tau. M19G marque la protéine Tau totale et la GAPDH est le contrôle de charge utilisé.

Le profil d'activation de la protéine Akt, suite au traitement par l'insuline, des cellules N1E115 surexprimant la protéine Tau humaine est similaire à celui des souris THY-Tau22 (Figure 55). En effet, l'insuline induit au niveau des cellules N1E115 contrôles une augmentation de la phosphorylation d'Akt de 219 % alors que, dans la condition de surexpression de la protéine Tau, l'augmentation est de 301 % (N1E115+Insuline vs. N1E115, *** $p < 0.001$; N1E115 hTau+Insuline vs. N1E115 hTau, *** $p < 0.001$; Two-Way ANOVA ; $n=6$; Figure 55 B). Le *fold* d'activation d'Akt est significativement plus important lorsque les cellules N1E115 surexpriment la protéine Tau (*** $p < 0.001$; t-test ; $n=6$; Figure 55 C).

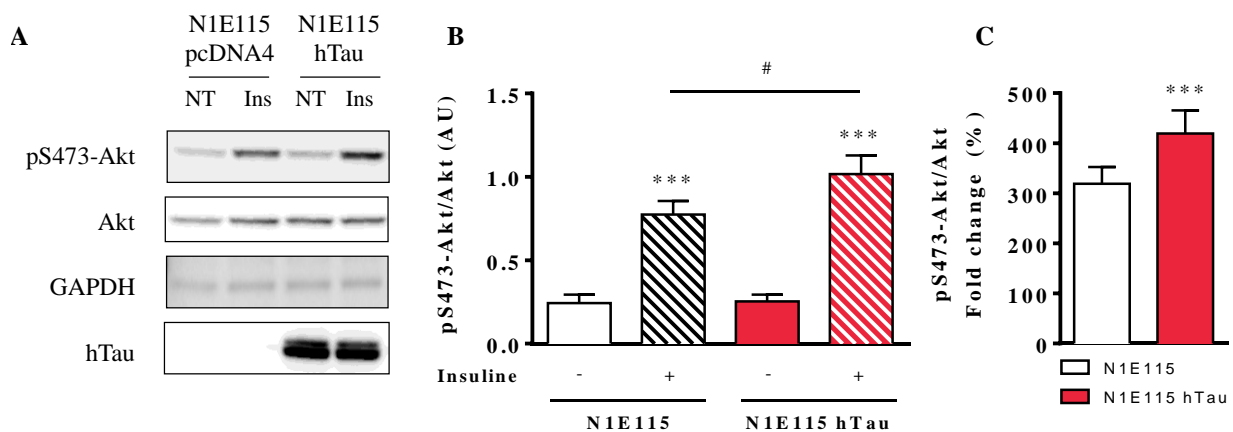


Figure 55 : Effet de l'insuline sur l'activation d'Akt dans les cellules N1E115 surexprimant la protéine Tau humaine

A. Western blot représentatif montrant les niveaux de phosphorylation d'Akt, l'Akt total et la β -actine présents, au niveau des cellules N1E115 surexprimant, ou non, la protéine Tau humaine, suite au traitement à l'insuline à 200 nM. **B.** Histogramme représentant la quantification des variations de phosphorylation d'Akt au niveau des cellules N1E115 surexprimant la protéine Tau humaine suite à des traitements d'insuline (N1E115+Insuline vs. N1E115, *** $p < 0.001$; N1E115 hTau+Insuline vs. N1E115 hTau, *** $p < 0.001$; Two-Way ANOVA ; $n=6$). **C.** Fold d'induction de l'activation d'Akt dans des cellules N1E115 surexprimant, ou non, la protéine Tau humaine (*** $p < 0.001$; t-test ; $n=6$).

En conclusion de cette expérience, la surexpression de la protéine Tau semble être responsable de l'augmentation de la réponse centrale à l'insuline.

Pour confirmer ce résultat, nous avons réalisé la même expérience mais cette fois ci sur un modèle murin n'exprimant pas de protéine Tau murine, le modèle KO Tau. De manière très intéressante, nous avons pu constater que l'activation d'Akt, par le traitement d'insuline des tranches d'hippocampe, est moins importante chez les animaux KO Tau que chez les animaux contrôles (Figure 56). En effet, bien que les niveaux de phosphorylation d'Akt en condition traitée à l'insuline ne soient pas différents entre les 2 groupes d'animaux, le *fold* d'activation de la voie de l'insuline est diminué chez les animaux KO Tau (* $p < 0.05$; t-test one-tailed ; $n=6$, Figure 56 C). En effet, l'insuline induit respectivement une augmentation de la phosphorylation d'Akt de 89 % et de 34 % chez les animaux contrôles et KO Tau (WT+Insuline vs. WT, ** $p < 0.01$; KO Tau+Insuline vs. KO Tau, ** $p < 0.01$; Two-Way ANOVA ; $n=6$, Figure 56 B). Cette différence s'explique par un niveau de base d'Akt phosphorylé significativement supérieur chez les animaux KO Tau (KO Tau vs. WT, * $p < 0.05$; Two-Way ANOVA ; $n=6$, Figure 56 B) qui est également retrouvé dans l'analyse de la signalisation basale de ces animaux (pS473Akt KO Tau vs. WT, * $p < 0.05$, t-test ; $n=5$ WT / 8 KO Tau ; Figure 57).

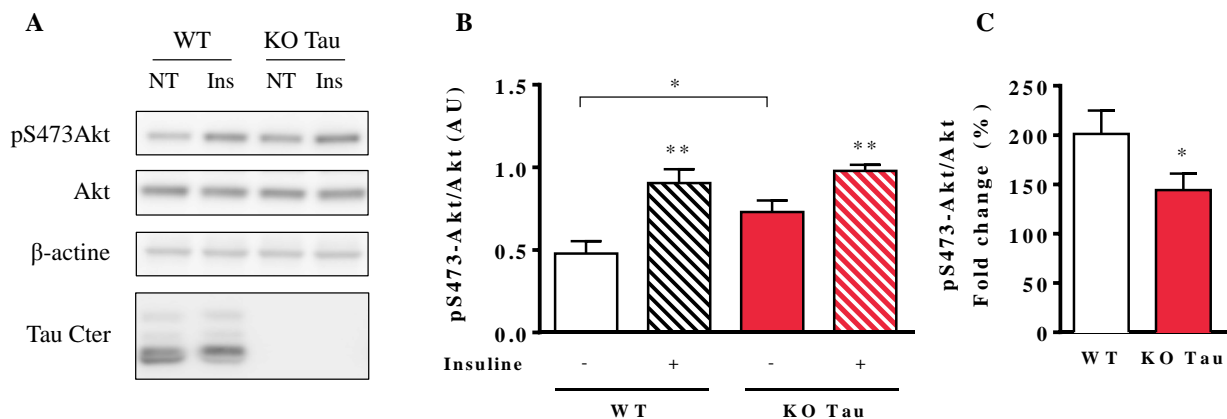


Figure 56 : Effet de l'insuline sur l'activation d'Akt au niveau de l'hippocampe *ex vivo* chez les souris KO Tau

A. Western blot représentatif montrant les niveaux de phosphorylation d'Akt, l'Akt total et la β -actine présents au niveau de l'hippocampe d'animaux WT et KO Tau de 10 mois suite au traitement à l'insuline à 200 nM. **B.** Histogramme représentant la quantification des variations de phosphorylation d'Akt sur des tranches d'hippocampe d'animaux WT et KO Tau suite à des traitements d'insuline (WT+Insuline vs. WT, ** $p < 0.01$; KO Tau+Insuline vs. KO Tau, ** $p < 0.01$; KO Tau vs. WT, * $p < 0.05$; Two-Way ANOVA ; $n=6$). **C.** Fold d'induction de l'activation d'Akt dans les tranches d'hippocampe d'animaux WT et KO Tau (** $p < 0.01$; t-test one-tailed; $n=6$).

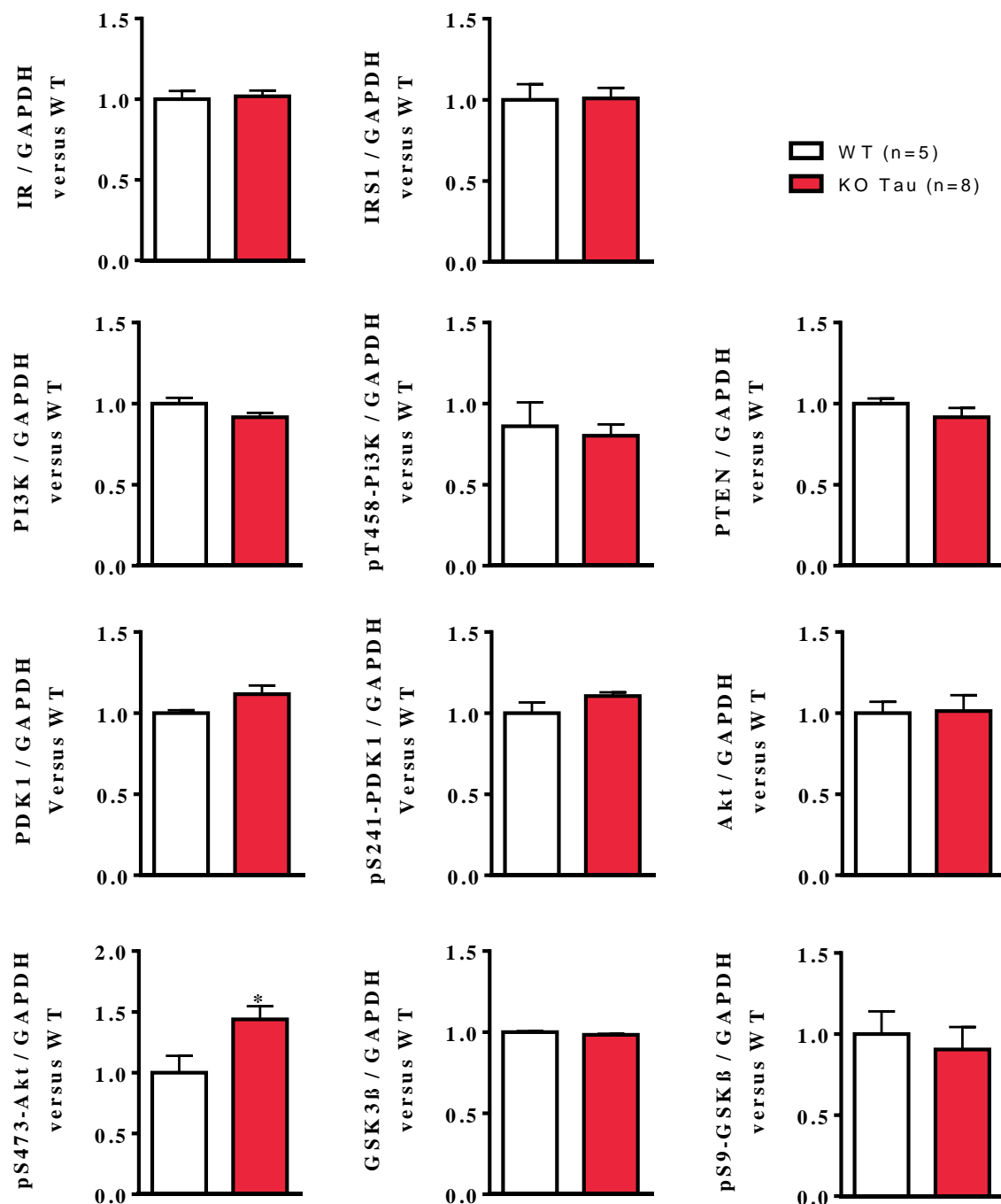


Figure 57 : Signalisation basale de l'insuline au niveau de l'hippocampe des souris KO Tau

Histogrammes représentant la quantification des différents marqueurs de la voie de signalisation de l'insuline au niveau hippocampique chez les animaux WT et KO Tau de 10 mois (pS473Akt KO Tau vs. WT, * $p < 0.05$, t-test ; $n = 5$ WT / 8 KO Tau).

Enfin, dans le but de s'approcher des conditions *in vivo*, nous avons mis au point un protocole d'injections icv d'insuline (cf. matériels et méthodes). Nous avons ainsi évalué l'activation d'Akt, au niveau de l'hippocampe, 1h après une injection icv d'insuline à 5 µg/mL chez les animaux KO Tau. Un résultat préliminaire, qui demande à être reproduit, corrobore les résultats précédemment obtenus, à savoir une diminution voir une non-activabilité de la voie de l'insuline chez les animaux KO Tau par rapport à leurs contrôles (Figure 58). L'injection icv d'insuline chez les animaux contrôles induit une augmentation significative de la phosphorylation d'Akt de 117 % alors qu'elle n'est que de 30 %, et non significative, chez les animaux KO Tau (WT+Insuline vs. WT, * $p < 0.05$; KO Tau+Insuline vs. KO Tau, ns $p > 0.05$; Two-Way ANOVA ; $n=3$, Figure 58 B).

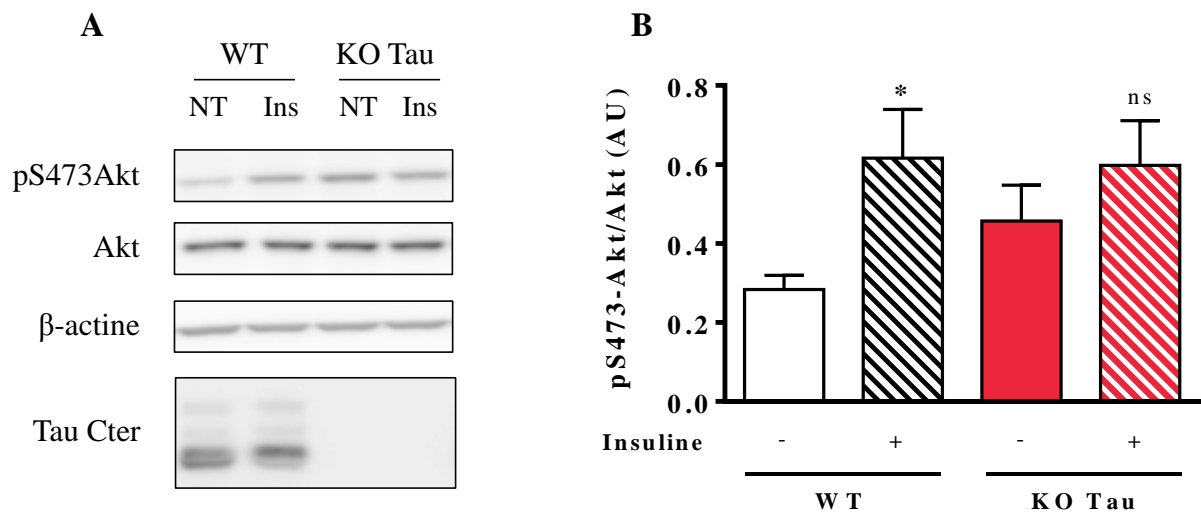


Figure 58 : Effet de l'insuline sur l'activation d'Akt au niveau de l'hippocampe *in vivo* chez les souris KO Tau

A. Western blot représentatif montrant les niveaux de phosphorylations d'Akt, l'Akt total et la β -actine présents au niveau de l'hippocampe d'animaux WT et KO Tau de 10 mois suite à une injection icv d'insuline à 5 µg/mL. **B.** Histogramme représentant la quantification des variations de phosphorylation d'Akt au niveau de l'hippocampe d'animaux WT et KO Tau suite à une injection icv d'insuline à 5 µg/mL (WT+Insuline vs. WT, * $p < 0.05$; KO Tau+Insuline vs. KO Tau, ns $p > 0.05$; Two-Way ANOVA ; $n=3$).

En conclusion de cette partie, nous pouvons affirmer que la surexpression de la protéine Tau est responsable d'une augmentation de la sensibilité hippocampique à l'insuline, et qu'une absence de cette protéine entraîne un phénotype inverse, avec une diminution de l'activation de la voie de signalisation à l'insuline suite à l'application de cette hormone.

C. REGULATION DE LA SIGNALISATION A L'INSULINE PAR LA PROTEINE TAU

Nos résultats précédents montrent que la protéine Tau serait un régulateur de la signalisation centrale à l'insuline. Sa surexpression entraîne une augmentation de l'activation d'Akt, kinase impliquée dans les actions centrales de l'insuline, alors que son absence entraîne une diminution de cette signalisation. Dans l'objectif de comprendre comment la protéine Tau régule les actions de l'insuline nous avons cherché à déterminer si cette protéine pouvait être en interaction physique avec des éléments de la signalisation à l'insuline.

L'insuline, en condition de surexpression de la protéine Tau, induit une réponse électrophysiologique, dépendante de la PKC, et biochimique, par l'activation d'Akt, plus importantes, laissant supposer que régulation de la signalisation à l'insuline par Tau en amont de ces kinases.

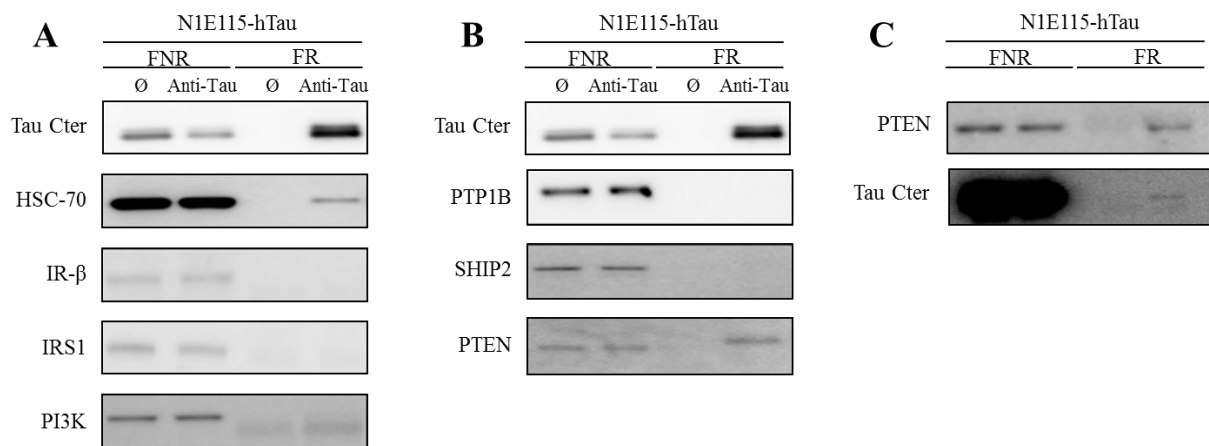


Figure 59 : Immunoprécipitation de Tau et de PTEN dans les cellules N1E115 surexprimant la protéine Tau

A. Western blot montrant le récepteur à l'insuline ($IR-\beta$) et les différentes kinases ($IRS1$, $PI3K$) de la voie de signalisation de l'insuline après immunoprécipitation de la protéine Tau. $HSC-70$, est un contrôle positif de l'immunoprécipitation, protéine connue pour interagir avec la protéine Tau. **B.** Western blot montrant les différentes phosphatases ($PTP1B$, $SHIP2$ et $PTEN$) de la voie de signalisation de l'insuline après immunoprécipitation de Tau. **C.** Western blot montrant l'interaction entre Tau et $PTEN$ suite à l'immunoprécipitation de $PTEN$. Immunoprécipitation : FNR : fraction non retenue ; FR : fraction retenue ; \emptyset : immunoprécipitation réalisée sans anticorps de précipitation ; $Anti-Tau/PTEN$: Anticorps de précipitation.

Dans un premier temps, l'efficacité de notre immunoprécipitation de Tau a été validée par la révélation en western blot de la protéine Tau mais aussi de sa protéine partenaire HSC-70 (Figure 59). Dans notre étude, aucune kinase en amont d'Akt ne semble interagir avec la protéine Tau précipitée (Figure 59 A). Cependant, les western blot dirigés contre les phosphatases de la voie de signalisation de l'insuline révèlent la présence de PTEN en interaction avec la protéine Tau (Figure 59 B). Dans le but de confirmer ce résultat, l'immunoprécipitation de PTEN, à partir de cellules N1E115 surexprimant la protéine Tau, a été réalisée (Figure 59 C). De manière très intéressante, cette immunoprécipitation confirme l'interaction *in vitro* entre la protéine Tau et la phosphatase de la signalisation à l'insuline PTEN.

Par la suite, ce résultat a également été confirmé par des immunoprécipitations réalisées *in vivo*, à partir d'hippocampe de souris contrôles (Figure 60).

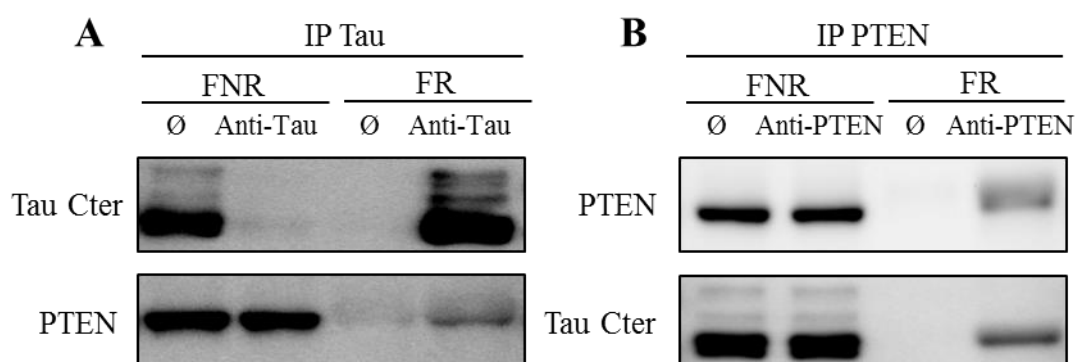


Figure 60 : Immunoprécipitation de Tau et de PTEN dans l'hippocampe de souris

A. Western blot montrant l'interaction entre Tau et PTEN suite à l'immunoprécipitation de Tau à partir d'hippocampe de souris contrôlé. **C.** Western blot montrant l'interaction entre Tau et PTEN suite à l'immunoprécipitation de PTEN à partir d'hippocampe de souris contrôlé. Immunoprécipitation (IP): FNR : fraction non retenue ; FR : fraction retenue ; Ø : immunoprécipitation réalisée sans anticorps de précipitation ; Anti-Tau/PTEN : Anticorps de précipitation.

En résumé, la surexpression de la protéine Tau entraîne une augmentation de la réponse hippocampique à l'insuline. L'interaction entre la protéine Tau et PTEN pourrait être responsable de cette variation de sensibilité centrale à l'insuline.

L'hypothèse alors envisagée est que l'interaction entre la protéine Tau et PTEN, altérerait la fonction de PTEN vis-à-vis de la signalisation à l'insuline, entraînant ainsi une désinhibition de celle-dernière. Pour tester cette hypothèse des dosages, *in vitro*, de l'activité de PTEN, en présence ou non de la protéine Tau recombinante, ont alors été réalisés (Figure 61).

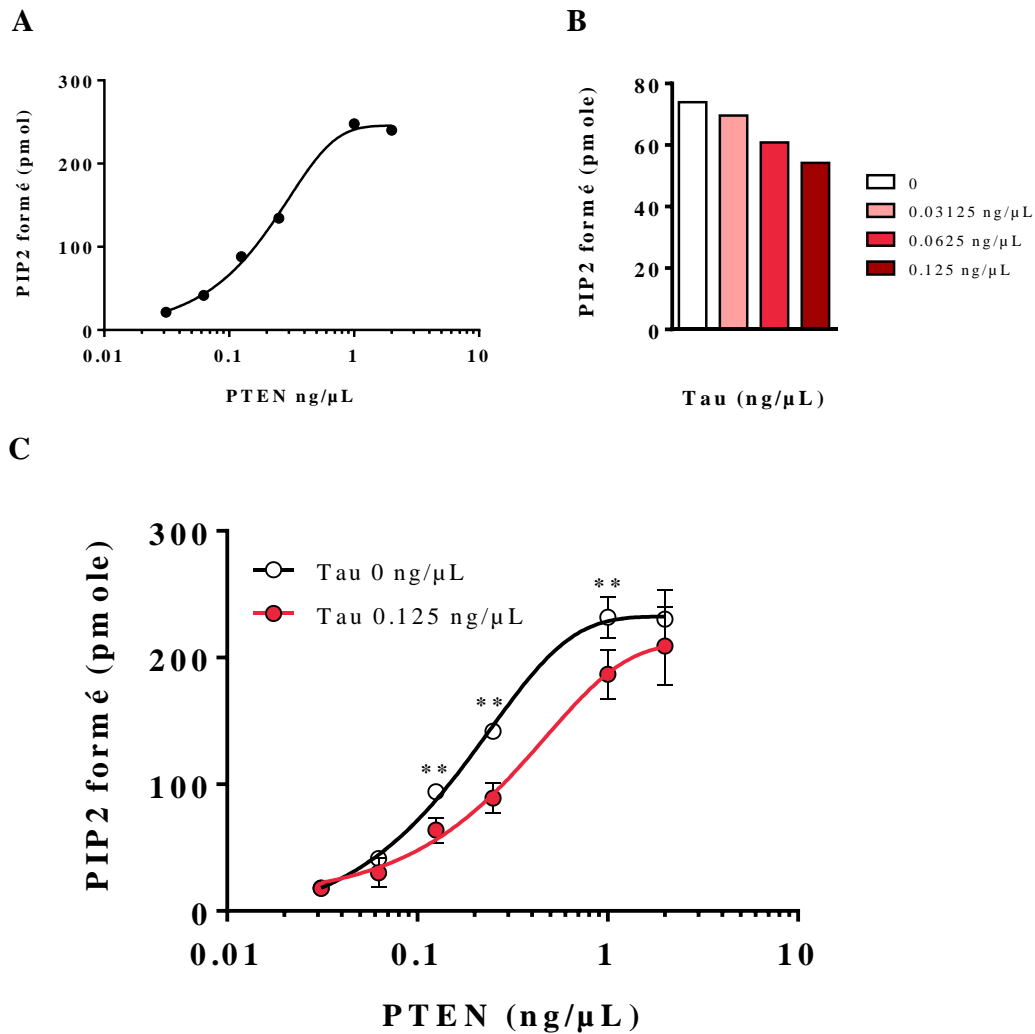


Figure 61 : Etude de l'activité de PTEN *in vitro*

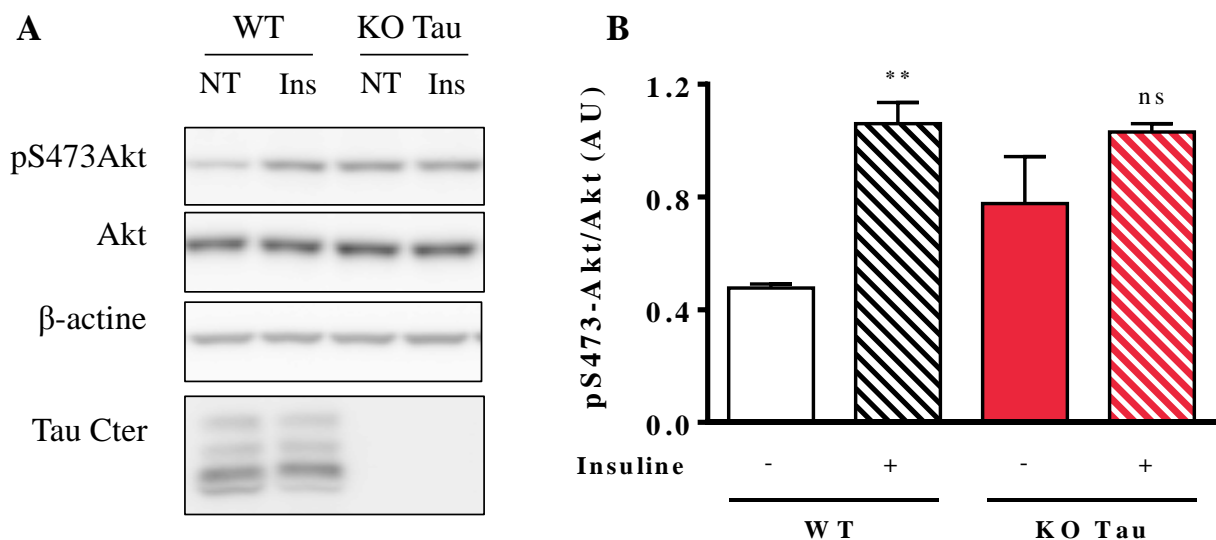
A. Evaluation de la production de PIP2 à partir d'une gamme de concentration de PTEN ($n=1$). **B.** Histogramme montrant l'impact de la protéine Tau, à différentes concentrations sur la production de PIP2 par PTEN ($n=1$). **C.** Evolution de la production de PIP2, en présence, ou non, de protéine Tau à 0.125 ng/μL, pour différentes concentrations de PTEN (** $p<0.01$, Two-Way ANOVA, $n=6$).

Dans un premier temps, la production de PIP2 formé a été mesuré pour des concentrations croissantes de l'enzyme PTEN dans l'objectif de déterminer la concentration idéale de PTEN à utiliser pour mettre en avant son éventuelle modulation par la protéine Tau (Figure 61 A, n=1). Ainsi, la concentration de PTEN permettant de produire la moitié de la quantité maximale de PIP2 a été choisie, soit 0.25ng/ μ L. Dans un second temps, à partir de cette concentration de PTEN choisie, nous avons ajouté différentes concentrations de protéine Tau en présence de cette enzyme et mesuré la quantité de PIP2 formé (Figure 61 B, n=1). Comme le montre la Figure 61 B, la protéine Tau entraîne une diminution de la production de PIP2, de façon corrélée à la concentration en protéine Tau (-6 %, -18 % et -27 % pour respectivement des concentrations en protéine Tau de 0.03125, 0.0625 et 0.125 ng/ μ L), autrement dit la protéine Tau induit une diminution de l'activité de PTEN. Pour confirmer l'altération de l'activité de PTEN par Tau, nous avons analysé l'effet de la protéine Tau à une concentration de 0.125 ng/ μ L (concentration à effet maximal), sur l'activité de PTEN à différentes concentrations (Figure 61 C). De manière intéressante, la présence de la protéine Tau, *in vitro*, induit une diminution significative de l'activité phospholipase de PTEN, évaluée par la production de PIP2 à partir d'une quantité fixe de PIP3, pour des concentrations de PTEN comprises entre 0.125 et 1 ng/ μ L (** p<0.01 ; Two-Way ANOVA, n=6/condition ; Figure 61 C).

En résumé, la protéine Tau interagit avec PTEN, une phospholipase inhibitrice de la voie de signalisation à l'insuline. Cette interaction entrainerait une diminution de l'activité enzymatique de PTEN ce qui favoriserait la réponse à l'insuline. En conclusion, la protéine Tau semble être un élément régulateur de la signalisation centrale à l'insuline, et entraîne une désinhibition de cette voie provoquant en conséquence une augmentation de la sensibilité centrale à l'insuline.

D. CONSEQUENCES DE LA REGULATION DE LA SENSIBILITE CENTRALE A L'INSULINE PAR LA PROTEINE TAU SUR LE METABOLISME PERIPHERIQUE

Au niveau du système nerveux central, l'insuline régule, non seulement la fonction synaptique et mnésique via des actions sur l'hippocampe mais participe également au contrôle de la prise alimentaire et du métabolisme périphérique grâce à des modulations du fonctionnement de l'hypothalamus. A la vue des résultats précédent, nous nous sommes demandés si, l'absence de protéine Tau au niveau hypothalamique entrainerait également une diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau de cette structure cérébrale et induirait en conséquences des altérations métaboliques. L'activation de la voie de l'insuline au niveau de l'hypothalamus d'animaux KO Tau a été évaluée suite à une injection icv d'insuline à 5 µg/mL (Figure 62).



**Figure 62 : Effet de l'insuline sur l'activation d'Akt au niveau de l'hypothalamus
in vivo chez les souris KO Tau**

A. Western blot représentatif montrant les niveaux de phosphorylation d'Akt, l'Akt total et la β-actine présents au niveau de l'hypothalamus d'animaux WT et KO Tau de 10 mois suite à une injection icv d'insuline à 5 µg/mL. **B.** Histogramme représentant la quantification des variations de phosphorylation d'Akt au niveau de l'hypothalamus d'animaux WT et KO Tau suite à une injection icv d'insuline à 5 µg/mL (WT+Insuline vs. WT, ** $p < 0.001$; KO Tau+Insuline vs. KO Tau, ns $p > 0.05$; Two-Way ANOVA ; $n=2$ WT et $n=3$ WT Insuline, KO Tau et KO Tau Insuline).

Bien que devant être confirmée, cette expérience montre que l'injection cérébroventriculaire d'insuline induit une augmentation de la phosphorylation d'Akt au niveau de l'hypothalamus de 122 % chez les animaux contrôles et de 32 % chez les animaux KO Tau (WT+Insuline vs. WT, ** $p < 0.001$; KO Tau+Insuline vs. KO Tau, ns $p > 0.05$; Two-Way ANOVA ; $n=2$ WT et $n=3$ WT Insuline, KO Tau et KO Tau Insuline, Figure 62 B).

Cette expérience montre que la régulation de la sensibilité à l'insuline par la protéine Tau n'est pas limitée à l'hippocampe mais concerne également d'autres structures cérébrales comme l'hypothalamus.

Suite à ces résultats, une analyse métabolique a été réalisée chez ces animaux KO Tau et THY-Tau22 (Figure 63 et 64 respectivement) dans le but de déterminer si la fonction métabolique périphérique de ces animaux est perturbée de par la modification de la sensibilité centrale à l'insuline par Tau.

Tout d'abord, le suivi de poids corporel sur 28 semaines a révélé que les animaux KO pour la protéine Tau sont significativement plus gros que leurs contrôles (Figure 63 A ; *** $p < 0.001$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher, $n=23$ WT et 29 KO Tau). Cette augmentation du poids corporel de ces animaux est corrélée non seulement, à une augmentation significative de leur prise alimentaire, mais aussi par une diminution de leur activité ambulatoire en période nocturne (Figure 63 D et E ; KO Tau vs. WT (nuit) * $p < 0.05$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher ; $n=12$ WT et 10 KO Tau). Par ailleurs, ces animaux KO Tau développent une hyperleptinémie et une hyperinsulinémie malgré une glycémie à jeun non affectée (Figure 63 B, C et F ; Leptinémie ** $p < 0.01$; $n=5$ test-t ; Insulinémie * $p > 0.05$; $n=20$ WT et 23 KO Tau test-t). D'un point de vue de leur métabolisme glucidique, bien que l'ITT ne soit pas modifié, l'IPGTT révèle que ces animaux transgéniques sont gluco-intolérants (Figure 63 G et H, *** $p < 0.001$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LDS de Fisher). En effet, la glycémie des animaux KO Tau suite à l'injection intrapéritonéale de glucose est plus élevée que celle de leurs contrôles et ne présente pas de retour au niveau basal.

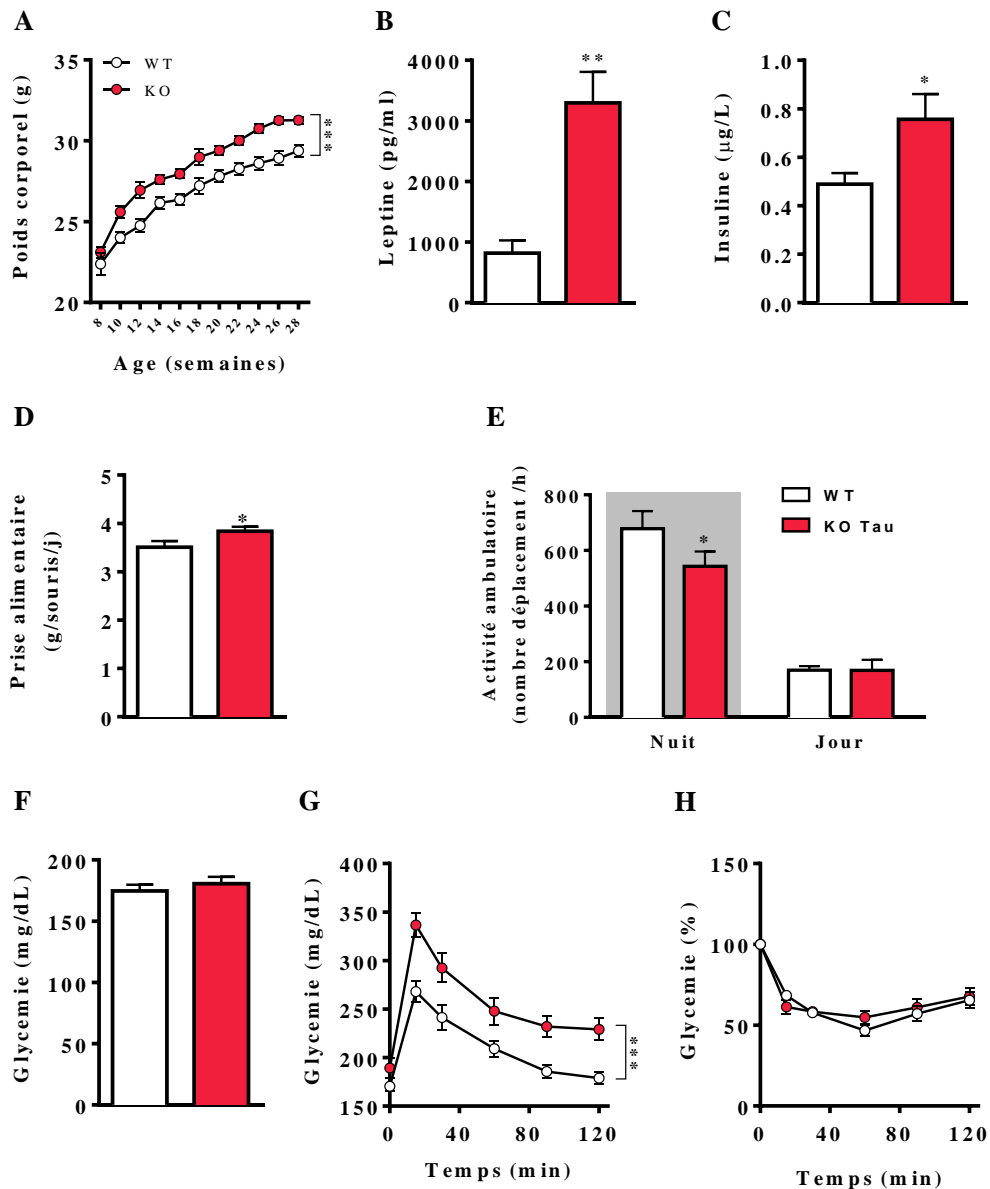


Figure 63 : Caractérisation métabolique des souris KO Tau de 10 mois

A. Mesure du poids corporel des animaux WT et KO Tau ($n=23$ WT et 29 KO Tau ; *** $p<0.001$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher). **B.** Dosage de la leptine plasmatique chez les animaux WT et KO Tau ($n=5$; ** $p<0.01$ test-t). **C.** Dosage de l'insuline plasmatique chez les animaux WT et KO Tau ($n=20$ WT et 23 KO Tau ; * $p<0.05$ test-t). **D.** Suivi de la prise alimentaire sur 2 fois 24h pour des animaux WT et KO Tau ($n=12$ WT et 10 KO Tau ; KO Tau vs. WT (nuit) * $p<0.05$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LDS de Fisher). **E.** Suivi de l'activité ambulatoire sur 2 fois 24h pour des animaux WT et KO Tau ($n=12$ WT et 10 KO Tau ; KO Tau vs. WT (nuit) * $p<0.05$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LDS de Fisher). **F.** Glycémie après 6 heures de jeûne des animaux WT et KO Tau ($n=17$ WT et 15 KO Tau, ns test-t). **G.** IPGTT réalisé après 6 heures de jeûne ($n=12$ WT et 14 KO Tau ; *** $p<0.001$; Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher). **H.** ITT réalisé après 6 heures de jeûne ($n=18$ WT et 21 KO Tau ; ns $p>0.05$; Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher).

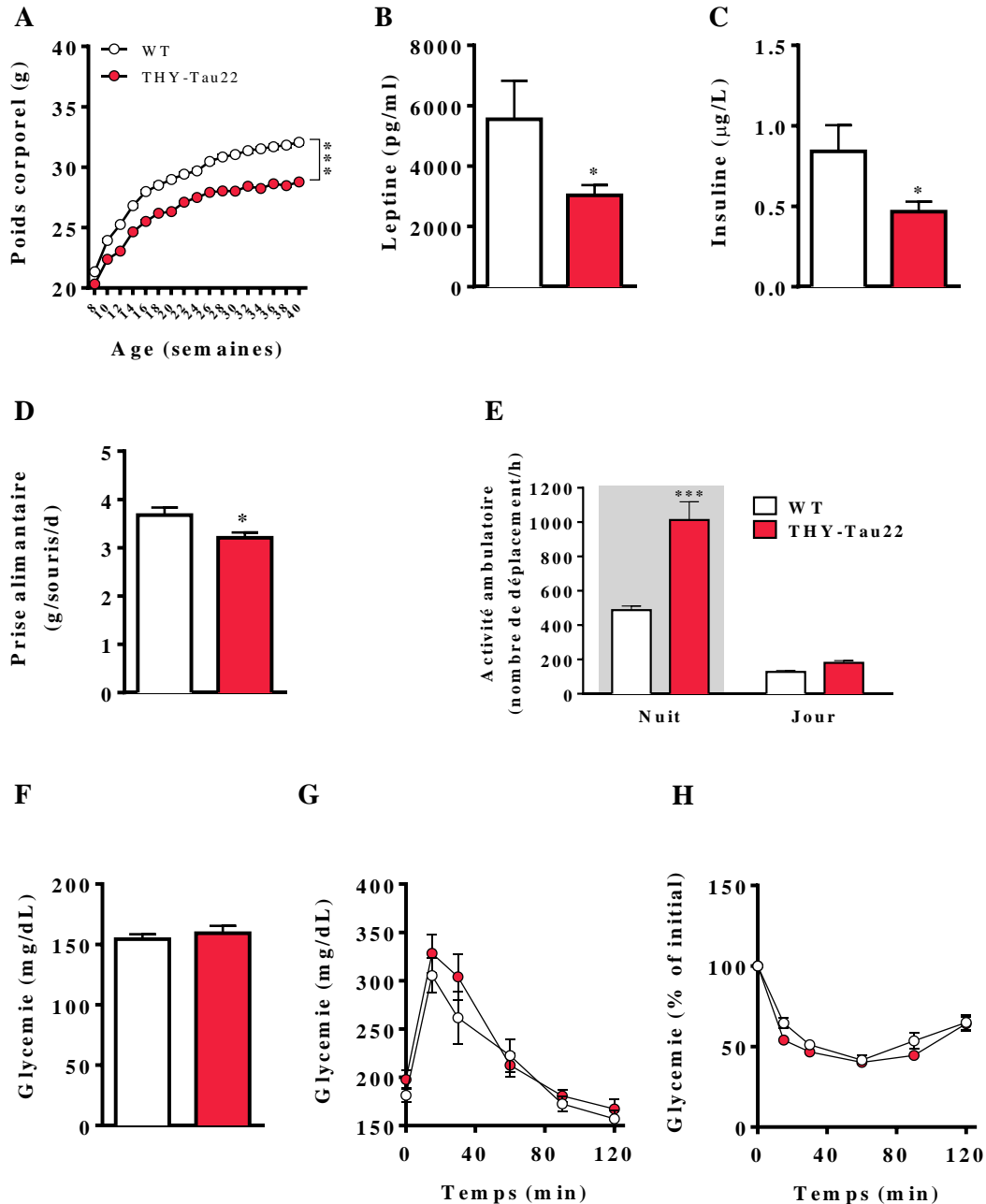


Figure 64 : Caractérisation métabolique des souris THY-Tau22 de 10 mois

A. Mesure du poids corporel des animaux WT et THY-Tau22 ($n=11$ WT et 13 THY-Tau22; *** $p<0.001$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher). **B.** Dosage de la leptine plasmatique chez les animaux WT et THY-Tau22 ($n=7$; * $p<0.05$ test-t). **C.** Dosage de l'insuline plasmatique chez les animaux WT et THY-Tau22 ($n=15$ WT et 14 THY-Tau22 ; * $p<0.05$ test-t). **D.** Suivi de la prise alimentaire pour des animaux WT et THY-Tau22 ($n=10$; * $p<0.05$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LDS de Fisher). **E.** Suivi de l'activité ambulatoire sur 2 fois 24h pour des animaux WT et THY-Tau22 ($n=8$ WT et 7 THY-Tau22; THY-Tau22 vs. WT (nuit) *** $p<0.001$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LDS de Fisher). **F.** Glycémie après 6 heures de jeûne des animaux WT et THY-Tau22 ($n=10$ WT et 11 THY-Tau22, ns test-t). **G.** IPGTT réalisé après 6 heures de jeûne ($n=8$; ns $p>0.05$; Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher). **H.** ITT réalisé après 6 heures de jeûne ($n=27$ WT et 21 THY-Tau22; ns $p>0.05$; Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher).

De manière très intéressante, les résultats obtenus avec le modèle THY-Tau22 sont en miroir de ceux obtenus avec le modèle KO Tau. En effet, les animaux THY-Tau22 sont significativement plus minces que leurs contrôles (Figure 64 A ; *** $p < 0.001$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher, $n=11$ WT et 13 THY-Tau22), ont une prise alimentaire diminuée (Figure 64 D ; THY-Tau22 vs. WT * $p < 0.05$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher ; $n=10$), une activité ambulatoire nocturne augmentée (Figure 64 E ; THY-Tau22 vs. WT *** $p < 0.001$ Two-Way ANOVA suivi d'un test LSD de Fisher ; $n=8$ WT et 7 THY-Tau22), sont hypoleptinémiques et hypoinsulinémiques, et présentent une glycémie correcte (Figure 64 B, C et F ; Leptinémie et Insulinémie * $p > 0.05$; test-t). Toutefois aucune modification n'est observée avec l'IPGTT ou l'ITT (Figure 64 G et H).

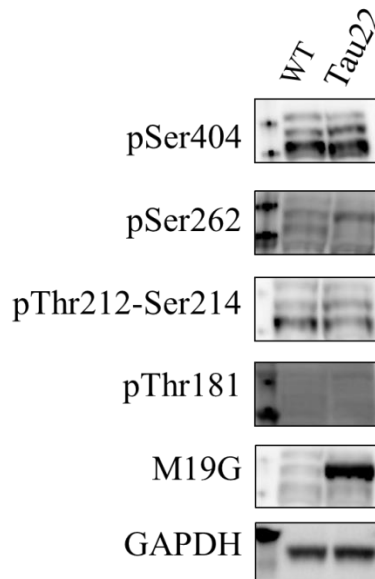


Figure 65 : Profil de la protéine Tau dans l'hypothalamus de la souris THY-Tau22

Western blot représentatif du profil de la protéine Tau niveau de l'hypothalamus de souris THY-Tau22 de 10 mois. Les sites pSer404 et pSer262 sont des sites de phosphorylations physiologiques, alors que les sites pThr212-Ser214 et pThr181, représentent les formes phosphorylées pro-agrégatives de Tau. M19G marque la protéine Tau totale présente et la GAPDH est le contrôle de charge utilisé.

Enfin, la caractérisation du profil de la protéine Tau au niveau de l'hypothalamus des souris THY-Tau22 de 10 mois révèle une surexpression de la protéine Tau sans toutefois y avoir d'augmentation des phosphorylations physiologiques ou pro-agrégatives (Figure 65). Ces dernières données nous permettent donc d'affirmer que la modification du métabolisme

périphérique des souris THY-Tau22 serait due à une modification de l'action de l'insuline au niveau hypothalamique (ce qui est en cours de vérification) et qu'il s'agit bien d'une conséquence de la surexpression de la protéine Tau et non de la pathologie.

En conclusion de ces travaux, nous avons pu, dans un premier temps, mettre en évidence qu'une surexpression de la protéine Tau au niveau central entraîne une augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau hippocampique et que son absence induit un effet inverse.

Cette modification de la signalisation à l'insuline serait en partie due à une interaction entre la protéine Tau et PTEN, une phospholipase inhibitrice de la voie de l'insuline, qui conduirait à une diminution de l'activité de celle-ci. Ainsi en condition de surexpression de la protéine Tau, la sensibilité à l'insuline serait accrue via une désinhibition de la voie de signalisation.

Cette modulation n'est pas limitée à l'hippocampe, mais nos études réalisées dans un modèle KO pour la protéine Tau, montrent une diminution de la réponse à l'insuline également au niveau hypothalamique. La régulation de la signalisation centrale à l'insuline n'est pas sans conséquence sur le métabolisme périphérique. En effet, nous avons pu montrer que l'insulinorésistance centrale développée par les souris KO Tau peut être corrélée à des altérations de l'homéostasie glucidique et conduire à un phénotype d'obésité.

Ainsi, ces travaux proposent une nouvelle fonction à la protéine Tau vis-à-vis de la régulation de la sensibilité centrale à l'insuline mais également vis-à-vis du contrôle du métabolisme périphérique.

DISCUSSION

La maladie d'Alzheimer se caractérise par le développement de lésions histopathologiques, que sont les plaques séniles extracellulaires et la dégénérescence neurofibrillaire intracellulaire. Cependant, d'autres déterminants y sont également associés, dont l'insulinorésistance centrale qui contribuerait, au même titre que les lésions histopathologiques, au développement des troubles synaptiques et mnésiques associés. L'insulinorésistance observée dans les cerveaux de patients atteints de la MA est connue pour favoriser le développement des lésions caractéristiques, que ce soit la pathologie amyloïde ou la pathologie Tau. Cependant, les causes de cette insulinorésistance centrale sont peu connues. Quelques études montrent que les oligomères d'A β ou le diabète de type II sont susceptibles de conduire à une insulinorésistance centrale. Néanmoins, à ce jour aucune relation n'a été établie avec la protéine Tau. A notre connaissance, notre étude, ici développée, est la première qui décrit comment la protéine Tau participe à la régulation de la sensibilité à l'insuline au niveau central et contribuerait, dans des conditions pathologiques, au développement d'une insulinorésistance.

ETUDE DE LA SENSIBILITE A L'INSULINE EN FONCTION DE L'EXPRESSION DE LA PROTEINE TAU

L'insuline est connue, au niveau hippocampique pour participer à la plasticité synaptique et aux fonctions mnésiques. A ce sujet, l'insuline induit une dépression synaptique dépendante de l'internalisation des récepteurs AMPA (Wang & Linden 2000; Ahmadian et al. 2004; Huang et al. 2004). L'analyse de cette dépression synaptique, induite par l'insuline, sur des tranches d'hippocampe de souris THY-Tau22, révèle que **l'action de l'insuline est amplifiée chez ces animaux transgéniques par rapport à leurs contrôles**. Il faut cependant noter que la dépression induite chez les animaux contrôles est beaucoup plus faible que ce qui est couramment décrit dans la littérature (Huang et al. 2004; Van Der Heide et al. 2005). Certains travaux montrent qu'une insulinorésistance se développe progressivement avec l'âge

au niveau cérébral (Williamson et al. 2012) et que la plasticité synaptique induite par l'insuline diminue chez les animaux adultes (Billard 2006; Zhao et al. 2010). Ainsi, l'absence de réponse chez nos animaux contrôles peut s'expliquer par le fait que nos animaux sont beaucoup plus âgés (10 mois) que ceux utilisés dans la littérature (moins de 1 mois).

L'analyse biochimique de l'activation d'Akt, kinase activée par l'action de l'insuline sur son récepteur, sur les tranches d'hippocampe confirme que **ces souris THY-Tau22 sont plus sensibles à l'action de l'insuline au niveau hippocampique**. L'analyse de l'expression et de la phosphorylation des différents éléments de la signalisation à l'insuline en condition basale chez les souris THY-Tau22 ne montre aucune différence par rapport à leurs contrôles. **L'insulinosensibilité hippocampique des animaux THY-Tau22 résulte donc d'une modification de la réponse fonctionnelle à l'insuline.**

Les souris THY-Tau22, surexpriment une protéine Tau humaine mutée entraînant le développement d'une pathologie Tau, caractérisée par une augmentation de la phosphorylation de cette protéine en des sites physiologiques et pathologiques favorisant son agrégation en PHF (Schindowski et al. 2006). Ce modèle est donc un modèle de pathologie Tau mais peut éventuellement se définir comme un modèle de surexpression de la protéine Tau. Afin de déterminer si l'insulinosensibilité hippocampique de ces animaux est due à l'augmentation d'expression ou à la présence de la pathologie, des expériences *in vitro* sur des cultures cellulaires surexprimant la même isoforme de protéine Tau humaine non mutée et ne développant pas de pathologie ont été réalisées. L'analyse biochimique de l'activation d'Akt révèle que **la surexpression de la protéine Tau est suffisante pour induire une augmentation de la réponse à l'insuline.**

De manière intéressante, l'utilisation d'un modèle murin KO pour la protéine Tau corrobore ces résultats. En effet, l'application d'insuline sur les tranches d'hippocampe, ou l'injection icv d'insuline, induisent chez ces animaux une activation d'Akt moindre que chez leurs contrôles de portée. **Les animaux KO Tau sont donc résistants à l'action de l'insuline au niveau hippocampique.**

En résumé, ces premiers travaux montrent que la sensibilité centrale à l'insuline semble être sous le contrôle des niveaux d'expression de la protéine Tau. Ainsi, Tau serait un médiateur de la signalisation centrale à l'insuline et la perte de cette fonction, dans le modèle KO Tau ou chez les patients Alzheimer, où la quantité de Tau soluble diminue, pourrait favoriser le développement d'une insulinorésistance centrale.

COMMENT LA PROTEINE TAU REGULE-T-ELLE LA SIGNALISATION CENTRALE A L'INSULINE ?

La dépression synaptique évaluée précédemment est associée à une internalisation des récepteurs AMPA (Man et al. 2000; Ahmadian et al. 2004) dépendants de l'activation de la PI3K et de la PKC (Huang et al. 2004; Van Der Heide et al. 2005). L'analyse biochimique, quant à elle, est relative à l'activation de la cascade PDK1/Akt. De ce fait, l'insulinorésistance des souris THT-Tau22, où l'insulinorésistance des souris KO Tau, observées sont vraisemblablement liées à une régulation de la signalisation à l'insuline en amont de ces kinases. Ce qui aboutit ainsi à l'hypothèse d'une régulation de la signalisation à l'insuline par la protéine Tau via une modification de la fonctionnalité du récepteur à l'insuline, de l'IRS1 ou de la production de PIP3. D'un côté, nos résultats ne permettent pas de valider les interactions entre la protéine Tau et la sous-unité p85 de la PI3K ou le récepteur à l'insuline précédemment montrées dans des systèmes acellulaires (Akiyama et al. 1986; Reynolds et al. 2008). D'un autre côté, **nos immunoprécipitations de Tau *in vitro* et *in vivo* ont permis de mettre en évidence une interaction entre la protéine Tau et PTEN, une phospholipase inhibitrice de la voie de signalisation à l'insuline.** Ce résultat n'est pas surprenant étant donné que PTEN est connue pour être une phosphatase de Tau (Zhang et al. 2006; Kerr et al. 2006).

D'un point de vue structural, PTEN comporte une région amino-terminale catalytique et une région carboxy-terminale qui comprend différents sites de régulation (Georgescu 2010; Song et al. 2012). Nos immunoprécipitations ne permettent pas de définir la nature de l'interaction entre la protéine Tau et PTEN, celle-ci pouvant être directe ou indirecte via d'autres protéines. Il existe à ce sujet des partenaires communs à Tau et PTEN. Par exemple, la kinase CKII (*casein kinase II*) ou la GSK3 β peuvent interagir avec PTEN (Al-Khoury et al. 2005) mais aussi avec la protéine Tau (Buée et al. 2000) et pourraient ainsi constituer un maillon dans l'interaction entre Tau et PTEN. Cependant, nos expériences réalisées dans un système acellulaire montrent qu'une **interaction directe entre Tau et PTEN est possible, n'excluant pas la possibilité d'une interaction indirecte supplémentaire.** A ce jour, nous ne connaissons pas les domaines de Tau nécessaires à cette interaction. L'hypothèse d'une liaison via la région amino-terminale de Tau comprenant le domaine de projection et d'interaction avec d'autres protéines peut être envisagée (Hirokawa et al. 1988; Brandt et al.

1995) tout comme son domaine central riche en proline connu pour interagir avec *Fyn* ou la p85 de PI3K (G. Lee et al. 1998; Reynolds et al. 2008; Ittner et al. 2010). Des investigations supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer clairement le site de liaison, en utilisant notamment des formes tronquées ou mutées de Tau. Il faut néanmoins noter que d'autres expériences (non montrées) *in vitro* ont révélé que l'insulinorésistance observée en présence d'une surexpression de Tau n'est pas retrouvée dans des conditions où les fragments amino ou carboxy-terminaux sont transfectés séparément. **Le contrôle de la sensibilité à l'insuline par la protéine Tau, via son interaction avec PTEN, pourrait nécessiter l'intégralité ou une conformation particulière de cette protéine.**

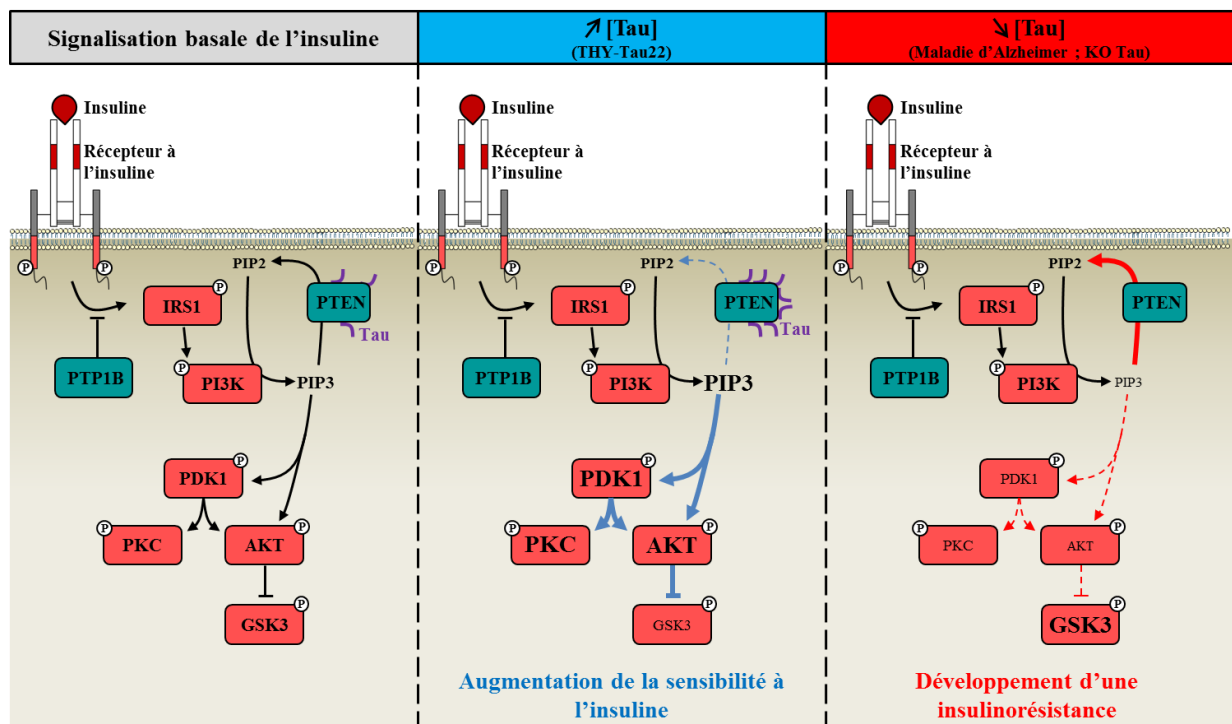


Figure 66 : Implication de la protéine Tau dans la signalisation centrale à l'insuline

Impact d'une augmentation ou d'une diminution de la quantité de protéine Tau libre sur la signalisation centrale à l'insuline. L'augmentation de l'expression de Tau induit une augmentation de l'activation de la voie de l'insuline conduisant à une insulinorésistance centrale via une inhibition de l'activité de PTEN. À l'inverse, la diminution de Tau libre, dans la maladie d'Alzheimer, ou dans un modèle KO Tau, conduirait au développement d'une insulinorésistance par l'inhibition exagérée de la voie de signalisation de l'insuline par PTEN.

L'analyse de l'activité de PTEN, dans un système acellulaire, montre que **la protéine Tau est capable d'inhiber la fonction de cette phospholipase**. Ainsi, nos résultats permettent de suggérer qu'en condition de surexpression de la protéine Tau, l'activité de PTEN se trouverait diminuée, de fait de l'interaction avec Tau. En absence de Tau, PTEN serait par conséquent plus disponible pour réguler la production de PIP3. PTEN étant une phospholipase inhibitrice de la voie de signalisation l'insuline, la modulation de l'expression de Tau serait susceptible de modifier l'action de l'insuline suite à sa fixation à son récepteur.

Ainsi, l'insulinosensibilité observée chez les souris THY-Tau22, ou dans les cultures cellulaires surexprimant la protéine Tau, s'expliquerait par une désinhibition de la voie de l'insuline induite par une inhibition de PTEN par Tau. A l'inverse, l'insulinorésistance du modèle KO Tau, peut s'expliquer par la perte de cette fonction de régulation de l'action de l'insuline par Tau (Figure 66).

QUELLES PEUVENT-ÊTRE LES CONSEQUENCES AU NIVEAU CENTRAL DE CETTE REGULATION DE L'ACTIVITE DE PTEN PAR LA PROTEINE TAU ?

CONSEQUENCES SUR LE DEVELOPPEMENT DE LA MA

L'activité phosphatase de PTEN est en continuelle compétition avec l'activité kinase de la GSK3 β vis-à-vis de la régulation de la phosphorylation de Tau (Zhang et al. 2006; Kerr et al. 2006; Ishiguro et al. 1993) (Figure 67). En effet, lorsque PTEN est active, elle transforme le PIP3 en PIP2, ce qui entraîne une diminution de l'activité d'Akt et donc induit, en conséquence, une diminution de la phosphorylation inhibitrice de la GSK3 β , la rendant active. Ainsi, PTEN et GSK3 β sont actives ou inactives simultanément sous de mêmes conditions physiologiques. Cependant, Nayeem et ses collaborateurs montrent que la suppression de PTEN chez la souris induit une hyperphosphorylation de Tau (Nayeem et al. 2007). La GSK3 β étant théoriquement inactive dans cette condition, due à l'augmentation de l'activité d'Akt, cette donnée montrerait que la perte d'activité phosphatase de PTEN dominerait sur la diminution de l'activité kinase de la GSK3 β . De manière très intéressante, bien que nuancée par Rickle, **une diminution de PTEN libre et son accumulation dans les PHF**, est constatée

dans les cerveaux de patients atteints de la MA (Griffin et al. 2005; Rickle et al. 2006; Zhang et al. 2006; Sonoda et al. 2010). **Ainsi, l'hyperphosphorylation de la protéine Tau chez ces patients pourrait être en partie due à une perte de cette phosphatase PTEN.**

En considérant nos résultats obtenus, dans les conditions de la MA, la diminution de la Tau soluble, de par son agrégation, entrainerait une augmentation de la disponibilité de PTEN et donc entrainerait une diminution de la phosphorylation de GSK3 β en sérine 9, la rendant plus active. La perte d'interaction entre Tau et PTEN, dans des conditions de MA ou de diabète de type III, entrainerait une augmentation de la phosphorylation de Tau par la GSK3 β , et participerait également à l'augmentation de la production d'A β via l'activation de la γ sécrétase par la GSK3 β (Phiel et al. 2003). **Ainsi, la régulation de la voie de signalisation à l'insuline au niveau centrale par Tau, via l'inhibition de PTEN, pourrait être perçue comme un mécanisme de régulation des lésions histopathologiques de la MA. La perte de cette fonction dans la MA entrainerait donc une amplification des lésions physiopathologique de la MA.**

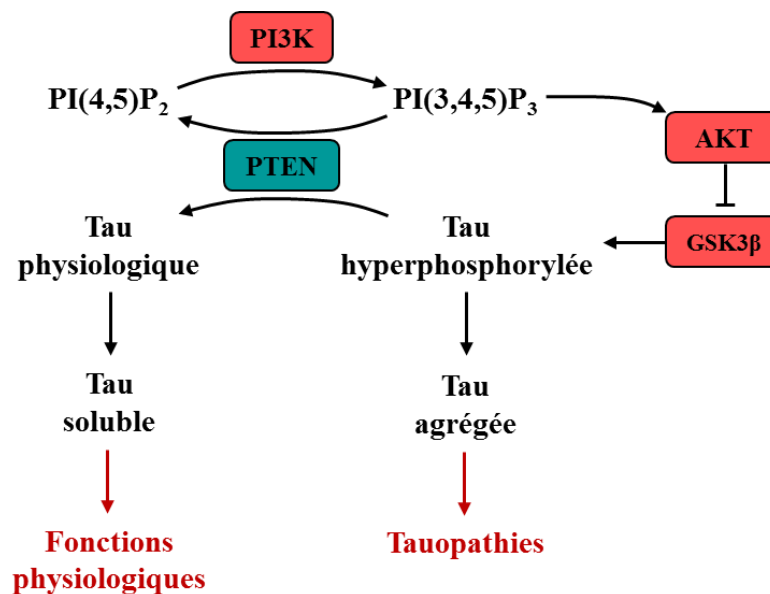


Figure 67 : Implication de PTEN dans la régulation de la phosphorylation de Tau

Cependant, l'augmentation de disponibilité de PTEN, due à la perte d'interaction avec Tau dans la MA, peut également participer à la déphosphorylation de Tau via son activité phosphatase. Ainsi, de ce point de vue, **la régulation de la fonction de PTEN par Tau pourrait donc être perçue comme un rétrocontrôle négatif de la pathologie Tau.**

En conclusion, il est difficile de conclure sur le réel impact de cette interaction entre Tau et PTEN sur les lésions pathologiques de la MA. Néanmoins, l'équilibre entre l'activité kinase de la GSK3 β et l'activité phosphatase de PTEN est très important et la dérégulation de cette balance peut participer au développement de la MA.

CONSEQUENCES SUR LES PROCESSUS DE PLASTICITE SYNAPTIQUE ET MNESIQUE

Différentes études montrent que PTEN est impliqué dans les processus de plasticité synaptique (Garcia-Junco-Clemente & Golshani 2014). En effet, un KO conditionnel de PTEN au niveau des CA1 matures de l'hippocampe entraîne chez ces animaux des altérations de LTP et de LTD (Sperow et al. 2012; Takeuchi et al. 2013) et participe également à l'hyperexcitabilité neuronale (LaSarge & Danzer 2014). Le blocage de PI3K, induit également une atteinte de la LTP (Sanna et al. 2002; Karpova et al. 2006), montrant l'importance de balance PI3K/PTEN dans les processus de plasticité synaptique. Les mécanismes par lesquels PTEN régule la plasticité synaptique sont peu connus. Pendant la LTD, l'activation des récepteurs NMDA induit une association de la PSD95, protéine d'ancrage à la membrane postsynaptique, et PTEN, et participerait ainsi au processus d'endocytose des récepteurs AMPA (Jurado et al. 2010). De même, les animaux KO pour PTEN montrent une inhibition de la synthèse protéique impliquée dans la LTD dépendante des récepteurs métabotropique au glutamate (Takeuchi et al. 2013). En conséquence de ce résultat, **il peut être suggéré que la diminution de l'activité de PTEN, due à la surexpression de la protéine Tau chez les animaux THY-Tau22, peut participer aux altérations de LTD observées dans ce modèle** (Van Der Jeugd et al. 2011). A l'inverse, l'équilibre de la balance PI3K/PTEN serait également perturbé chez les animaux KO Tau, en faveur de l'activité de PTEN au détriment de la PI3K. De manière intéressante, nos animaux KO Tau présentent des altérations de LTP identiques à celles observées par le blocage pharmacologique de la PI3K (Sanna et al. 2002; Karpova et al. 2006). Ainsi, **le déséquilibre de la balance PI3K/PTEN par Tau pourrait être responsable des altérations du fonctionnement synaptique observées dans nos différents modèles murins.**

La plasticité synaptique à long terme est dépendante de changement morphologique des connexions synaptiques. A ce sujet, la drebrin, est une protéine retrouvée abondamment au niveau des dendrites, et participe aux changements morphologiques des épines dendritiques durant les processus de plasticité (Ivanov et al. 2009). Elle régule également l'ancrage à la membrane des récepteurs NMDA (Takahashi et al. 2006). L'activité de la drebrin se trouve être régulée par ses niveaux de phosphorylation et PTEN est connue pour déphosphoryler cette protéine (Kreis et al. 2013). De manière intéressante, une diminution de drebrin est observée chez les patients atteints de la MA suggérant un rôle importante de l'interaction entre PTEN et drebrin dans la plasticité synaptique (Harigaya et al. 1996). Ainsi, **l'augmentation de l'activité de PTEN, dans des conditions où il y a une diminution de Tau soluble, pourrait également participer à des altérations des processus de plasticité synaptique.**

En définitive, l'insuline est connue pour être un facteur promnésiant, c'est-à-dire, qu'elle est capable d'induire une augmentation des performances mnésiques d'individus contrôles (Benedict 2004; Benedict et al. 2007) ou d'améliorer le déclin cognitif des patients atteints de la MA (Reger et al. 2006; M. Reger et al. 2008). Ainsi, l'insulinorésistance hippocampique détectée chez les animaux KO Tau pourrait donc expliquer les atteintes mnésiques précédemment décrites dans ce modèle (Ahmed et al. 2014). **L'insulinorésistance observée dans les cerveaux de patients atteints de la MA, contribuerait indépendamment des lésions histopathologiques, au développement des déficits mnésiques.**

En résumé, nos travaux amène une nouvelle fonction à la protéine Tau dans la régulation de la sensibilité centrale à l'insuline. La diminution de Tau libre constatée dans le cerveau de patients Alzheimer, qui peut être mimée par le modèle KO Tau, entrainerait une perte de cette fonction, ce qui conduirait au développement d'une insulinorésistance centrale et des troubles mnésiques associés.

LA REGULATION DE LA SENSIBILITE CENTRALE A L'INSULINE PAR TAU PEUT-ELLE AVOIR DES REPERCUSSIONS SUR LE METABOLISME PERIPHERIQUE ?

Au niveau du système nerveux central, l'insuline régule, non seulement la fonction synaptique et mnésique, via des actions sur l'hippocampe, mais participe également au contrôle de la prise alimentaire et du métabolisme périphérique, grâce à des modulations du fonctionnement de l'hypothalamus.

L'analyse de l'activité d'Akt au niveau hypothalamique, suite à une injection icv d'insuline, révèle, tout comme au niveau de l'hippocampe une activation moins importante chez les KO Tau par rapport à leurs contrôles. Ainsi, **l'absence de protéine Tau au niveau hypothalamique conduit également à une diminution de la réponse à l'insuline.** Au niveau hypothalamique, l'insuline active les neurones à POMC du noyau arqué en association avec une inhibition des neurones à AgRP et NPY. En conséquence de cette régulation des différentes populations neuronales du noyau arqué, l'insuline induit l'activation des neurones anorexigènes du noyau paraventriculaire entraînant une diminution de la prise alimentaire (Schwartz et al. 2000). Nos expérimentations métaboliques réalisées montrent que **les animaux KO Tau développent un phénotype métabolique associé à une obésité.** Ils présentent un poids corporel plus important, qui peut être corrélé à une prise alimentaire accrue et/ou à une baisse de leur activité ambulatoire en phase nocturne. Une hyperleptinémie et hyperinsulinémie ainsi qu'une gluco-intolérance périphérique peuvent également être observées. Il est intéressant de remarquer que **les souris THY-Tau22, surexprimant la protéine Tau au niveau neuronal, développe un phénotype métabolique inverse à celui des KO Tau.** L'analyse du profil de la protéine Tau des animaux THY-Tau22 au niveau de l'hypothalamus montre que la protéine Tau est bien surexprimée bien qu'aucune hyperphosphorylation ou pathologie ne soit détectée dans cette région cérébrale. Bien qu'il nous faille encore analyser la réponse à l'insuline de l'hypothalamus des animaux THY-Tau22, suite à une injection icv d'insuline, **cette absence de pathologie Tau dans cette région, associée aux conséquences métaboliques observées, tendent à confirmer que l'insulinosensibilité des animaux THY-Tau22 est bien une conséquence de la**

surexpression de Tau. Une perspective à court terme est également de confirmer nos travaux dans un modèle murin surexprimant la protéine Tau sans développer de pathologie (htau tau+/+).

Ainsi, en résumé de ces travaux, les niveaux d'expression de la protéine Tau semblent contrôler le métabolisme périphérique via une régulation de la sensibilité hypothalamique à l'insuline.

Comme signalé ci-dessus, les modifications du poids corporel des 2 lignées murines étudiées sont corrélées à une modification de leur prise alimentaire mais aussi de leur activité ambulatoire. **L'insulinorésistance ou l'insulinosensibilité respectives des animaux KO Tau et THY-Tau22, peuvent expliquer les modifications observées sur la prise alimentaire.** En effet, la diminution de l'activation de l'hypothalamus par l'insuline des animaux KO Tau pourrait entraîner une diminution de l'activation des noyaux anorexigènes au profit des noyaux orexigènes, induisant en conséquence une augmentation de la prise alimentaire. Le profil métabolique de nos animaux KO Tau est d'ailleurs similaire à celui des animaux KO pour le récepteur à l'insuline au niveau central montrant bien qu'une altération de la signalisation centrale à l'insuline peut induire des troubles métaboliques périphériques (Brüning et al. 2000). Grillo et ses collaborateurs précisent, par l'utilisation du modèle d'inhibition des récepteurs à l'insuline au niveau hypothalamique, que l'action de l'insuline au niveau de cette structure cérébrale est responsable de la régulation métabolique, et que cette absence de récepteur participe à la survenue d'une obésité (Grillo et al. 2007). Dans le but de définir le mécanisme impliqué dans les conséquences métaboliques induites par l'insulinorésistance, Konner et ses collaborateurs ont réalisé des modèles murins KO pour le récepteur à l'insuline spécifiquement dans les neurones à POMC ou à AgRP du noyau arqué de l'hypothalamus. Aucun de ces modèles ne développe de phénotype d'obésité supposant la non implication du noyau arqué ou alors une action concomitante des 2 populations neuronales dans l'apparition de l'hyperphagie (Könner et al. 2007). Cependant, d'autres auteurs montrent qu'une diminution de l'expression des récepteurs à l'insuline spécifiquement au niveau des noyaux arqué médian (région des neurones à NPY) et paraventriculaire, induit une hyperphagie confirmant bien la place de l'hypothalamus dans ce phénotype métabolique associé à l'insulinorésistance centrale (Obici et al. 2002). Ainsi, **le phénotype d'hyperphagie**

et de surpoids des animaux KO Tau peut être corrélé à l'insulinorésistance central, notamment hypothalamique sans pour autant savoir quel noyau est réellement impliqué.

Tout comme pour la plasticité synaptique, **la balance PI3K/PTEN est importante pour les actions de l'insuline sur la prise alimentaire.** En effet, l'administration d'un inhibiteur de la PI3K suite à des injections icv d'insuline, abolit l'effet anorexigène de cette hormone (Niswender et al. 2003). Des études métaboliques réalisées sur des modèles murins KO pour la sous unité p110 de la PI3K ou pour PTEN montrent des phénotypes métaboliques inverses, comme observé avec les animaux KO Tau et THY-Tau22 respectivement. En effet, les animaux KO pour la sous unité p110 de la PI3K présentent une augmentation de leur insulinémie, de leur prise alimentaire et de leur masse grasse (Foukas et al. 2006; Al-Qassab et al. 2009; Hill et al. 2009; Xu et al. 2010), tout comme nos animaux KO Tau. A l'inverse, les animaux KO pour PTEN, dans les neurones hypothalamiques exprimant les récepteurs à la leptine bien que ne présentant pas de diminution de la prise alimentaire, ont une diminution de leur poids corporel, une augmentation de la dépense énergétique et de leur sensibilité à l'insuline (Plum et al. 2007), comme nos animaux THY-Tau22. De même, l'inhibition de PTEN au niveau de l'hypothalamus médio-basal présente les mêmes caractéristiques métaboliques alors que son activation induit une obésité (Sumita et al. 2014). Cependant, de manière très surprenante, les animaux KO pour PTEN au niveau des neurones à POMC présentent un phénotype inverse qui pourrait s'expliquer par une régulation différentes de la prise alimentaire par PTEN dans ce noyau (Plum et al. 2006). De manière intéressante, et de façon corrélée à nos résultats, l'inhibition de PTEN, chez les souris THY-Tau22 peut être corrélée au phénotype des animaux KO pour PTEN alors que l'absence de cette régulation de PTEN par Tau, chez les souris KO Tau entraîne un phénotype identique à celui des animaux KO pour la PI3K. **Ces travaux confirment bien notre hypothèse que les modifications de l'activité de PTEN dans nos modèles, sont bien en cause dans des perturbations métaboliques observées.**

Concernant nos résultats sur l'activité ambulatoire, la question est de savoir si la modification de la sensibilité hypothalamique à l'insuline peut être responsable des modifications de l'activité ambulatoire de nos lignées d'animaux. Hennige et ses collaborateurs montrent qu'un modèle animal d'obésité développe une insulinorésistance centrale accompagnée d'une diminution de l'activité locomotrice que ce soit en phase jour ou

nuit (Hennige et al. 2009). De plus, Sartorius montre que l'injection icv d'insuline induit chez l'animal une augmentation de l'activité locomotrice, et que l'hyperinsulinémie présente chez des humains obèses peut être corrélée à une diminution de la volonté à se déplacer (Sartorius et al. 2012). Ainsi, bien que les mécanismes impliquant l'insuline dans l'activité ambulatoire ne sont pas connus, à la vue des données bibliographiques, **l'hyperactivité des animaux THY-Tau22, déjà publié et confirmé dans ces travaux** (Van der Jeugd et al. 2013), **pourrait s'expliquer par l'insulinosensibilité centrale de ces animaux, et inversement pour les animaux KO Tau.**

	rs1052553 A allele (H1 haplotype) vs G allele (H2 haplotype)			rs242557 A allele (H1c haplotype) vs G allele			Reference
	Beta	SE	p	Beta	SE	p	
Waist (men)	0.0139	0.0092	0.1305	0.0125	0.0086	0.1445	Randall et al. PLoS Genet 2013
Waist (women)	-0.03	0.0087	0.0005723	-0.0079	0.008	0.3214	Randall et al. PLoS Genet 2013
Waist adj. for BMI (men)	0.0102	0.005741	0.07563	0.012	0.005324	0.02419	Randall et al. PLoS Genet 2013
Waist adj. for BMI (women)	-0.0167	0.005629	0.003011	-0.0077	0.005108	0.1317	Randall et al. PLoS Genet 2013
Fasting glucose	3.7e-03	4.6e-03	0.4193	-1.9e-03	4.3e-03	0.6673	Dupuis et al. Nat Genet 2010.
Fasting insulin (ln)	-1.3e-03	4.9e-03	0.7871	-2.2e-03	4.4e-03	0.6111	Dupuis et al. Nat Genet 2010.
Fasting proinsulin (ln)	2.7e-02	8.2e-03	0.001079	4.5e-03	8.2e-03	0.5874	Strawbridge et al. Diabetes 2011.
Hb1Ac	-0.0045	0.0042	0.276	-0.0037	0.004	0.355	Soranzo et al. Diabetes 2010
2hr Glucose (after OGTT) adj. for BMI	9.6e-02	2.4e-02	0.00005865	4.7e-02	2.1e-02	0.02247	Saxena et al. Nat Genet 2010
HOMA-B (ln)	-4.3e-03	4.4e-03	0.3275	8.0e-04	3.7e-03	0.8203	Dupuis et al. Nat Genet 2010.
HOMA-IR (ln)	0.0e+00	5.1e-03	0.9975	-2.2e-03	4.6e-03	0.6342	Dupuis et al. Nat Genet 2010.
Fasting glucose main effect	6.3e-03	3.9e-03	0.102	1.2e-03	3.5e-03	0.7291	Manning et al. Nat Genet 2012
Fasting glucose main effect adj. for BMI	5.3e-03	4.0e-03	0.1907	-3.0e-04	3.5e-03	0.9237	Manning et al. Nat Genet 2012
Fasting insulin (ln) main effect	3.4e-03	4.2e-03	0.4075	-3.4e-03	3.5e-03	0.3316	Manning et al. Nat Genet 2012
Fasting insulin (ln) main effect adj. for BMI	4.2e-03	3.5e-03	0.2345	-4.8e-03	2.9e-03	0.0949	Manning et al. Nat Genet 2012
Insulin secretion ISI	4.6e-02	2.8e-02	0.101808	1.3e-02	2.4e-02	0.585036	Prokopenko I. Plos Genet 2014
Insulin secretion Ins30	-6.4e-02	3.0e-02	0.030021	-4.2e-02	2.5e-02	0.084985	Prokopenko I. Plos Genet 2014
Insulin secretion Ins30 adj. for BMI	-6.3e-02	3.0e-02	0.034931	-5.2e-02	2.5e-02	0.034918	Prokopenko I. Plos Genet 2014
Insulin secretion Incr30	-3.1e-02	3.0e-02	0.293875	-2.6e-02	2.5e-02	0.281305	Prokopenko I. Plos Genet 2014
Insulin secretion DI	-2.5e-02	2.6e-02	0.334608	-5.3e-02	2.3e-02	0.021281	Prokopenko I. Plos Genet 2014
Insulin secretion CIR	-6.4e-02	2.6e-02	0.014381	-5.2e-02	2.3e-02	0.024012	Prokopenko I. Plos Genet 2014
Insulin secretion CIR ISI	-4.4e-02	2.8e-02	0.120965	-6.1e-02	2.4e-02	0.010964	Prokopenko I. Plos Genet 2014
Insulin secretion AUCins	-4.9e-02	3.0e-02	0.108376	-3.0e-02	2.5e-02	0.221673	Prokopenko I. Plos Genet 2014
Insulin secretion AUCins AUCgluc	-5.6e-02	3.1e-02	0.069347	-5.0e-02	2.5e-02	0.047197	Prokopenko I. Plos Genet 2014

Figure 68 : Corrélation entre la présence de marqueurs métaboliques et les haplotypes H1 du gène MAPT

En rouge sont signaler les corrélations significatives entre la présence de marqueurs physiologique ou biologique en lien avec le développement d'un syndrome métabolique et la présence de l'haplotype H1 ou H1c par rapport à l'haplotype H2.

Pour finir ce travail, une étude réalisée en collaboration sur une cohorte d'individus (cohorte MAGIC et GIANT) montre que les haplotypes H1 et H1c de Tau seraient associés à certaines variations physiologiques et biologiques en lien avec le diabète ou le syndrome métabolique par rapport à l'haplotype H2 (Figure 68). Il est important de savoir qu'au niveau du gène MAPT, codant pour la protéine Tau, les haplotypes H1 et H2 correspondent à une petite variation génétique qui se traduit par une inversion de quelques paires de bases au niveau de la région du chromosome 17 codant entre autre pour le gène MAPT (Caillet-Boudin

et al. 2015). Il est clairement établi dans la littérature qu'une plus grande fréquence de l'haplotype H1, par rapport à l'haplotype H2, est associée à un plus grand risque de développer certaines pathologies neurodégénératives, en particulier la maladie de Parkinson ou Alzheimer (Zabetian et al. 2007; Di Maria et al. 2010; Allen et al. 2014). Certains sous-haplotypes H1 présentent même un risque encore plus important que les autres sous-haplotypes de la famille de l'haplotype H1, notamment, le sous-haplotype H1c (Myers et al. 2005). Ainsi, **nos résultats montrent une association entre les haplotypes de Tau et les traits métaboliques périphériques, en lien avec nos observations *in vivo*.**

En conclusion, ce travail nous a permis de mettre en avant un nouveau rôle pour la protéine Tau, un rôle de modulateur de la sensibilité centrale à l'insuline. Nous avons pu montrer que non seulement la surexpression de Tau au niveau central conduit à une augmentation de la sensibilité à l'insuline et que celle-ci serait due à une diminution de l'activité de PTEN, une phospholipase inhibitrice de la voie de signalisation à l'insuline. La perte de cette fonction de Tau, dans un modèle murin ou en condition pathologique comme dans la maladie d'Alzheimer, entrainerait donc le développement d'une insulinorésistance centrale qui pourrait être la cause, ou tout du moins participer aux altérations synaptiques et mnésiques observées dans la MA, mais également aux lésions Tau et amyloïdes. Par ailleurs, nos données montrent également que la régulation centrale de la sensibilité à l'insuline par la protéine Tau peut être responsable de la survenue de troubles métaboliques périphériques.

CONCLUSION GENERALE

Comme nous avons pu le voir dans les parties introductives de ce manuscrit, la maladie d'Alzheimer est caractérisée non seulement par la présence des lésions histopathologiques, que sont les plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire, mais aussi par des déterminants annexes, tels que la neuroinflammation et l'insulinorésistance centrale. Il est à ce jour clairement établi que les lésions histopathologiques de la MA participent activement aux déficits synaptiques en cause des altérations mnésiques observées dans cette maladie neurodégénérative. Cependant, la neuroinflammation et l'insulinorésistance sont également impliquées dans ces processus.

L'implication de la neuroinflammation dans le fonctionnement synaptique est très variable. En effet, à des taux faibles, les médiateurs inflammatoires tels que l'IL1 β , le TNF α ou l'IL6 participent activement et sont bénéfiques vis-à-vis de la plasticité synaptique hippocampique. Cependant, une élévation de leurs concentrations au niveau cérébral, dans des conditions pathologiques, induit rapidement des effets délétères provoquant des troubles mnésiques (cf introduction-partie1-B-1). Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à une chimiokine, le CCL3, hautement dérégulée dans notre modèle murin THY-Tau22, de pathologie Tau, mais aussi chez les patients atteints de la MA. Nos résultats montrent que cette chimiokine induit des altérations de la transmission synaptique basale et des processus de potentialisation à long terme de façon dépendante des récepteurs CCR5. Ces altérations synaptiques sont corrélées avec une altération de la mémoire spatiale à court terme et de la mémoire conditionnée à long terme. Ainsi la présence pathologie Tau, entraîne une neuroinflammation qui s'accompagne d'une surexpression de marqueurs inflammatoires qui entraînent une altération de la fonction synaptique et mnésique chez l'animal. En d'autres termes, **ces résultats montrent que la protéine Tau en condition pathologique acquiert de nouvelles fonctions, que l'on peut qualifier de fonctions toxiques, vis-à-vis de la régulation de la fonction mnésique, par l'intermédiaire de la neuroinflammation.**

Au sujet de l'insulinorésistance centrale, il est bien ancré dans la littérature que l'insuline a diverses fonctions au niveau central, dont celle d'améliorer la fonction cognitive. L'insulinorésistance observée dans la MA peut donc être une cause à elle seule des altérations synaptiques et mnésiques observées chez ces patients. Les causes de cette insulinorésistance centrale sont peu connues. Quelques études relatent l'implication de la pathologie amyloïde

ou la présence d'un diabète de type II mais aucun travail ne montre l'implication de la pathologie Tau dans ce processus d'insulinorésistance centrale. La deuxième partie de ce travail s'est attachée à définir le rôle de la protéine Tau dans ce processus. Nous avons pu mettre en avant le fait que la surexpression de Tau, *in vitro* et *in vivo*, induit une augmentation de la sensibilité centrale à l'insuline, et que son absence entraîne le développement d'une insulinorésistance. Une étude dans un système acellulaire nous permet d'affirmer que la protéine Tau soluble entraîne une diminution de l'activité de PTEN, une phospholipase inhibitrice de la voie de signalisation à l'insuline. Ainsi, **une nouvelle fonction de régulateur de la sensibilité centrale à l'insuline peut être attribuée à la protéine Tau**. La perte de cette fonction, dans un modèle KO Tau, ou dans la maladie d'Alzheimer, suite à la diminution de la Tau soluble de par son agrégation, induirait une insulinorésistance centrale qui peut être la cause, ou participerait, à la survenue du déclin cognitif observé dans la MA. Par ailleurs, la régulation de la sensibilité à l'insuline par Tau au niveau hypothalamique entrainerait le développement de troubles métaboliques périphériques, caractérisés par une hyperphagie, une augmentation de la prise alimentaire et une gluco-intolérance.

De manière intéressante, cette neuroinflammation et cette insulinorésistance sont en interaction dans la MA. Il est connu que le diabète de type II, et donc l'obésité et l'insulinorésistance induite, sont des facteurs de risque importants pour la MA (Ott et al. 1996). En effet, l'obésité promeut le développement d'altérations cognitives et augmente donc l'incidence de survenue de la MA (Luchsinger et al. 2007; Luchsinger 2008). Différents auteurs montrent que le développement d'une neuroinflammation centrale, caractérisée par une augmentation des médiateurs pro-inflammatoires tels que des cytokines et chimiokines, peut être observé au cours du vieillissement et est aggravé en présence de troubles métaboliques périphériques (obésité, insulinorésistance) (Tucsek et al. 2013; Assar et al. 2015). Bien que les mécanismes par lesquels l'obésité induit une neuroinflammation soient peu connus, des travaux expérimentaux suggèrent donc que ces **processus inflammatoires contribueraient au développement des altérations cognitives induites par l'obésité et les troubles métaboliques périphériques** (Pistell et al. 2010).

A l'inverse, l'inflammation promeut le développement d'une insulinorésistance (Ferreira et al. 2014; De Felice & Ferreira 2014). En effet, le TNF α , par exemple, se trouve

être fortement exprimé au niveau du tissu adipeux de patients obèses et participerait au développement d'une insulino-résistance périphérique par inhibition de l'action du récepteur à l'insuline (Hotamisligil et al. 1995; Kanety et al. 1995; Hotamisligil et al. 1996). Au niveau du système nerveux central, les médiateurs proinflammatoires sont également capables de promouvoir une insulino-résistance par l'intermédiaire de l'activation de kinases telles que JNK et IKK, qui vont phosphoryler l'IRS1 de manière à inhiber l'action de l'insuline sur son récepteur (Hirosumi et al. 2002). Ces mécanismes de régulation de l'efficacité de l'insuline au niveau hypothalamique peuvent conduire à l'apparition de troubles métaboliques (Valdearcos et al. 2015).

En résumé, les lésions histopathologiques de la MA entraînent l'apparition d'une neuroinflammation et d'une insulino-résistance, qui elles-mêmes peuvent aggraver le développement de la pathologie Tau et amyloïde. De plus, l'ensemble de ces déterminants pathologiques de la MA agissent en synergie sur les altérations mnésiques. Ainsi, les interactions mutuelles entre ces différents déterminants de la MA montrent bien la complexité de cette maladie.

En conclusion, nos travaux suggèrent que d'une part, la perte de fonction de Tau, entraînerait une perte de sa fonction physiologique de régulation de la sensibilité centrale à l'insuline et participerait donc à la survenue d'une insulino-résistance centrale, et d'autre part, que l'agrégation de la protéine Tau, entraînerait un gain de fonction toxique de cette protéine via l'induction d'une neuroinflammation, notamment via les chimiokines. Ainsi, nos travaux soulignent le fait que les gains et pertes de fonctions de Tau sont toutes deux capables d'induire des régulations neuronales en lien avec les performances mnésiques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Abbadie, C. et al., 2003. Impaired neuropathic pain responses in mice lacking the chemokine receptor CCR2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(13), pp.7947–7952.
- Abbott, N.J., Rönnbäck, L. & Hansson, E., 2006. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), pp.41–53.
- Abel, T. et al., 1997. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell*, 88(5), pp.615–626.
- Abeliovich, A. et al., 1993. Modified hippocampal long-term potentiation in PKC gamma-mutant mice. *Cell*, 75(7), pp.1253–1262.
- Adamo, M., Raizada, M.K. & LeRoith, D., 1989. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the nervous system. *Molecular neurobiology*, 3(1-2), pp.71–100.
- Ahmadian, G. et al., 2004. Tyrosine phosphorylation of GluR2 is required for insulin-stimulated AMPA receptor endocytosis and LTD. , 23(5), pp.1040–1050.
- Ahmed, T. et al., 2014. Cognition and hippocampal synaptic plasticity in mice with a homozygous tau deletion. *Neurobiology of Aging*, 35(11), pp.2474–2478.
- Air, E.L. et al., 2002. Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 72, pp.423–429.
- Akiyama, H. et al., 1996. Granules in glial cells of patients with Alzheimer’s disease are immunopositive for C-terminal sequences of beta-amyloid protein. *Neuroscience letters*, 206(2-3), pp.169–172.
- Akiyama, H. et al., 2000. *Inflammation and Alzheimer’s disease*,
- Akiyama, T. et al., 1986. Substrate specificities of tyrosine-specific protein kinases toward cytoskeletal proteins in vitro. *The Journal of biological chemistry*, 261(31), pp.14797–14803.
- Albensi, B.C. et al., 2007. Electrical stimulation protocols for hippocampal synaptic plasticity and neuronal hyper-excitability: Are they effective or relevant? *Experimental Neurology*, 204(1), pp.1–13.
- Albensi, B.C. & Mattson, M.P., 2000. Evidence for the involvement of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse (New York, N.Y.)*, 35(2), pp.151–159.
- Al-Khouri, A.M. et al., 2005. Cooperative Phosphorylation of the Tumor Suppressor Phosphatase and Tensin Homologue (PTEN) by Casein Kinases and Glycogen Synthase Kinase 3 β . *Journal of Biological Chemistry*, 280(42), pp.35195–35202.

- Allen, M. et al., 2014. Association of MAPT haplotypes with Alzheimer's disease risk and MAPT brain gene expression levels. *Alzheimer's Research & Therapy*, 6(4), p.39.
- Alonso, A C. et al., 1994. Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(12), pp.5562–5566.
- Al-Qassab, H. et al., 2009. Dominant Role of the p110 β Isoform of PI3K over p110 α in Energy Homeostasis Regulation by POMC and AgRP Neurons. *Cell Metabolism*, 10(5), pp.343–354. Available at:
- Alzheimer, A., 1911. Uber eigenartige Krankheitsfalle des spateren Alters. *Zeitschrift fur die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 4(1), pp.356–385.
- Amaral, D.G. & Witter, M.P., 1995. Hippocampal formation. In G. Paxinos, ed. *The Rat Nervous System*. San Diego, pp. 443–493.
- Anderson, P. et al., 2007. The Hippocampus Book. Anderson P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J 2007 New York: Oxford University Press. , p.2007.
- Andreadis, A., Brown, W.M. & Kosik, K.S., 1992. Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry*, 31(43), pp.10626–10633.
- Anggono, V. & Huganir, R.L., 2012. Regulation of AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, 22, pp.461–469.
- Anstey, K.J., Mack, H. a & Cherbuin, N., 2009. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17(7), pp.542–555.
- Anwyl, R., 2006. Induction and expression mechanisms of postsynaptic NMDA receptor-independent homosynaptic long-term depression. *Progress in Neurobiology*, 78(1), pp.17–37.
- Araque, A., Carmignoto, G. & Haydon, P.G., 2001. Dynamic signaling between astrocytes and neurons. *Annual review of physiology*, 63(7), pp.795–813.
- Arnoux, I. & Audinat, E., 2015. Fractalkine Signaling and Microglia Functions in the Developing Brain. *Cellular immunology*, 80(1), pp.43–56.
- Assar, M. El, Angulo, J. & Rodríguez-Mañas, L., 2015. Diabetes and ageing induced vascular inflammation. *The Journal of Physiology*, p.n/a–n/a. Available at:
- Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M., 1971. The control processes of short-term memory. *Technical Report*, pp.1–43.
- Aubert, A. et al., 1995. Pyrogens specifically disrupt the acquisition of a task involving cognitive processing in the rat. *Brain, behavior, and immunity*, 9(2), pp.129–148.

- Authier, F. et al., 1994. Endosomal proteolysis of insulin by an acidic thiol metalloprotease unrelated to insulin degrading enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 269(4), pp.3010–3016.
- Authier, F., Posner, B.I. & Bergeron, J.J., 1996. Insulin-degrading enzyme. *Clinical and investigative medicine. Médecine clinique et expérimentale*, 19(3), pp.149–60.
- Avital, A. et al., 2003. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus*, 13(7), pp.826–834.

B

- Baddeley, A., 1988. Cognitive psychology and human memory. *Trends in Neurosciences*, 11(4), pp.176–181.
- Baddeley, A., 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(1), pp.417–423.
- Baddeley, A., 2010. Working memory. *Current biology : CB*, 20(4), pp.R136–R140.
- Bagyinszky, E. et al., 2014. The genetics of Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 9, pp.535–551.
- Bailey, C.H., Kandel, E.R. & Harris, K.M., 2015. Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation. , pp.1–30.
- Bajetto, A. et al., 2002. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Frontiers in neuroendocrinology*, 22(3), pp.147–184.
- Balschun, D. et al., 1999. A Specific Role for Group I mGluRs in Hippocampal LTP and Hippocampus-Dependent Spatial Learning. *Learning & Memory*, 6(2), pp.138–152.
- Balschun, D. et al., 2003. Hippocampal interleukin-1 beta gene expression during long-term potentiation decays with age. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 992, pp.1–8.
- Balschun, D. et al., 2004. Interleukin-6: a cytokine to forget. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(14), pp.1788–1790.
- Bancher, C. et al., 1989. Accumulation of abnormally phosphorylated tau precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain research*, 477(1-2), pp.90–99.
- Banisadr, G. et al., 2005. Chemokines and brain functions. *Current drug targets. Inflammation and allergy*, 4(3), pp.387–399.

- Banisadr, G. et al., 2011. The chemokine BRAK/CXCL14 regulates synaptic transmission in the adult mouse dentate gyrus stem cell niche. *Journal of Neurochemistry*, 119(6), pp.1173–1182.
- Banke, T.G. et al., 2000. Control of GluR1 AMPA receptor function by cAMP-dependent protein kinase. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(1), pp.89–102.
- Banks, W. A., 2004. The source of cerebral insulin. *European Journal of Pharmacology*, 490(1-3), pp.5–12. Banks, W. a., Jaspan, J.B., Huang, W., et al., 1997. Transport of insulin across the blood-brain barrier: Saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides*, 18(9), pp.1423–1429.
- Banks, W. A., Jaspan, J.B. & Kastin, A.J., 1997. Selective, physiological transport of insulin across the blood-brain barrier. Novel demonstration by species-specific radioimmunoassays. *Peptides*, 18(8), pp.1257–1262.
- Bannerman, D.M. et al., 2004. Regional dissociations within the hippocampus - Memory and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(3), pp.273–283.
- Bannerman, D.M. et al., 2003. Ventral hippocampal lesions affect anxiety but not spatial learning. *Behavioural Brain Research*, 139(1-2), pp.197–213.
- Barkus, C. et al., 2010. Hippocampal NMDA receptors and anxiety: At the interface between cognition and emotion. *European Journal of Pharmacology*, 626(1), pp.49–56.
- Barrientos, R.M. et al., 2004. BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1?? administration. *Journal of Neuroimmunology*, 155(1-2), pp.119–126.
- Barrientos, R.M., O'Reilly, R.C. & Rudy, J.W., 2002. Memory for context is impaired by a post context exposure injection of interleukin-1 beta into dorsal hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 134(1-2), pp.291–298.
- Bashir, Z.I. et al., 1993. Induction of LTP in the hippocampus needs synaptic activation of glutamate metabotropic receptors. *Nature*, 363(6427), pp.347–350.
- Baskin, D.G. et al., 1986. Quantitative autoradiographic evidence for insulin receptors in the choroid plexus of the rat brain. *Diabetes*, 35(2), pp.246–249.
- Baum, L. et al., 1996. Glycogen synthase kinase 3 alteration in Alzheimer disease is related to neurofibrillary tangle formation. *Molecular and chemical neuropathology / sponsored by the International Society for Neurochemistry and the World Federation of Neurology and research groups on neurochemistry and cerebrospinal fluid*, 29(2-3), pp.253–61.
- Baura, G.D. et al., 1993. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo: A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *Journal of Clinical Investigation*, 92(4), pp.1824–1830.

- Beattie, E.C. et al., 2002. Control of synaptic strength by glial TNF α . *Science (New York, N.Y.)*, 295(5563), pp.2282–2285.
- Belarbi, K. et al., 2011. Beneficial effects of exercise in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-like Tau pathology. *Neurobiology of disease*, 43(2), pp.486–494.
- Bellinger, F.P. et al., 1995. Reduced long-term potentiation in the dentate gyrus of transgenic mice with cerebral overexpression of interleukin-6. *Neuroscience Letters*, 198(2), pp.95–98.
- Bellinger, F.P., Madamba, S. & Siggins, G.R., 1993. Interleukin 1 beta inhibits synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus. *Brain research*, 628(1-2), pp.227–234.
- Bellone, C. & Lüscher, C., 2005. mGluRs induce a long-term depression in the ventral tegmental area that involves a switch of the subunit composition of AMPA receptors. *European Journal of Neuroscience*, 21(5), pp.1280–1288.
- Bellucci, A. et al., 2004. Induction of inflammatory mediators and microglial activation in mice transgenic for mutant human P301S tau protein. *The American journal of pathology*, 165(5), pp.1643–1652.
- Bellucci, A. et al., 2011. Presence of reactive microglia and neuroinflammatory mediators in a case of frontotemporal dementia with P301S mutation. *Neurodegenerative Diseases*, 8(4), pp.221–229.
- Benedict, C. et al., 2011. Intranasal insulin as a therapeutic option in the treatment of cognitive impairments. *Experimental Gerontology*, 46, pp.112–115.
- Benedict, C., 2004. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 29(10), pp.1326–1334.
- Benedict, C. et al., 2007. Intranasal Insulin to Improve Memory Function in Humans. *Neuroendocrinology*, 86(2), pp.136–142.
- Bertollini, C. et al., 2006. Fractalkine/CX3CL1 depresses central synaptic transmission in mouse hippocampal slices. *Neuropharmacology*, 51, pp.816–821.
- Best, P.J., White, A M. & Minai, a, 2001. Spatial processing in the brain: the activity of hippocampal place cells. *Annual review of neuroscience*, 24, pp.459–486.
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A. & Wang, Y., 2008. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 9(3), pp.204–218.
- Bhangoo, S.K. et al., 2007. CXCR4 chemokine receptor signaling mediates pain hypersensitivity in association with antiretroviral toxic neuropathy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(5), pp.581–591.

- Bhaskar, K. et al., 2010. Regulation of Tau Pathology by the Microglial Fractalkine Receptor. *Neuron*, 68(1), pp.19–31.
- Bianchi, M. et al., 1997. Interleukin-6 affects scopolamine-induced amnesia, but not brain amino acid levels in mice. *Neuroreport*, 8(7), pp.1775–1778.
- Biessels, G.J. et al., 1996. Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 45(9), pp.1259–1266.
- Biessels, G.-J. et al., 1998. Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. *Brain Research*, 800(1), pp.125–135.
- Biessels, G.J., Deary, I.J. & Ryan, C.M., 2008. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *The Lancet Neurology*, 7(2), pp.184–190.
- Billard, J.M., 2006. Ageing, hippocampal synaptic activity and magnesium. *Magnesium research : official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium*, 19(3), pp.199–215.
- Bjugstad, K.B. et al., 1998. Preventive actions of a synthetic antioxidant in a novel animal model of AIDS dementia. *Brain Research*, 795(1-2), pp.349–357.
- Blennow, K., de Leon, M.J. & Zetterberg, H., 2006. Alzheimer's disease. *Lancet*, 368(9533), pp.387–403.
- Bliss, T. V & Collingridge, G.L., 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), pp.31–39.
- Bliss, T.V.P. & Collingridge, G.L., 2013. Expression of NMDA receptor-dependent LTP in the hippocampus: bridging the divide. *Molecular brain*, 6, p.5.
- Bliss, T.V.P. & Lomo, T., 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of physiology*, 232(2), pp.331–356.
- Blum-Degen, D. et al., 1995. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neuroscience letters*, 202(1-2), pp.17–20..
- Boddeke, E.W.G.M., 2001. Involvement of chemokines in pain. *European Journal of Pharmacology*, 429(1-3), pp.115–119.
- Boehm, J. et al., 2006. Synaptic Incorporation of AMPA Receptors during LTP Is Controlled by a PKC Phosphorylation Site on GluR1. *Neuron*, 51(2), pp.213–225.
- Bolshakov, V.Y. et al., 2000. Dual MAP kinase pathways mediate opposing forms of long-term plasticity at CA3-CA1 synapses. *Nature neuroscience*, 3(11), pp.1107–1112.

- Bolshakov, V.Y. & Siegelbaum, S. a., 1995. Hippocampal long-term depression: Arachidonic acid as a potential retrograde messenger. *Neuropharmacology*, 34(11), pp.1581–1587.
- Bomfim, T.R. et al., 2012. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), pp.1339–1353.
- Bortolotto, Z. a & Collingridge, G.L., 1993. Characterisation of LTP induced by the activation of glutamate metabotropic receptors in area CA1 of the hippocampus. *Neuropharmacology*, 32(1), pp.1–9.
- Braak, E., Braak, H. & Mandelkow, E.M., 1994. A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. *Acta Neuropathologica*, 87(6), pp.554–567.
- Braak, H. et al., 2011. Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70(11), pp.960–969.
- Braak, H. & Braak, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), pp.239–259.
- Braak, H. & Del Tredici, K., 2004. Alzheimer's disease: Intraneuronal alterations precede insoluble amyloid-?? formation. *Neurobiology of Aging*, 25(6), pp.713–718.
- Braida, D. et al., 2004. Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice. *Behavioural Brain Research*, 153(2), pp.423–429.
- Bramblett, G.T. et al., 1993. Abnormal tau phosphorylation at Ser396 in Alzheimer's disease recapitulates development and contributes to reduced microtubule binding. *Neuron*, 10(6), pp.1089–1099.
- Bramham, C.R., 2008. Local protein synthesis, actin dynamics, and LTP consolidation. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(5), pp.524–531.
- Brandt, R., Léger, J. & Lee, G., 1995. Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *Journal of Cell Biology*, 131(5), pp.1327–1340.
- Brennan, F.X., Beck, K.D. & Servatius, R.J., 2004. Proinflammatory cytokines differentially affect leverpress avoidance acquisition in rats. *Behavioural Brain Research*, 153(2), pp.351–355.
- Brief, D.J. & Davis, J.D., 1984. Reduction of food intake and body weight by chronic intraventricular insulin infusion. *Brain research bulletin*, 12, pp.571–575.
- Brion, J., Couck, A.M. & Dumnd, F., 1985. Neurofibrillary tangles of Alzheimer ' s disease : An immunohistochemical study Neurofibrillary tangles of Alzheimer ' s disease : an immunohistochemical studv. *J. Submicrosc. Cytol.*, (September).

- Brouillette, J. et al., 2012. Neurotoxicity and Memory Deficits Induced by Soluble Low-Molecular-Weight Amyloid-1-42 Oligomers Are Revealed In Vivo by Using a Novel Animal Model. *Journal of Neuroscience*, 32(23), pp.7852–7861.
- Brown, L.M. et al., 2006. Intraventricular insulin and leptin reduce food intake and body weight in C57BL/6J mice. *Physiology and Behavior*, 89, pp.687–691.
- Brüning, J.C. et al., 2000. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science (New York, N.Y.)*, 289(2000), pp.2122–2125.
- Brynskikh, A. et al., 2008. Adaptive immunity affects learning behavior in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(6), pp.861–869.
- Bu, G., 2009. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(5), pp.333–344.
- Buée, L. et al., 2000. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders¹¹These authors contributed equally to this work. *Brain Research Reviews*, 33(1), pp.95–130.
- Burdick, D. et al., 1997. Preferential adsorption, internalization and resistance to degradation of the major isoform of the Alzheimer's amyloid peptide, A β 1-42, in differentiated PC12 cells. *Brain Research*, 746(1-2), pp.275–284.
- Burks, D.J. et al., 2000. IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature*, 407(6802), pp.377–82.
- Burnouf, S. et al., 2013. NMDA receptor dysfunction contributes to impaired brain-derived neurotrophic factor-induced facilitation of hippocampal synaptic transmission in a Tau transgenic model. *Aging Cell*, 12(September 2012), pp.11–23.
- Butner, K. a. & Kirschner, M.W., 1991. Tau protein binds to microtubules through a flexible array of distributed weak sites. *Journal of Cell Biology*, 115(3 I), pp.717–730.

C

- Caillet-Boudin, M.-L. et al., 2015. Regulation of human MAPT gene expression. *Molecular Neurodegeneration*, 10(1), p.28.
- Callahan, L.M. & Coleman, P.D., 1995. Neurons bearing neurofibrillary tangles are responsible for selected synaptic deficits in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 16(3), pp.311–314.
- Callewaere, C. et al., 2007. Chemokines and chemokine receptors in the brain: Implication in neuroendocrine regulation. *Journal of Molecular Endocrinology*, 38, pp.355–363.

- Cameron, B. & Landreth, G.E., 2010. Inflammation, microglia, and alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 37(3), pp.503–509.
- Cao, D. et al., 2007. Intake of Sucrose-sweetened Water Induces Insulin Resistance and Exacerbates Memory Deficits and Amyloidosis in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer Disease. *Journal of Biological Chemistry*, 282(50), pp.36275–36282.
- Carpentier, J.L., 1994. Insulin receptor internalization: molecular mechanisms and physiopathological implications. *Diabetologia*, 37 Suppl 2, pp.S117–24.
- Carroll, R.C. et al., 2001. Role of AMPA receptor endocytosis in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 2(5), pp.315–324.
- Cartier, L. et al., 2005. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain research. Brain research reviews*, 48, pp.16–42.
- Catalano, M. et al., 2008. Chemokine CXCL8 modulates GluR1 phosphorylation. *Journal of Neuroimmunology*, 198, pp.75–81.
- Chapman, P.F. et al., 1999. Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nature neuroscience*, 2(3), pp.271–276.
- Chartier-Harlin, M.C. et al., 1991. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*, 353(6347), pp.844–846.
- Chen, Y. et al., 2014. Intracerebroventricular streptozotocin exacerbates Alzheimer-like changes of 3xTg-AD mice. *Molecular neurobiology*, 49(1), pp.547–62.
- Chiu, S.L., Chen, C.M. & Cline, H.T., 2008. Insulin Receptor Signaling Regulates Synapse Number, Dendritic Plasticity, and Circuit Function In Vivo. *Neuron*, 58, pp.708–719.
- Chong, S.A. et al., 2011. Synaptic dysfunction in hippocampus of transgenic mouse models of Alzheimer's disease: A multi-electrode array study. *Neurobiology of Disease*, 44(3), pp.284–291.
- Christie, J.M., Wenthold, R.J. & Monaghan, D.T., 1999. Insulin causes a transient tyrosine phosphorylation of NR2A and NR2B NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, 72(4), pp.1523–1528.
- Chung, H.J. et al., 2000. Phosphorylation of the AMPA receptor subunit GluR2 differentially regulates its interaction with PDZ domain-containing proteins. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(19), pp.7258–7267.
- Citri, A. & Malenka, R.C., 2008. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(1), pp.18–41.

- Clarke, J.R. et al., 2015. Alzheimer-associated A β oligomers impact the central nervous system to induce peripheral metabolic deregulation. , 7(2), pp.190–210.
- Cleveland, D.W., Hwo, S.Y. & Kirschner, M.W., 1977. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *Journal of molecular biology*, 116(2), pp.207–225.
- Cohen, N.J. & Squire, L.R., 1980. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science (New York, N.Y.)*, 210(4466), pp.207–210.
- Collingridge, G.L. et al., 2010. Long-term depression in the CNS. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(7), pp.459–473.
- Collingridge, G.L., Isaac, J.T.R. & Wang, Y.T., 2004. Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(12), pp.952–962.
- Coogan, A N., O’Neill, L. a & O’Connor, J.J., 1999. The P38 mitogen-activated protein kinase inhibitor SB203580 antagonizes the inhibitory effects of interleukin-1beta on long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. *Neuroscience*, 93(1), pp.57–69.
- Cook, D.G. et al., 2003. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer’s disease is associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele. *The American journal of pathology*, 162(1), pp.313–319.
- Craft, S. et al., 1998. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer’s disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology*, 50(1), pp.164–168.
- Craft, S. et al., 2012. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Archives of neurology*, 69(1), pp.29–38.
- Crimins, J.L. et al., 2013. The intersection of amyloid beta and tau in glutamatergic synaptic dysfunction and collapse in Alzheimer’s disease. *Ageing Research Reviews*, 12(3), pp.757–763.
- Cudaback, E. et al., 2015. *APOE* genotype-dependent modulation of astrocyte chemokine CCL3 production. *Glia*, 63(1), pp.51–65.

D

- Davidkova, G. & Carroll, R.C., 2007. Characterization of the role of microtubule-associated protein 1B in metabotropic glutamate receptor-mediated endocytosis of AMPA receptors in hippocampus. *The Journal of neuroscience*, 27(48), pp.13273–13278.

- Davis, S. et al., 2000. The MAPK/ERK cascade targets both Elk-1 and cAMP response element-binding protein to control long-term potentiation-dependent gene expression in the dentate gyrus in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(12), pp.4563–4572.
- Decker, H. et al., 2010. Amyloid-beta peptide oligomers disrupt axonal transport through an NMDA receptor-dependent mechanism that is mediated by glycogen synthase kinase 3beta in primary cultured hippocampal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(27), pp.9166–9171.
- Delacourte, A et al., 2002. Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 59(3), pp.398–407.
- Delacourte, A et al., 1999. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(6), pp.1158–1165.
- Deng, Y. et al., 2009. Dysregulation of Insulin Signaling, Glucose Transporters, O-GlcNAcylation, and Phosphorylation of Tau and Neurofilaments in the Brain. *The American Journal of Pathology*, 175(5), pp.2089–2098.
- Derkach, V. A et al., 2007. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(2), pp.101–113.
- Derkach, V., Barria, A & Soderling, T.R., 1999. Ca²⁺/calmodulin-kinase II enhances channel conductance of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate type glutamate receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(6), pp.3269–3274.
- Devanand, D.P. et al., 1996. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Archives of general psychiatry*, 53(2), pp.175–182.
- Dixit, R. et al., 2008. Differential Regulation of Dynein and Kinesin Motor Proteins by Tau. *Science*, 319(5866), pp.1086–1089.
- Drachman, D. A., 2006. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology*, 67(8), pp.1340–1352.
- Drechsel, D.N. et al., 1992. Modulation of the dynamic instability of tubulin assembly by the microtubule-associated protein tau. *Molecular biology of the cell*, 3(10), pp.1141–1154.
- Duan, R.S. et al., 2008. Decreased fractalkine and increased IP-10 expression in aged brain of APP^{swe} transgenic mice. *Neurochemical Research*, 33(6), pp.1085–1089.
- Duarte, A.I., Moreira, P.I. & Oliveira, C.R., 2012. Insulin in central nervous system: More than just a peripheral hormone. *Journal of Aging Research*, 2012.
- Duffy, K.R. & Pardridge, W.M., 1987. Blood-brain barrier transcytosis of insulin in developing rabbits. *Brain research*, 420(1), pp.32–38.

Dumont, M. et al., 2011. Behavioral deficit, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction precede tau pathology in P301S transgenic mice. *The FASEB Journal*, 25(11), pp.4063–4072.

Duyckaerts, C. et al., 1997. Modeling the relation between neurofibrillary tangles and intellectual status. *Neurobiology of Aging*, 18(3), pp.267–273.

E

Eckermann, K. et al., 2007. The β -propensity of tau determines aggregation and synaptic loss in inducible mouse models of tauopathy. *Journal of Biological Chemistry*, 282(43), pp.31755–31765.

Engert, F. & Bonhoeffer, T., 1999. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature*, 399(6731), pp.66–70.

Esteban, J. A et al., 2003. PKA phosphorylation of AMPA receptor subunits controls synaptic trafficking underlying plasticity. *Nature neuroscience*, 6(2), pp.136–143.

F

Fang, F. et al., 2010. RAGE-dependent signaling in microglia contributes to neuroinflammation, Abeta accumulation, and impaired learning/memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 24(4), pp.1043–1055.

Farris, W. et al., 2003. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(7), pp.4162–7.

De Felice, F.G. et al., 2009. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6), pp.1971–6.

De Felice, F.G. & Ferreira, S.T., 2014. Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators Connecting Type 2 Diabetes to Alzheimer Disease. *Diabetes*, 63(7), pp.2262–2272.

Fernandez, A.M. & Torres-Alemán, I., 2012. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(4), pp.225–239..

- Ferraguti, F., Crepaldi, L. & Nicoletti, F., 2008. Metabotropic glutamate 1 receptor: current concepts and perspectives. *Pharmacological reviews*, 60(4), pp.536–581.
- Ferreira, S.T. et al., 2014. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), pp.S76–S83.
- Fields, R.D. et al., 2013. Glial Biology in Learning and Cognition. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, p.1073858413504465.
- Fioravante, D. & Regehr, W.G., 2011. Short-term forms of presynaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(2), pp.269–274.
- Fiore, M. et al., 1996. Neurobehavioral alterations in developing transgenic mice expressing TNF-alpha in the brain. *Brain, behavior, and immunity*, 10(2), pp.126–138.
- Fisher, Y. et al., 2010. T cells specifically targeted to amyloid plaques enhance plaque clearance in a mouse model of alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 5(5).
- Flaten, V. et al., 2014. From epidemiology to pathophysiology: what about caffeine in Alzheimer's disease? *Biochemical Society transactions*, 42(2), pp.587–92.
- Fleming, J.J. & England, P.M., 2010. AMPA receptors and synaptic plasticity: a chemist's perspective. *Nature chemical biology*, 6(2), pp.89–97.
- Flex, A. et al., 2013. Effect of Proinflammatory Gene Polymorphisms on the Risk of Alzheimer's Disease. *Neuro-degenerative diseases*, pp.1–7.
- Florant, G.L., Singer, L., et al., 1991. Intraventricular insulin reduces food intake and body weight of marmots during the summer feeding period. *Physiology & behavior*, 49(2), pp.335–8.
- Florant, G.L., Richardson, R.D., et al., 1991. Seasonal changes in CSF insulin levels in marmots: insulin may not be a satiety signal for fasting in winter. *The American journal of physiology*, 260(4 Pt 2), pp.R712–6.
- Foster, L. A, Ames, N.K. & Emery, R.S., 1991. Food intake and serum insulin responses to intraventricular infusions of insulin and IGF-I. *Physiology & behavior*, 50, pp.745–749.
- Foukas, L.C. et al., 2006. Critical role for the p110alpha phosphoinositide-3-OH kinase in growth and metabolic regulation. *Nature*, 441(7091), pp.366–370.
- Frackowiak, J. et al., 1992. Ultrastructure of the microglia that phagocytose amyloid and the microglia that produce beta-amyloid fibrils. *Acta neuropathologica*, 84(3), pp.225–233.
- Frank, H.J. et al., 1985. Enhanced insulin binding to blood-brain barrier in vivo and to brain microvessels in vitro in newborn rabbits. *Diabetes*, 34(8), pp.728–733.
- Franklin, K.B.J. & Paxinos, G., 2007. *The mouse brain in stereotaxic coordinates, Third edition*,

- Frautschy, S. a et al., 1998. Microglial response to amyloid plaques in APPsw transgenic mice. *The American journal of pathology*, 152(1), pp.307–317.
- Freude, S. et al., 2005. Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo. *Diabetes*, 54(12), pp.3343–8.
- Freychet, P. et al., 1972. Insulin interactions with liver plasma membranes. *The Journal of Biological Chemistry*, 247(12), pp.3953–3961.
- Frölich, L. et al., 1998. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 105(4), p.423.

G

- Galasso, J.M., Harrison, J.K. & Silverstein, F.S., 1998. Excitotoxic Brain Injury Stimulates Expression of the Chemokine Receptor CCR5 in Neonatal Rats. *The American Journal of Pathology*, 153(5), pp.1631–1640.
- Gallagher, S.M. et al., 2004. Extracellular signal-regulated protein kinase activation is required for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression in hippocampal area CA1. *The Journal of neuroscience*, 24(20), pp.4859–4864.
- Gamba, M. & Pralong, F.P., 2006. Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: The role of leptin and insulin. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 254-255, pp.133–139.
- Garcia-Junco-Clemente, P. & Golshani, P., 2014. PTEN: A master regulator of neuronal structure, function, and plasticity. *Communicative and Integrative Biology*, 7, pp.28–31.
- Garwood, C.J. et al., 2010. Anti-inflammatory impact of minocycline in a mouse model of tauopathy. *Frontiers in Psychiatry*, 1(OCT), pp.1–8.
- Ge, Y. et al., 2010. Hippocampal long-term depression is required for the consolidation of spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(38), pp.16697–702.
- Georgescu, M.M., 2010. PTEN Tumor Suppressor Network in PI3K-Akt Pathway Control. *Genes Cancer*, 1(12), pp.1170–1177.
- Geppert, A.M. et al., 2010. CCL3 correlates with the number of mood disturbances and personality changes in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, 176, pp.261–264.

- Gerber, J. et al., 2004. Increased mortality and spatial memory deficits in TNF- α -deficient mice in ceftriaxone-treated experimental pneumococcal meningitis. *Neurobiology of Disease*, 16(1), pp.133–138.
- Ghosh, S. et al., 2013. Sustained interleukin-1 β overexpression exacerbates tau pathology despite reduced amyloid burden in an Alzheimer's mouse model. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(11), pp.5053–64.
- Gladding, C.M., Fitzjohn, S.M. & Molnar, E., 2009. Metabotropic Glutamate Receptor-Mediated Long- Term Depression : Molecular Mechanisms. *Pharmacological reviews*, 61(4), pp.395–412.
- Glass, C.K. et al., 2010. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*, 140(6), pp.918–934..
- Glenner, G.G. & Wong, C.W., 1984. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 120(3), pp.885–890.
- Goate, A. et al., 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311), pp.704–706.
- Goedert, M. & Jakes, R., 1990. Expression of separate isoforms of human tau protein: correlation with the tau pattern in brain and effects on tubulin polymerization. *The EMBO journal*, 9(13), pp.4225–4230.
- Golgi, C., Bentivoglio, M. & Swanson, L.W., 2001. On the fine structure of the pes Hippocampi major (with plates XIII-XXIII). *Brain Research Bulletin*, 54(5), pp.461–483.
- Gonzalez, P. V. et al., 2009. Memory impairment induced by IL-1 β is reversed by α -MSH through central melanocortin-4 receptors. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(6), pp.817–822.
- Goossens, J. et al., 2001. Expression of protein kinase C inhibitor blocks cerebellar long-term depression without affecting Purkinje cell excitability in alert mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(15), pp.5813–5823.
- Goshen, I. et al., 2007. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), pp.1106–1115.
- Goshen, I. et al., 2009. Environmental enrichment restores memory functioning in mice with impaired IL-1 signaling via reinstatement of long-term potentiation and spine size enlargement. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(11), pp.3395–3403.
- Graeber, M.B. & Mehraein, P., 1999. Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249 Suppl , pp.10–13.

- Griffin, R.J. et al., 2005. Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology. *Journal of Neurochemistry*, 93(1), pp.105–117.
- Grillo, C. A et al., 2007. Lentivirus-mediated downregulation of hypothalamic insulin receptor expression. *Physiology & behavior*, 92(4), pp.691–701.
- Grillo, C.A. et al., 2015. Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity. *Diabetes*, pp.1–35.
- Gu, Y., Oyama, F. & Ihara, Y., 1996. Tau is widely expressed in rat tissues. *Journal of neurochemistry*, 67(3), pp.1235–1244.
- Guyon, A. et al., 2009. Long term exposure to the chemokine CCL2 activates the nigrostriatal dopamine system: a novel mechanism for the control of dopamine release. *Neuroscience*, 162(4), pp.1072–1080.
- Guzik-Kornacka, A. et al., 2011. Status epilepticus evokes prolonged increase in the expression of CCL3 and CCL4 mRNA and protein in the rat brain. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 71, pp.193–207.

H

- Halks-miller, M. et al., 2003. CCR1 Is an Early and Specific Marker of Alzheimer ' s Disease. *Annals of Neurology*, pp.638–646.
- Hallschmid, M. et al., 2008. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *International Journal of Obesity*, 32(2), pp.275–282.
- Hamilton, N.B. & Attwell, D., 2010. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nature reviews. Neuroscience*, 11(4), pp.227–38.
- Hardingham, G.E., Fukunaga, Y. & Bading, H., 2002. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nature neuroscience*, 5(5), pp.405–414.
- Harigaya, Y. et al., 1996. Disappearance of actin-binding protein, drebrin, from hippocampal synapses in Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*, 43(1), pp.87–92.
- Harris, K.M., Fiala, J.C. & Ostroff, L., 2003. Structural changes at dendritic spine synapses during long-term potentiation. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 358(1432), pp.745–748.
- Havrankova, J., Roth, J. & Brownstein, M., 1978. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature*, 272(5656), pp.827–829.

- Hebb, D.O., 1949. The Organization of Behaviour. *Organization*, p.62.
- Van Der Heide, L.P. et al., 2005. Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-d-aspartate receptor and phosphatidyl-inositol-3-kinase-dependent manner. *Journal of Neurochemistry*, 94(4), pp.1158–1166.
- Hein, A.M. et al., 2010. Sustained hippocampal IL-1 β overexpression impairs contextual and spatial memory in transgenic mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(2), pp.243–253.
- Heneka, M.T. et al., 2015. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), pp.388–405.
- Henke, K., 2010. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(7), pp.523–532.
- Henneberger, C. et al., 2010. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature*, 463(7278), pp.232–236.
- Hennige, A.M. et al., 2009. Insulin-mediated cortical activity in the slow frequency range is diminished in obese mice and promotes physical inactivity. *Diabetologia*, 52, pp.2416–2424.
- Herzig, M.C., Van Nostrand, W.E. & Jucker, M., 2006. Mechanism of cerebral beta-amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 16(1), pp.40–54.
- Heyser, C.J. et al., 1997. Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(4), pp.1500–1505.
- Hill, J.W. et al., 2009. Phosphatidyl Inositol 3-Kinase Signaling in Hypothalamic Proopiomelanocortin Neurons Contributes to the Regulation of Glucose Homeostasis. *Endocrinology*, 150(11), pp.4874–4882.
- Hirokawa, N., Shiomura, Y. & Okabe, S., 1988. Tau proteins: the molecular structure and mode of binding on microtubules. *Journal of Cell Biology*, 107(4), pp.1449–1459.
- Hirosumi, J. et al., 2002. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 420(6913), pp.333–336.
- Ho, L. et al., 2004. Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Faseb J*, 18(7), pp.902–904.
- Holth, J.K. et al., 2013. Tau loss attenuates neuronal network hyperexcitability in mouse and *Drosophila* genetic models of epilepsy. *Journal of Neuroscience*, 33(4), pp.1651–1659.
- Hoover, B.R. et al., 2010. Tau Mislocalization to Dendritic Spines Mediates Synaptic Dysfunction Independently of Neurodegeneration. *Neuron*, 68(6), pp.1067–1081.

- Hotamisligil, G.S. et al., 1995. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 95(5), pp.2409–2415.
- Hotamisligil, G.S. et al., 1996. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF- α -and Obesity-Induced Insulin Resistance. *Science*, 271(2), p.665.
- Hou, L. & Klann, E., 2004. Activation of the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin signaling pathway is required for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression. *The Journal of neuroscience*, 24(28), pp.6352–6361.
- Hoyer, S., 2002. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 109(7-8), pp.991–1002.
- Hua, Q. & He, R.Q., 2003. Tau could protect DNA double helix structure. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, 1645(2), pp.205–211.
- Huang, C.C. et al., 2003. Insulin induces a novel form of postsynaptic mossy fiber long-term depression in the hippocampus. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 24, pp.831–841.
- Huang, C.-C. & Hsu, K.-S., 2006. Sustained activation of metabotropic glutamate receptor 5 and protein tyrosine phosphatases mediate the expression of (S)-3,5-dihydroxyphenylglycine-induced long-term depression in the hippocampal CA1 region. *Journal of neurochemistry*, 96(1), pp.179–194.
- Huang, C.-C., Lee, C.-C. & Hsu, K.-S., 2004. An investigation into signal transduction mechanisms involved in insulin-induced long-term depression in the CA1 region of the hippocampus. *Journal of neurochemistry*, 89, pp.217–231.
- Huang, V.Y. et al., 1995. A genetic test of the effects of mutations in PKA on mossy fiber LTP and its relation to spatial and contextual learning. *Cell*, 83(7), pp.1211–1222.
- Huber, K.M., Kayser, M.S. & Bear, M.F., 2000. Role for rapid dendritic protein synthesis in hippocampal mGluR-dependent long-term depression. *Science*, 288(5469), pp.1254–1257.
- Huber, K.M., Roder, J.C. & Bear, M.F., 2001. Chemical induction of mGluR5- and protein synthesis--dependent long-term depression in hippocampal area CA1. *Journal of neurophysiology*, 86(1), pp.321–325.
- Huganir, R.L. & Nicoll, R. a., 2013. AMPARs and synaptic plasticity: The last 25 years. *Neuron*, 80(3), pp.704–717.
- Hunsberger, H.C. et al., 2015. P301L tau expression affects glutamate release and clearance in the hippocampal trisynaptic pathway. *Journal of Neurochemistry*, 132(2), pp.169–182.

I

- Ikegaya, Y. et al., 2003. Interleukin-1beta abrogates long-term depression of hippocampal CA1 synaptic transmission. *Synapse (New York, N.Y.)*, 47(1), pp.54–57.
- Ishiguro, K. et al., 1993. Glycogen synthase kinase 3 beta is identical to tau protein kinase I generating several epitopes of paired helical filaments. *FEBS letters*, 325(3), pp.167–172.
- Ishizawa, T. et al., 2003. Co-localization of glycogen synthase kinase-3 with neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in transgenic mice. *The American journal of pathology*, 163(3), pp.1057–67.
- Itagaki, S., McGeer, P.L. & Akiyama, H., 1988. Presence of T-cytotoxic suppressor and leucocyte common antigen positive cells in Alzheimer's disease brain tissue. *Neuroscience letters*, 91(3), pp.259–64.
- Ito, M., 1989. Long-term depression. *Annual review of neuroscience*, 12, pp.85–102.
- Ittner, L.M. et al., 2010. Dendritic function of tau mediates amyloid- β toxicity in alzheimer's disease mouse models. *Cell*, 142, pp.387–397.
- Ivanov, A. et al., 2009. Drebrin A regulates dendritic spine plasticity and synaptic function in mature cultured hippocampal neurons. *Journal of Cell Science*, 122(4), pp.524–534.

J

- Jankowsky, J.L., Derrick, B.E. & Patterson, P.H., 2000. Cytokine responses to LTP induction in the rat hippocampus: a comparison of in vitro and in vivo techniques. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 7(6), pp.400–12.
- Jarrett, J.T., Berger, E.P. & Lansbury, P.T., 1993. The C-terminus of the beta protein is critical in amyloidogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 695(617), pp.144–148.
- Van der Jeugd, A. et al., 2012. Cognitive defects are reversible in inducible mice expressing pro-aggregant full-length human Tau. *Acta Neuropathologica*, 123(6), pp.787–805.
- Van Der Jeugd, A. et al., 2011. Hippocampal tauopathy in tau transgenic mice coincides with impaired hippocampus-dependent learning and memory, and attenuated late-phase long-term depression of synaptic transmission. *Neurobiology of Learning and Memory*, 95(3), pp.296–304.

- Van der Jeugd, A. et al., 2013. Observations in THY-Tau22 mice that resemble behavioral and psychological signs and symptoms of dementia. *Behavioural Brain Research*, 242(1), pp.34–39.
- Jin, J.-J. et al., 2008. Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 5, p.23.
- Johnson, E. A et al., 2011. Increased expression of the chemokines CXCL1 and MIP-1 α by resident brain cells precedes neutrophil infiltration in the brain following prolonged soman-induced status epilepticus in rats. *Journal of neuroinflammation*, 8(1), p.41.
- Jurado, S. et al., 2010. PTEN is recruited to the postsynaptic terminal for NMDA receptor-dependent long-term depression. *The EMBO journal*, 29(16), pp.2827–2840.

K

- Kaiyala, K.J. et al., 2000. Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. *Diabetes*, 49(9), pp.1525–1533.
- Kalkonde, Y. V et al., 2011. The CC chemokine receptor 5 regulates olfactory and social recognition in mice. *NSC*, 197, pp.153–161. Kandel, E.R. et al., 1986. Some principles emerging from the study of short- and long-term memory. *Neuroscience research*, 3(6), pp.498–520.
- Kandel, E.R., 2001. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science (New York, N.Y.)*, 294(5544), pp.1030–1038.
- Kanety, H. et al., 1995. Tumor necrosis factor α -induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). *The Journal of Biological Chemistry*, 270(40), pp.23780–23784.
- Karpova, A., Sanna, P.P. & Behnisch, T., 2006. Involvement of multiple phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathways in the persistence of late-phase long term potentiation expression. *Neuroscience*, 137, pp.833–841.
- Kasuga, M. et al., 1982. Insulin stimulates tyrosine phosphorylation of the insulin receptor in a cell-free system. *Nature*, 298(5875), pp.667–669.
- Kerr, F. et al., 2006. PTEN, a negative regulator of PI3 kinase signalling, alters tau phosphorylation in cells by mechanisms independent of GSK-3. *FEBS Letters*, 580, pp.3121–3128.
- El Khoury, N.B. et al., 2014. Insulin dysfunction and Tau pathology. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(February), pp.1–18.

- Kim, B. et al., 2009. Increased Tau Phosphorylation and Cleavage in Mouse Models of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrinology*, 150(12), pp.5294–5301.
- Kim, C.H. et al., 2001. Interaction of the AMPA receptor subunit GluR2/3 with PDZ domains regulates hippocampal long-term depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), pp.11725–11730.
- Kim, H.H. et al., 2005. Insulin regulation of GnRH gene expression through MAP kinase signaling pathways. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 242(1-2), pp.42–49.
- Kitazawa, M. et al., 2011. Blocking IL-1 signaling rescues cognition, attenuates tau pathology, and restores neuronal β -catenin pathway function in an Alzheimer's disease model. *Journal of immunology*, 187(12), pp.6539–49.
- Kitazawa, M. et al., 2005. Lipopolysaccharide-induced inflammation exacerbates tau pathology by a cyclin-dependent kinase 5-mediated pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(39), pp.8843–8853.
- Kivipelto, M. et al., 2001. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's Disease in later life: Longitudinal, population based study. *Bmj*, 322(June), pp.1447–1451.
- Kiyota, T. et al., 2009. CCL2 accelerates microglia-mediated A β oligomer formation and progression of neurocognitive dysfunction. *PLoS ONE*, 4(7).
- Kjelstrup, K.B. et al., 2008. Finite scale of spatial representation in the hippocampus. *Science (New York, N.Y.)*, 321(5885), pp.140–143.
- Kjelstrup, K.G. et al., 2002. Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(16), pp.10825–10830.
- Klann, E., Chen, S.J. & Sweatt, J.D., 1991. Persistent protein kinase activation in the maintenance phase of long-term potentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 266(36), pp.24253–24256.
- Knutson, V.P., 1991. Cellular trafficking and processing of the insulin receptor. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 5(8), pp.2130–8.
- Koenigsknecht-Talboo, J. & Landreth, G.E., 2005. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(36), pp.8240–8249.
- Koistinaho, M. et al., 2004. Apolipoprotein E promotes astrocyte colocalization and degradation of deposited amyloid-beta peptides. *Nature medicine*, 10(7), pp.719–726.

- Kolodziej, A. et al., 2008. Tonic activation of CXC chemokine receptor 4 in immature granule cells supports neurogenesis in the adult dentate gyrus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(17), pp.4488–4500.
- Könner, A. C. et al., 2007. Insulin Action in AgRP-Expressing Neurons Is Required for Suppression of Hepatic Glucose Production. *Cell Metabolism*, 5(6), pp.438–449.
- Kopeikina, K., Hyman, B. & Spires-Jones, T., 2012. Soluble forms of tau are toxic in Alzheimer's disease. *Translational Neuroscience*, 3(3), pp.223–233.
- Kopeikina, K.J. et al., 2013. Synaptic alterations in the rTg4510 mouse model of tauopathy. *Journal of Comparative Neurology*, 521(6), pp.1334–1353.
- Kopke, E. et al., 1993. Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non- paired helical filament pool in Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 268(32), pp.24374–24384.
- Kozora, E. et al., 2001. Inflammatory and hormonal measures predict neuropsychological functioning in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 7(6), pp.745–754.
- Kreis, P. et al., 2013. Phosphorylation of the Actin Binding Protein Drebrin at S647 Is Regulated by Neuronal Activity and PTEN. *PLoS ONE*, 8(8), pp.1–12.
- Ksiezak-Reding, H., Liu, W.K. & Yen, S.H., 1992. Phosphate analysis and dephosphorylation of modified tau associated with paired helical filaments. *Brain research*, 597(2), pp.209–219.
- Kurochkin, I. V & Goto, S., 1994. Alzheimer's beta-amyloid peptide specifically interacts with and is degraded by insulin degrading enzyme. *FEBS letters*, 345, pp.33–37.

L

- Labrousse, V.F. et al., 2009. Impaired interleukin-1 β and c-Fos expression in the hippocampus is associated with a spatial memory deficit in P2X7 receptor-deficient mice. *PLoS ONE*, 4(6).
- LaFerla, F.M., Green, K.N. & Oddo, S., 2007. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(7), pp.499–509.
- Lajoie, J.M. & Shusta, E. V., 2015. Targeting Receptor-Mediated Transport for Delivery of Biologics Across the Blood-Brain Barrier. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 55(1), pp.613–631.

- Lan, J.Y. et al., 2001. Activation of metabotropic glutamate receptor 1 accelerates NMDA receptor trafficking. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(16), pp.6058–6068.
- Landreth, G.E. & Reed-Geaghan, E.G., 2009. Toll-like receptors in Alzheimer's disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 336(1), pp.137–153.
- Larson, J. et al., 1999. Alterations in synaptic transmission and long-term potentiation in hippocampal slices from young and aged PDAPP mice. *Brain Research*, 840(1-2), pp.23–35.
- LaSarge, C.L. & Danzer, S.C., 2014. Mechanisms regulating neuronal excitability and seizure development following mTOR pathway hyperactivation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 7(March), pp.1–15.
- Laurent, C. et al., 2014. A2A adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of Tauopathy. *Molecular Psychiatry*, (October), pp.1–11.
- Laurent, C. et al., 2011. Inflammatory process in the THY-Tau22 mice model. *Society of neurosciences Abstract*, p.2011.
- Laurin, D., 2001. Physical Activity and Risk of Cognitive Impairment and Dementia in Elderly Persons. *Archives of Neurology*, 58(3), pp.498–504.
- Lauro, C. et al., 2008. Activity of adenosine receptors type 1 Is required for CX3CL1-mediated neuroprotection and neuromodulation in hippocampal neurons. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 180, pp.7590–7596.
- Lax, P. et al., 2002. Chemokine receptor CXCR2 regulates the functional properties of AMPA-type glutamate receptor GluR1 in HEK cells. *Journal of Neuroimmunology*, 129, pp.66–73.
- Leboucher, A. et al., 2013. Detrimental effects of diet-induced obesity on τ pathology are independent of insulin resistance in τ transgenic mice. *Diabetes*, 62(May), pp.1681–8.
- Lechner, H. A., Squire, L.R. & Byrne, J.H., 1999. 100 years of consolidation--remembering Müller and Pilzecker. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 6(2), pp.77–87.
- Lee, C.C. et al., 2009. Insulin rescues amyloid β -induced impairment of hippocampal long-term potentiation. *Neurobiology of Aging*, 30, pp.377–387.
- Lee, C.-C., Huang, C.-C. & Hsu, K.-S., 2011. Insulin promotes dendritic spine and synapse formation by the PI3K/Akt/mTOR and Rac1 signaling pathways. *Neuropharmacology*, 61(4), pp.867–879.
- Lee, D.C. et al., 2010. LPS- induced inflammation exacerbates phospho-tau pathology in rTg4510 mice. *Journal of neuroinflammation*, 7, p.56.
- Lee, G. et al., 1998. Tau interacts with src-family non-receptor tyrosine kinases. *Journal of cell science*, 111 (Pt 2, pp.3167–3177.

- Lee, H.K. et al., 1998. NMDA induces long-term synaptic depression and dephosphorylation of the GluR1 subunit of AMPA receptors in hippocampus. *Neuron*, 21(5), pp.1151–1162.
- Lee, H.K., 2006. Synaptic plasticity and phosphorylation. *Pharmacology and Therapeutics*, 112, pp.810–832.
- Lee, S. et al., 2010. CX3CR1 deficiency alters microglial activation and reduces beta-amyloid deposition in two Alzheimer's disease mouse models. *The American journal of pathology*, 177(5), pp.2549–2562.
- Lee, Y.K. et al., 2009. CCR5 deficiency induces astrocyte activation, A β deposit and impaired memory function. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(3), pp.356–363.
- Leroy, K. et al., 2012. Lack of Tau Proteins Rescues Neuronal Cell Death and Decreases Amyloidogenic Processing of APP in APP/PS1 Mice. *The American Journal of Pathology*, 181(6), pp.1928–1940.
- Li, K. et al., 2008. Association between the macrophage inflammatory protein-1 alpha gene polymorphism and Alzheimer's disease in the Chinese population. *Neuroscience Letters*, 433(2), pp.125–128.
- Li, M. et al., 2009. Amyloid beta interaction with receptor for advanced glycation end products up-regulates brain endothelial CCR5 expression and promotes T cells crossing the blood-brain barrier. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 182(9), pp.5778–5788.
- Li, S. et al., 2011. Soluble A β oligomers inhibit long-term potentiation through a mechanism involving excessive activation of extrasynaptic NR2B-containing NMDA receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(18), pp.6627–6638.
- Li, S. et al., 2009. Soluble Oligomers of Amyloid beta Protein Facilitate Hippocampal Long-Term Depression by Disrupting Neuronal Glutamate Uptake. *Neuron*, 62(6), pp.788–801.
- Li, X.M. et al., 2007. JNK1 contributes to metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression and short-term synaptic plasticity in the mice area hippocampal CA1. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), pp.391–396.
- Li, Y. et al., 2003. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(5), pp.1605–1611.
- Liaoi, Y.F. et al., 2004. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interferon-gamma stimulate gamma-secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein through a JNK-dependent MAPK pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), pp.49523–49532.

- Lieberam, I. et al., 2005. A Cxcl12-Cxcr4 chemokine signaling pathway defines the initial trajectory of mammalian motor axons. *Neuron*, 47(5), pp.667–679.
- Lim, G.P. et al., 2001. Ibuprofen effects on Alzheimer pathology and open field activity in APPsw transgenic mice. *Neurobiology of Aging*, 22(6), pp.983–991.
- Lim, G.P. et al., 2000. Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(15), pp.5709–5714.
- Limatola, C. et al., 2005. Chemokine CX3CL1 protects rat hippocampal neurons against glutamate-mediated excitotoxicity. *Journal of Neuroimmunology*, 166, pp.19–28.
- Lin, D.-T. & Huganir, R.L., 2007. PICK1 and phosphorylation of the glutamate receptor 2 (GluR2) AMPA receptor subunit regulates GluR2 recycling after NMDA receptor-induced internalization. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(50), pp.13903–13908.
- Linden, D.J. & Connor, J. a, 1991. Participation of postsynaptic PKC in cerebellar LTD in culture. *Science*, 254, pp.1656–1659.
- Ling, D.S.F., Benardo, L.S. & Sacktor, T.C., 2006. Protein kinase M ζ enhances excitatory synaptic transmission by increasing the number of active postsynaptic AMPA receptors. *Hippocampus*, 16, pp.443–452.
- Lisman, J., 1989. A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(23), pp.9574–9578.
- Lisman, J., Schulman, H. & Cline, H., 2002. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(3), pp.175–190.
- Lisman, J., Yasuda, R. & Raghavachari, S., 2012. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nature Reviews Neuroscience*, 29(6), pp.997–1003.
- Liu, C. et al., 2014. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(12), pp.8342–55.
- Liu, Y. et al., 2011. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *The Journal of pathology*, 225(1), pp.54–62.
- Loomis, P. a et al., 1990. Identification of nuclear tau isoforms in human neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(21), pp.8422–8426.
- Loscher, C.E., Mills, K.H.G. & Lynch, M. a., 2003. Interleukin-1 receptor antagonist exerts agonist activity in the hippocampus independent of the interleukin-1 type I receptor. *Journal of Neuroimmunology*, 137(1-2), pp.117–124.

- Loureiro, M. et al., 2012. The ventral hippocampus is necessary for expressing a spatial memory. *Brain Structure and Function*, 217(1), pp.93–106.
- Lovinger, D.M. et al., 1987. Protein kinase C inhibitors eliminate hippocampal long-term potentiation. *Brain research*, 436(1), pp.177–183.
- Luchsinger, J. a et al., 2007. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 64(4), pp.570–575.
- Luchsinger, J.A., 2008. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*, 585(1), pp.119–129.
- Lue, L.F. et al., 2001. Inflammatory repertoire of Alzheimer's disease and nondemented elderly microglia in vitro. *Glia*, 35(1), pp.72–79.
- Lüscher, C. & Malenka, R.C., 2012. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4, pp.1–15.
- Lynch, G. et al., 1983. Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature*, 305(5936), pp.719–721.
- Lyons, A. et al., 2009. Fractalkine-induced activation of the phosphatidylinositol-3 kinase pathway attenuates microglial activation in vivo and in vitro. *Journal of Neurochemistry*, 110(5), pp.1547–1556.

M

- Ma, Q.L. et al., 2013. Curcumin suppresses soluble Tau dimers and corrects molecular chaperone, synaptic, and behavioral deficits in aged human Tau transgenic mice. *Journal of Biological Chemistry*, 288(6), pp.4056–4065.
- Madroñal, N., Gruart, A. & Delgado-García, J.M., 2009. Differing presynaptic contributions to LTP and associative learning in behaving mice. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 3(February), p.7.
- Maggi, L. et al., 2009. LTP impairment by fractalkine/CX3CL1 in mouse hippocampus is mediated through the activity of adenosine receptor type 3 (A3R). *Journal of Neuroimmunology*, 215(1-2), pp.36–42.
- Magnan, C. & Ktorza, a., 2005. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC - Endocrinologie*, 2(4), pp.241–264.
- Magnani, E. et al., 2007. Interaction of tau protein with the dynactin complex. *The EMBO journal*, 26(21), pp.4546–4554.

- Malenka, R.C. & Bear, M.F., 2004. LTP and LTD: An embarrassment of riches. *Neuron*, 44(1), pp.5–21.
- Malenka, R.C. & Nicoll, R. a., 1993. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: Multiple forms and mechanisms. *Trends in Neurosciences*, 16(12), pp.521–527.
- Malinow, R., Schulman, H. & Tsien, R.W., 1989. Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science (New York, N.Y.)*, 245(4920), pp.862–866.
- Mammen, A.L. et al., 1997. Phosphorylation of the α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic Acid receptor GluR1 subunit by calcium/calmodulin-dependent kinase II. *Journal of Biological Chemistry*, 272(51), pp.32528–32533.
- Man, H.Y. et al., 2000. Regulation of AMPA receptor-mediated synaptic transmission by clathrin-dependent receptor internalization. *Neuron*, 25, pp.649–662.
- Man, S.M. et al., 2007. Peripheral T cells overexpress MIP-1 α to enhance its transendothelial migration in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 28, pp.485–496.
- Mandelkow, E.M. et al., 2003. Clogging of axons by tau, inhibition of axonal traffic and starvation of synapses. *Neurobiology of Aging*, 24(8), pp.1079–1085.
- Maphis, N. et al., 2015. Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain*, pp.1738–1755.
- Margolis, R.U. & Altszuler, N., 1967. Insulin in the cerebrospinal fluid. *Nature*, 215(5108), pp.1375–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6055448>.
- Di Maria, E. et al., 2010. The H1 haplotype of the tau gene (MAPT) is associated with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 19(3), pp.909–14.
- Martin, S.J., Grimwood, P.D. & Morris, R.G.M., 2000. SYNAPTIC PLASTICITY AND MEMORY: An Evaluation of the Hypothesis. *Annual review of neuroscience*, (Hebb 1949), pp.649–711.
- Massague, J., Pilch, P.F. & Czech, M.P., 1980. Electrophoretic resolution of three major insulin receptor structures with unique subunit stoichiometries. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(12), pp.7137–7141.
- Matsuda, S. et al., 1996. Interleukin-6 prevents ischemia-induced learning disability and neuronal and synaptic loss in gerbils. *Neuroscience Letters*, 204(1-2), pp.109–112.
- Matsuda, S., Mikawa, S. & Hirai, H., 1999. Phosphorylation of serine-880 in GluR2 by protein kinase C prevents its C terminus from binding with glutamate receptor-interacting protein. *Journal of Neurochemistry*, 73(4), pp.1765–1768.
- Matsumoto, Y. et al., 2002. Effects of intrahippocampal CT105, a carboxyl terminal fragment of ??-amyloid precursor protein, alone/with inflammatory cytokines on working memory in rats. *Journal of Neurochemistry*, 82(2), pp.234–239.

- Matsumoto, Y. et al., 2004. Involvement of arachidonic acid cascade in working memory impairment induced by interleukin-1 beta. *Neuropharmacology*, 46(8), pp.1195–1200.
- Mattson, M.P., 1997. Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiological reviews*, 77(4), pp.1081–1132.
- Maung, R. et al., 2014. CCR5 Knockout Prevents Neuronal Injury and Behavioral Impairment Induced in a Transgenic Mouse Model by a CXCR4-Using HIV-1 Glycoprotein 120. *The Journal of Immunology*, 193(4), pp.1895–1910.
- Mayer, M.L., Westbrook, G.L. & Guthrie, P.B., 1984. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature*, 309(5965), pp.261–263.
- Mayeux, R. et al., 1993. The apolipoprotein epsilon 4 allele in patients with Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 34(5), pp.752–754.
- McDermott, J.R. & Gibson, a M., 1997. Degradation of Alzheimer's β -Amyloid Protein by Human and Rat Brain Peptidases: Involvement of Insulin-Degrading Enzyme. *Neurochemical research*, 22(1), pp.49–56.
- McDonald, R.J., Devan, B.D. & Hong, N.S., 2004. Multiple memory systems: The power of interactions. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), pp.333–346.
- McEown, K. & Treit, D., 2009. The role of the dorsal and ventral hippocampus in fear and memory of a shock-probe experience. *Brain Research*, 1251, pp.185–194.
- McGeer, P.L. & McGeer, E.G., 2007. NSAIDs and Alzheimer disease: Epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiology of Aging*, 28(5), pp.639–647.
- McGeer, P.L., Schulzer, M. & McGeer, E.G., 1996. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*, 47(2), pp.425–432.
- McHugh, S.B. et al., 2011. Brain tissue oxygen amperometry in behaving rats demonstrates functional dissociation of dorsal and ventral hippocampus during spatial processing and anxiety. *European Journal of Neuroscience*, 33(2), pp.322–337.
- Mélik-Parsadaniantz, S. & Rostène, W., 2008. Chemokines and neuromodulation. *Journal of Neuroimmunology*, 198, pp.62–68.
- Menetski, J. et al., 2007. Mice overexpressing chemokine ligand 2 (CCL2) in astrocytes display enhanced nociceptive responses. *Neuroscience*, 149(3), pp.706–714.
- Mennicken, F., Chabot, J.-G. & Quirion, R., 2002. Systemic administration of kainic acid in adult rat stimulates expression of the chemokine receptor CCR5 in the forebrain. *Glia*, 37(2), pp.124–138. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/glia.10021>.
- Meucci, O. et al., 1998. Chemokines regulate hippocampal neuronal signaling and gp120 neurotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(24), pp.14500–14505.

- Migues, P.V. et al., 2010. PKMzeta maintains memories by regulating GluR2-dependent AMPA receptor trafficking. *Nature neuroscience*, 13(5), pp.630–634.
- Minano, F.J. & Myers, R.D., 1991. Anorexia and adipisia: Dissociation from fever after MIP-1 injection in ventromedial hypothalamus and preoptic area of rats. *Brain Research Bulletin*, 27(2), pp.273–278.
- Minano, F.J., Sancibrian, M. & Myers, R.D., 1991. Fever induced by macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) in rats: Hypothalamic sites of action. *Brain Research Bulletin*, 27(5), pp.701–706.
- Mitsushima, D. et al., 2011. Contextual learning requires synaptic AMPA receptor delivery in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(30), pp.12503–12508.
- Mizuno, T., 2012. The biphasic role of microglia in Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012.
- Moechars, D. et al., 1999. Early Phenotypic Changes in Transgenic Mice That Overexpress Different Mutants of Amyloid Precursor Protein in Brain. *The Journal of biological chemistry*, 274(10), pp.6483–6492.
- Moore, A.H. et al., 2009. Sustained expression of interleukin-1 β in mouse hippocampus impairs spatial memory. *Neuroscience*, 164(4), pp.1484–1495.
- Morris, M. et al., 2011. The Many Faces of Tau. *Neuron*, 70(3), pp.410–426..
- Moser, E., Moser, M.B. & Andersen, P., 1993. Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 13(9), pp.3916–3925.
- Moser, M.B. et al., 1995. Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(21), pp.9697–9701.
- Moser, M.B. & Moser, E.I., 1998. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*, 8(6), pp.608–619.
- Moult, P.R. et al., 2008. Co-activation of p38 mitogen-activated protein kinase and protein tyrosine phosphatase underlies metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression. *The Journal of physiology*, 586(10), pp.2499–2510.
- Moult, P.R. et al., 2006. Tyrosine phosphatases regulate AMPA receptor trafficking during metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression. *The Journal of neuroscience*, 26(9), pp.2544–2554.
- Mukherjee, S. & Manahan-Vaughan, D., 2013. Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning. *Neuropharmacology*, 66, pp.65–81.

- Mulkey, R.M. et al., 1994. Involvement of a calcineurin/inhibitor-1 phosphatase cascade in hippocampal long-term depression. *Nature*, 369(6480), pp.486–488.
- Mulkey, R.M., Herron, C.E. & Malenka, R.C., 1993. An essential role for protein phosphatases in hippocampal long-term depression. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5124), pp.1051–1055.
- Mulkey, R.M. & Malenka, R.C., 1992. Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*, 9(5), pp.967–975.
- Muller, D., Bittar, P. & Boddeke, H., 1992. Induction of stable long-term potentiation in the presence of the protein kinase C antagonist staurosporine. *Neuroscience letters*, 135(1), pp.18–22.
- Musante, V. et al., 2008. RANTES modulates the release of glutamate in human neocortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(28), pp.12231–12240.
- Myers, A. J. et al., 2005. The H1c haplotype at the MAPT locus is associated with Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 14(16), pp.2399–2404.
- Myers, R.D. et al., 1993. Fever and feeding: differential actions of macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1), MIP-1 alpha and MIP-1 beta on rat hypothalamus. *Neurochemical research*, 18(6), pp.667–673.

N

- Nadel, L., Hoscheidt, S. & Ryan, L.R., 2013. Spatial cognition and the hippocampus: the anterior-posterior axis. *Journal of cognitive neuroscience*, 25(1), pp.22–28..
- Nadler, Y. et al., 2008. Increased expression of the gamma-secretase components presenilin-1 and nicastrin in activated astrocytes and microglia following traumatic brain injury. *Glia*, 56(5), pp.552–567.
- Naie, K. & Manahan-Vaughan, D., 2005. Pharmacological antagonism of metabotropic glutamate receptor 1 regulates long-term potentiation and spatial reference memory in the dentate gyrus of freely moving rats via N-methyl-D-aspartate and metabotropic glutamate receptor-dependent mechanisms. *European Journal of Neuroscience*, 21(2), pp.411–421.
- Naie, K. & Manahan-Vaughan, D., 2004. Regulation by Metabotropic Glutamate Receptor 5 of LTP in the Dentate Gyrus of Freely Moving Rats: Relevance for Learning and Memory Formation. *Cerebral Cortex*, 14(2), pp.189–198.

- Nayak, A et al., 1998. Maintenance of late-phase LTP is accompanied by PKA-dependent increase in AMPA receptor synthesis. *Nature*, 394(6694), pp.680–683.
- Nayeem, N. et al., 2007. Hyperphosphorylation of tau and neurofilaments and activation of CDK5 and ERK1/2 in PTEN-deficient cerebella. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 34(3), pp.400–408..
- Nelson, T.E. et al., 2011. Altered hippocampal synaptic transmission in transgenic mice with astrocyte-targeted enhanced CCL2 expression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25, pp.S106–S119.
- Nelson, T.E. et al., 2012. Altered synaptic transmission in the hippocampus of transgenic mice with enhanced central nervous systems expression of interleukin-6. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(6), pp.959–971.
- Neves, G., Cooke, S.F. & Bliss, T.V.P., 2008. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(1), pp.65–75.
- Neyman, S. & Manahan-Vaughan, D., 2008. Metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) and 5 (mGluR5) regulate late phases of LTP and LTD in the hippocampal CA1 region in vitro. *European Journal of Neuroscience*, 27(6), pp.1345–1352.
- Nicolai, J. et al., 2010. CXCL12 inhibits expression of the NMDA receptor's NR2B subunit through a histone deacetylase-dependent pathway contributing to neuronal survival. *Cell death & disease*, 1, p.e33.
- Nishimura, I., Yang, Y. & Lu, B., 2004. PAR-1 kinase plays an initiator role in a temporally ordered phosphorylation process that confers tau toxicity in *Drosophila*. *Cell*, 116(5), pp.671–682.
- Niswender, K.D. et al., 2003. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: A key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes*, 52(2), pp.227–231.
- Nowak, L. et al., 1984. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307(5950), pp.462–465.

O

- O'Keefe, J., 1979. A review of the hippocampal place cells. *Progress in Neurobiology*, 13(4), pp.419–439.
- O'Keefe, J. & Dostrovsky, J., 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*, 34(1), pp.171–175.

- Obici, S. et al., 2002. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nature neuroscience*, 5(6), pp.566–572.
- Oh, M.C. et al., 2006. Extrasynaptic membrane trafficking regulated by GluR1 serine 845 phosphorylation primes AMPA receptors for long-term potentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 281(2), pp.752–758.
- Oitzl, M.S. et al., 1993. Interleukin-1 beta, but not interleukin-6, impairs spatial navigation learning. *Brain research*, 613(1), pp.160–163.
- Oliet, S.H., Malenka, R.C. & Nicoll, R. a, 1997. Two distinct forms of long-term depression coexist in CA1 hippocampal pyramidal cells. *Neuron*, 18(6), pp.969–982.
- Orlando, R. a et al., 1998. Megalin is an endocytic receptor for insulin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 9(10), pp.1759–66.
- Osten, P. et al., 1996. Protein synthesis-dependent formation of protein kinase Mzeta in long-term potentiation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 16(8), pp.2444–2451.
- Ota, Y., A, Z. & R., H., 2013. The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation.pdf. *Neural plasticity*, 2013, pp.1–11.
- Otmakhova, N. a et al., 2000. Inhibition of the cAMP pathway decreases early long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(12), pp.4446–4451.
- Ott, a. et al., 1996. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia*, 39, pp.1392–1397.

P

- Palmer, C.L. et al., 2005. Hippocalcin functions as a calcium sensor in hippocampal LTD. *Neuron*, 47(4), pp.487–494.
- Pandini, G. et al., 2013. Insulin Has Multiple Antiamyloidogenic Effects on Human Neuronal Cells. *Endocrinology*, 154(1), pp.375–387.
- Paoletti, P. & Neyton, J., 2007. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Current opinion in pharmacology*, 7(1), pp.39–47. Pardridge, W.M. et al., 1995. Human insulin receptor monoclonal antibody undergoes high affinity binding to human brain capillaries in vitro and rapid transcytosis through the blood-brain barrier in vivo in the primate. *Pharmaceutical research*, 12(6), pp.807–816.

- Park, C.R. et al., 2000. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiology and Behavior*, 68(4), pp.509–514.
- Passos, G.F. et al., 2009. Role of the macrophage inflammatory protein-1alpha/CC chemokine receptor 5 signaling pathway in the neuroinflammatory response and cognitive deficits induced by beta-amyloid peptide. *The American journal of pathology*, 175(4), pp.1586–1597.
- Peineau, S. et al., 2007. LTP Inhibits LTD in the Hippocampus via Regulation of GSK3 β . *Neuron*, 53(5), pp.703–717.
- Peineau, S. et al., 2008. The role of GSK-3 in synaptic plasticity. *British journal of pharmacology*, 153 Suppl (August 2007), pp.S428–S437.
- Perea, G. & Araque, A., 2010. GLIA modulates synaptic transmission. *Brain research reviews*, 63(1-2), pp.93–102..
- Pérez, A. et al., 2000. Degradation of soluble amyloid β -peptides 1-40, 1-42, and the Dutch variant 1-40Q by insulin degrading enzyme from Alzheimer disease and control brains. *Neurochemical Research*, 25(2), pp.247–255.
- Perez, J.L. et al., 2001. PICK1 targets activated protein kinase Calpha to AMPA receptor clusters in spines of hippocampal neurons and reduces surface levels of the AMPA-type glutamate receptor subunit 2. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(15), pp.5417–5428.
- Phiel, C.J. et al., 2003. GSK-3alpha regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *Nature*, 423(lane 2), pp.435–439.
- Piccinin, S. et al., 2010. CX3CL1-induced modulation at CA1 synapses reveals multiple mechanisms of EPSC modulation involving adenosine receptor subtypes. *Journal of Neuroimmunology*, 224(1-2), pp.85–92.
- Pikkarainen, M. et al., 1999. Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 403(2), pp.229–260.
- Pistell, P.J. et al., 2010. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *Journal of neuroimmunology*, 219(1-2), pp.25–32.
- De Pittà, M., Brunel, N. & Volterra, A., 2015. Astrocytes: Orchestrating synaptic plasticity? *Neuroscience*.
- Plata-Salamán, C.R., 1991. Insulin in the cerebrospinal fluid. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 15(2), pp.243–258.
- Plata-Salamán, C.R., Oomura, Y. & Shimizu, N., 1986. Dependence of food intake on acute and chronic ventricular administration of insulin. *Physiology & behavior*, 37, pp.717–734.

- Plum, L. et al., 2007. Enhanced leptin-stimulated Pi3k activation in the CNS promotes white adipose tissue transdifferentiation. *Cell metabolism*, 6(6), pp.431–45.
- Plum, L. et al., 2006. Enhanced PIP3 signaling in POMC neurons causes KATP channel activation and leads to diet-sensitive obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 116(7), pp.1886–1901.
- Polydoro, M. et al., 2009. Age-dependent impairment of cognitive and synaptic function in the htau mouse model of tau pathology. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(34), pp.10741–10749.
- Pothuizen, H.H.J. et al., 2004. Dissociation of function between the dorsal and the ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: A within-subject, within-task comparison of reference and working spatial memory. *European Journal of Neuroscience*, 19(3), pp.705–712.
- Poucet, B., Thinus-Blanc, C. & Muller, R.U., 1994. Place cells in the ventral hippocampus of rats. *NeuroReport*, 5(16), pp.2045–2048.
- Pugh, C. et al., 1999. Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation. *Behav Brain Res*, 106, pp.109–118.
- Pujol, F., Kitabgi, P. & Boudin, H., 2005. The chemokine SDF-1 differentially regulates axonal elongation and branching in hippocampal neurons. *Journal of cell science*, 118(Pt 5), pp.1071–1080.

Q

- Qiu, W.Q. et al., 1998. CELL BIOLOGY AND METABOLISM : Insulin-degrading Enzyme Regulates Extracellular Levels of Amyloid β -Protein by Degradation Insulin-degrading Enzyme Regulates Extracellular Levels of Amyloid β -Protein by Degradation *. , 273(49), pp.32730–32738.
- Querfurth, H.W. & Laferla, F.M., 2010. Alzheimer's Disease. , pp.329–344.

R

- Ragozzino, D. et al., 2006. Chemokine fractalkine/CX3CL1 negatively modulates active glutamatergic synapses in rat hippocampal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(41), pp.10488–10498.

- Ramasamy, R., Yan, S.F. & Schmidt, A.M., 2009. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response--the evidence mounts. *Journal of leukocyte biology*, 86(3), pp.505–512.
- Ramon y Cajal, S., 1911. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés, par S. Ramon Cajal, ... Édition française, revue et mise à [...]., p.1911.
- Reagan, L.P., 2007. Insulin signaling effects on memory and mood. *Current Opinion in Pharmacology*, 7(6), pp.633–637.
- Regehr, W.G., 2012. Short-term presynaptic plasticity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(7), pp.1–19.
- Reger, M. et al., 2008. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *Journal of Alzheimer's disease*, 13(3), pp.323–31.
- Reger, M. A. et al., 2006. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: Modulation by APOE genotype. *Neurobiology of Aging*, 27(3), pp.451–458.
- Reger, M.A. et al., 2008. Intranasal insulin improves cognition and modulates -amyloid in early AD. *Neurology*, 70(6), pp.440–448.
- Ren, S.-Q. et al., 2013. PKC λ is critical in AMPA receptor phosphorylation and synaptic incorporation during LTP. *The EMBO journal*, 32(10), pp.1365–80.
- Reynolds, C.H. et al., 2008. Phosphorylation regulates tau interactions with Src homology 3 domains of phosphatidylinositol 3-kinase, phospholipase C γ 1, Grb2, and Src family kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 283(26), pp.18177–18186.
- Ribot Théodule, 1888. Bibliothèque numérique. , (c).
- Rickle, A. et al., 2004. Akt activity in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Neurochemistry*, 15(6), pp.955–959.
- Rickle, A. et al., 2006. PTEN levels in Alzheimer's disease medial temporal cortex. *Neurochemistry International*, 48, pp.114–123.
- Roberson, E.D. et al., 2007. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5825), pp.750–754.
- Roberson, E.D. & Sweatt, J.D., 1996. Transient activation of cyclic AMP-dependent protein kinase during hippocampal long-term potentiation. *The Journal of biological chemistry*, 271(48), pp.30436–30441.
- Roche, K.W. et al., 1996. Characterization of multiple phosphorylation sites on the AMPA receptor GluR1 subunit. *Neuron*, 16(6), pp.1179–1188.

- Roe, A.D. et al., 2011. Lipopolysaccharide-induced tau phosphorylation and kinase activity - modulation, but not mediation, by corticotropin-releasing factor receptors. *European Journal of Neuroscience*, 34(3), pp.448–456.
- Rogers, J. et al., 1988. Expression of immune system-associated antigens by cells of the human central nervous system: Relationship to the pathology of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 9, pp.339–349.
- Rogers, J.T. et al., 2011. CX3CR1 Deficiency Leads to Impairment of Hippocampal Cognitive Function and Synaptic Plasticity. *Journal of Neuroscience*, 31(45), pp.16241–16250.
- Ron-Harel, N. et al., 2008. Age-dependent spatial memory loss can be partially restored by immune activation. *Rejuvenation research*, 11(5), pp.903–913.
- De Roo, M., Klausner, P. & Muller, D., 2008. LTP promotes a selective long-term stabilization and clustering of dendritic spines. *PLoS Biology*, 6(9), pp.1850–1860.
- Ross, F.M. et al., 2003. A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices. *Journal of Neuroimmunology*, 144(1-2), pp.61–67.
- Rossi, D. & Zlotnik, A., 2000. The biology of chemokines and their receptors. *Annual review of immunology*, 18, pp.217–242. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-012-8313-7>.
- Rosso, A., Mossey, J. & Lippa, C.F., 2008. Caffeine: neuroprotective functions in cognition and Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 23(5), pp.417–422.
- Rostène, W., Guyon, A., et al., 2011a. Chemokines and chemokine receptors: New actors in neuroendocrine regulations. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(1), pp.10–24.
- Rostène, W., Guyon, A., et al., 2011b. Chemokines and chemokine receptors: New actors in neuroendocrine regulations. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32, pp.10–24.
- Rostène, W., Dansereau, M.A., et al., 2011. Neurochemokines: A menage a trois providing new insights on the functions of chemokines in the central nervous system. *Journal of Neurochemistry*, 118, pp.680–694.
- Rostene, W. & Buckingham, J.C., 2007. Chemokines as modulators of neuroendocrine functions. *Journal of Molecular Endocrinology*, 38(3-4), pp.351–353.
- Rostène, W., Kitabgi, P. & Parsadaniantz, S.M., 2007. Chemokines: a new class of neuromodulator? *Nature reviews. Neuroscience*, 8(november), pp.895–903.
- Rush, A.M. et al., 2002. Group I metabotropic glutamate receptor (mGluR)-dependent long-term depression mediated via p38 mitogen-activated protein kinase is inhibited by previous high-frequency stimulation and activation of mGluRs and protein kinase C in the rat dentate gyrus in. *The Journal of neuroscience*, 22(14), pp.6121–8..

S

- Sacktor, T.C., 2008. *Chapter 2 PKMzeta, LTP maintenance, and the dynamic molecular biology of memory storage*, Elsevier..
- Salvi, R. et al., 2006. Gonadotropin-Releasing Hormone-Expressing Neurons Immortalized Conditionally Are Activated by Insulin: Implication of the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway. *Endocrinology*, 147(2), pp.816–826.
- Sánchez-Alcañiz, J.A. et al., 2011. Cxcr7 Controls Neuronal Migration by Regulating Chemokine Responsiveness. *Neuron*, 69(1), pp.77–90.
- Sanna, P.P. et al., 2002. Phosphatidylinositol 3-kinase is required for the expression but not for the induction or the maintenance of long-term potentiation in the hippocampal CA1 region. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(9), pp.3359–3365.
- Sartorius, T. et al., 2012. Leptin Affects Insulin Action in Astrocytes and Impairs Insulin-mediated Physical Activity. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 30, pp.238–246.
- Scarmeas, N. et al., 2006. Mediterranean diet, alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*, 63(12), pp.1709–1717.
- Schindowski, K. et al., 2006. Alzheimer's disease-like tau neuropathology leads to memory deficits and loss of functional synapses in a novel mutated tau transgenic mouse without any motor deficits. *The American journal of pathology*, 169(2), pp.599–616.
- Schmechel, D.E. et al., 1993. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(20), pp.9649–9653.
- Schmid, A.W., Lynch, M. a. & Herron, C.E., 2009. The effects of IL-1 receptor antagonist on beta amyloid mediated depression of LTP in the rat CA1 in vivo. *Hippocampus*, 19(7), pp.670–676.
- Schneider, H. et al., 1998. A neuromodulatory role of interleukin-1beta in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(13), pp.7778–7783.
- Schönemeier, B. et al., 2008. Regional and cellular localization of the CXC112/SDF-1 chemokine receptor CXCR7 in the developing and adult rat brain. *The Journal of comparative neurology*, 510(2), pp.207–220.

- Schubert, M. et al., 2003. Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(18), pp.7084–7092.
- Schubert, M. et al., 2004. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(9), pp.3100–5.
- Schwartz, M.W. et al., 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), pp.661–71.
- Schwartz, M.W. et al., 1990. Insulin binding to brain capillaries is reduced in genetically obese, hyperinsulinemic Zucker rats. *Peptides*, 11(3), pp.467–72.
- Scianni, M. et al., 2013. Fractalkine (CX3CL1) enhances hippocampal N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) function via D-serine and adenosine receptor type A2 (A2AR) activity. *Journal of neuroinflammation*, 10(1), p.108.
- Scott, C.W. et al., 1991. Differences in the abilities of human tau isoforms to promote microtubule assembly. *Journal of neuroscience research*, 30(1), pp.154–162.
- Scoville, W.B. & Milner, B., 2000. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 12(1), pp.103–113.
- Segal, M., 2005. Dendritic spines and long-term plasticity. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(4), pp.277–284.
- Selkoe, D.J., 2002. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science (New York, N.Y.)*, 298(5594), pp.789–791.
- Sergeant, N. et al., 2008. Biochemistry of Tau in Alzheimer's disease and related neurooogical disorders. *Expert review of proteomics*, 5(2), pp.207–224.
- Shallice, T. & Warrington, E.K., 1970. Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 22(2), pp.261–273.
- Shankar, G.M. et al., 2007. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(11), pp.2866–2875.
- Shapira-Lichter, I. et al., 2008. Cytokines and cholinergic signals co-modulate surgical stress-induced changes in mood and memory. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(3), pp.388–398.
- Sheng, J.G. et al., 2000. Interleukin-1 promotes expression and phosphorylation of neurofilament and tau proteins in vivo. *Experimental neurology*, 163(2), pp.388–391.

- Sheng, J.G., Mrak, R.E. & Griffin, W.S.T., 1997. Neuritic plaque evolution in Alzheimer's disease is accompanied by transition of activated microglia from primed to enlarged to phagocytic forms. *Acta Neuropathologica*, 94(1), pp.1–5.
- Sheridan, G.K. et al., 2014. CX3CL1 is up-regulated in the rat hippocampus during memory-associated synaptic plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(August), pp.1–15.
- Silva, A. J. et al., 1992. Deficient hippocampal long-term potentiation in a-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*, 257(July), pp.201–206.
- Siman, R. et al., 2000. Presenilin-1 P264L knock-in mutation: differential effects on abeta production, amyloid deposition, and neuronal vulnerability. *The Journal of neuroscience*, 20(23), pp.8717–8726.
- Simpson, J.E. et al., 2010. Astrocyte phenotype in relation to Alzheimer-type pathology in the ageing brain. *Neurobiology of Aging*, 31(4), pp.578–590.
- Sjöberg, M.K. et al., 2006. Tau protein binds to pericentromeric DNA: a putative role for nuclear tau in nucleolar organization. *Journal of cell science*, 119(Pt 10), pp.2025–2034.
- Skeberdis, V. et al., 2001. Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D- aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(6), pp.3561–3566.
- Skeberdis, V. A. et al., 2001. mGluR1-mediated potentiation of NMDA receptors involves a rise in intracellular calcium and activation of protein kinase C. *Neuropharmacology*, 40(7), pp.856–865.
- Skrzydelski, D. et al., 2007. The chemokine stromal cell-derived factor-1/CXCL12 activates the nigrostriatal dopamine system. *Journal of Neurochemistry*, 102(4), pp.1175–1183.
- Snyder, E.M. et al., 2001. Internalization of ionotropic glutamate receptors in response to mGluR activation. *Nature neuroscience*, 4(11), pp.1079–1085.
- Snyder, E.M. et al., 2005. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nature neuroscience*, 8(8), pp.1051–1058.
- Soderling, T.R. & Derkach, V. a, 2000. Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *LTP, Trends Neurosci.*, 23, pp.75–80.
- Sofroniew, M. V. & Vinters, H. V., 2010. Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), pp.7–35.
- Song, C., Phillips, A.G. & Leonard, B., 2003. Interleukin 1 beta enhances conditioned fear memory in rats: Possible involvement of glucocorticoids. *European Journal of Neuroscience*, 18(7), pp.1739–1743.
- Song, M. et al., 2011. TLR4 mutation reduces microglial activation, increases A β deposits and exacerbates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 8(1), p.92..

- Song, M.S., Salmena, L. & Pandolfi, P.P., 2012. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(5), pp.283–296.
- Sonoda, Y. et al., 2010. Accumulation of tumor-suppressor PTEN in Alzheimer neurofibrillary tangles. *Neuroscience Letters*, 471, pp.20–24.
- Sontag, E. et al., 1996. Regulation of the phosphorylation state and microtubule-binding activity of tau by protein phosphatase 2A. *Neuron*, 17(6), pp.1201–1207.
- Sperow, M. et al., 2012. Phosphatase and tensin homologue (PTEN) regulates synaptic plasticity independently of its effect on neuronal morphology and migration. *The Journal of Physiology*, 590(4), pp.777–792.
- Spillantini, M.G. & Goedert, M., 1998. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends in Neurosciences*, 21(10), pp.428–433.
- Spires-Jones, T.L. & Hyman, B.T., 2014. The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer’s Disease. *Neuron*, 82(4), pp.756–771..
- Špolcová, A. et al., 2014. Deficient hippocampal insulin signaling and augmented Tau phosphorylation is related to obesity- and age-induced peripheral insulin resistance: a study in Zucker rats. *BMC Neuroscience*, 15(1), p.111.
- Spulber, S. et al., 2009. Impaired long term memory consolidation in transgenic mice overexpressing the human soluble form of IL-1ra in the brain. *Journal of Neuroimmunology*, 208(1-2), pp.46–53.
- Squire, L.R., 1992. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological review*, 99(2), pp.195–231.
- Squire, L.R., 2004. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), pp.171–177.
- Squire, L.R., 1998. Memory systems. *Comptes rendus de l’Académie des sciences. Série III, Sciences de la vie*, 321, pp.153–6.
- Squire, L.R., 1987. The organization and neural substrates of human memory. *Int.J Neurol.*, 21-22:218-, pp.218–222.
- Squire, L.R. & Zola-Morgan, S., 1991. The medial temporal lobe memory system. *Science (New York, N.Y.)*, 253(5026), pp.1380–1386.
- Stanika, R.I. et al., 2009. Coupling diverse routes of calcium entry to mitochondrial dysfunction and glutamate excitotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(24), pp.9854–9859.
- Steculorum, S.M., Solas, M. & Brüning, J.C., 2014. The paradox of neuronal insulin action and resistance in the development of aging-associated diseases. *Alzheimer’s & Dementia*, 10(1), pp.S3–S11.

- Steiner, D.F. et al., 2009. A brief perspective on insulin production. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, pp.189–196.
- Steinhilb, M.L. et al., 2007. Tau phosphorylation sites work in concert to promote neurotoxicity in vivo. *Molecular biology of the cell*, 18(12), pp.5060–5068.
- Stellwagen, D. et al., 2005. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(12), pp.3219–3228.
- Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H.N. & Murtagh, F.R., 1995. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "uber eine eigenartige erkankung der hirnrinde." *Clinical Anatomy*, 8(6), pp.429–431.
- Stent, G.S., 1973. A physiological mechanism for Hebb's postulate of learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 70(4), pp.997–1001.
- Stern, Y. et al., 1994. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 271(13), pp.1004–1010.
- Stockhorst, U. et al., 2004. Insulin and the CNS: Effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiology and Behavior*, 83, pp.47–54.
- Strack, S. & Colbran, R.J., 1998. Autophosphorylation-dependent targeting of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II by the NR2B subunit of the N-methyl- D-aspartate receptor. *The Journal of biological chemistry*, 273(33), pp.20689–20692.
- Van Strien, N.M., Cappaert, N.L.M. & Witter, M.P., 2009. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(4), pp.272–282.
- Strubbe, J.H., Porte, D. & Woods, S.C., 1988. Insulin responses and glucose levels in plasma and cerebrospinal fluid during fasting and refeeding in the rat. *Physiology & behavior*, 44(2), pp.205–8.
- Sultan, A. et al., 2011. Nuclear Tau, a key player in neuronal DNA protection. *Journal of Biological Chemistry*, 286(6), pp.4566–4575.
- Sumita, T. et al., 2014. Mediobasal hypothalamic PTEN modulates hepatic insulin resistance independently of food intake in rats. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 307(1), pp.E47–60.
- Sutton, M. A. & Schuman, E.M., 2006. Dendritic Protein Synthesis, Synaptic Plasticity, and Memory. *Cell*, 127(1), pp.49–58.
- Sutton, M. A. & Schuman, E.M., 2005. Local translational control in dendrites and its role in long-term synaptic plasticity. *Journal of Neurobiology*, 64(1), pp.116–131.

Suzuki, N. et al., 1994. An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. *Science (New York, N.Y.)*, 264(5163), pp.1336–1340.

Sy, M. et al., 2011. Inflammation induced by infection potentiates tau pathological features in transgenic mice. *American Journal of Pathology*, 178(6), pp.2811–2822.

Szabo, I. et al., 2002. Heterologous desensitization of opioid receptors by chemokines inhibits chemotaxis and enhances the perception of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(16), pp.10276–81.

T

Taepavarapruk, P. & Song, C., 2010. Reductions of acetylcholine release and nerve growth factor expression are correlated with memory impairment induced by interleukin-1?? administrations: Effects of omega-3 fatty acid EPA treatment. *Journal of Neurochemistry*, 112(4), pp.1054–1064.

Tahara, K. et al., 2006. Role of toll-like receptor signalling in Abeta uptake and clearance. *Brain : a journal of neurology*, 129(Pt 11), pp.3006–3019.

Takahashi, H., Mizui, T. & Shirao, T., 2006. Down-regulation of drebrin A expression suppresses synaptic targeting of NMDA receptors in developing hippocampal neurones. *Journal of neurochemistry*, 97 Suppl 1, pp.110–115.

Takeuchi, K. et al., 2013. Dysregulation of synaptic plasticity precedes appearance of morphological defects in a Pten conditional knockout mouse model of autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, pp.4738–4743.

Talantova, M. et al., 2013. Ab induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(27), pp.E2518–E2527.

Talbot, K. et al., 2012. Demonstrated brain insulin resistance in alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *Journal of clinical investigation*, 122(4).

Taniguchi, C.M., Emanuelli, B. & Kahn, C.R., 2006. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 7(2), pp.85–96.

Tarkowski, E. et al., 1999. Intracerebral Production of Tumor Necrosis Factor-A, a Local Neuroprotective Agent, in Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Journal of clinical immunology*, 19(4), pp.223–230.

- Tasker, J.G. et al., 2012. *Glial Regulation of Neuronal Function: From Synapse to Systems Physiology*,
- Terry, R.D., 2000. Cell death or synaptic loss in Alzheimer disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 59(12), pp.1118–1119.
- Terwel, D. et al., 2011. Critical role of astroglial apolipoprotein E and liver X receptor- α expression for microglial A β phagocytosis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(19), pp.7049–7059.
- Tha, K.K. et al., 2000. Changes in expressions of proinflammatory cytokines IL-1 α , TNF- α and IL-6 in the brain of senescence accelerated mouse (SAM) P8. *Brain Research*, 885(1), pp.25–31.
- Thal, D.R. et al., 2002. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), pp.1791–1800.
- Thurston, V.C., Zinkowski, R.P. & Binder, L.I., 1996. Tau as a nucleolar protein in human nonneural cells in vitro and in vivo. *Chromosoma*, 105(1), pp.20–30.
- Togo, T. et al., 2002. Occurrence of T cells in the brain of Alzheimer's disease and other neurological diseases. *Journal of neuroimmunology*, 124(1-2), pp.83–92.
- Tomita, T. et al., 1997. The presenilin 2 mutation (N141I) linked to familial Alzheimer disease (Volga German families) increases the secretion of amyloid beta protein ending at the 42nd (or 43rd) residue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(5), pp.2025–2030.
- Townsend, M., Mehta, T. & Selkoe, D.J., 2007. Soluble A β Inhibits Specific Signal Transduction Cascades Common to the Insulin Receptor Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 282(46), pp.33305–33312.
- Tucker, K.L., Meyer, M. & Barde, Y. a, 2001. Neurotrophins are required for nerve growth during development. *Nature neuroscience*, 4(1), pp.29–37.
- Tucsek, Z. et al., 2013. Obesity in Aging Exacerbates Blood-Brain Barrier Disruption, Neuroinflammation, and Oxidative Stress in the Mouse Hippocampus: Effects on Expression of Genes Involved in Beta-Amyloid Generation and Alzheimer's Disease. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69(8), pp.1–15.
- Tulving, E. et al., 1988. Priming of semantic autobiographical knowledge: a case study of retrograde amnesia. *Brain and cognition*, 8(1), pp.3–20.

U/V

- Uchida, Y. et al., 2011. Quantitative targeted absolute proteomics of human blood-brain barrier transporters and receptors. *Journal of Neurochemistry*, 117(2), pp.333–345.
- Valdearcos, M., Xu, A.W. & Koliwad, S.K., 2015. Hypothalamic inflammation in the control of metabolic function. *Annual review of physiology*, 77, pp.131–60.
- Vernadakis, A., 1996. Glia-neuron intercommunications and synaptic plasticity. *Progress in neurobiology*, 49, pp.185–214.
- Violet, M. et al., 2014. A major role for Tau in neuronal DNA and RNA protection in vivo under physiological and hyperthermic conditions. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8(March), p.84.
- Vitkovic, L., Bockaert, J. & Jacque, C., 2000. “Inflammatory” cytokines’ neuromodulators in normal brain? *Journal of Neurochemistry*, 74(2), pp.457–471.
- Viviani, B. et al., 2003. Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(25), pp.8692–8700.
- Volk, L. et al., 2010. Developmental regulation of protein interacting with C kinase 1 (PICK1) function in hippocampal synaptic plasticity and learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(50), pp.21784–21789.
- Volk, L.J. et al., 2013. PKM-zeta is not required for hippocampal synaptic plasticity, learning and memory. *Nature*, 493(7432), pp.420–423.

W

- Walsh, D.M. et al., 2002. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*, 416(6880), pp.535–539.
- Walter, S. et al., 2007. Role of the Toll-Like Receptor 4 in Neuro- inflammation in Alzheimer ’ s Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 20, pp.947–956.
- Wan, Q. et al., 1997. Recruitment of functional GABA(A) receptors to postsynaptic domains by insulin. *Nature*, 388(August), pp.686–690.
- Wang, J.H. & Feng, D.P., 1992. Postsynaptic protein kinase C essential to induction and maintenance of long-term potentiation in the hippocampal CA1 region. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(7), pp.2576–2580.

- Wang, Y.T. & Linden, D.J., 2000. Expression of cerebellar long-term depression requires postsynaptic clathrin-mediated endocytosis. *Neuron*, 25, pp.635–647.
- Watson, K. & Fan, G., 2005. Macrophage Inflammatory Protein 2 Inhibits $\text{A}\beta_{1-42}$ -Mediated Hippocampal Neuronal Apoptosis through Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase and Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling Pathways. *Molecular Pharmacology*, 67(3), pp.757–765.
- Weingarten, M.D. et al., 1975. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(5), pp.1858–62.
- Westin, K. et al., 2012. CCL2 is associated with a faster rate of cognitive decline during early stages of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 7(1), pp.1–6.
- White, M.F. et al., 1987. Characterization of an endogenous substrate of the insulin receptor in cultured cells. *Journal of Biological Chemistry*, 262, pp.9769–9777.
- White, M.F., 1998. The IRS-signalling system: A network of docking proteins that mediate insulin action. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 182(1-2), pp.3–11.
- White, N.M. & McDonald, R.J., 2002. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of learning and memory*, 77(2), pp.125–184.
- Whitlock, J.R. et al., 2006. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science (New York, N.Y.)*, 313(5790), pp.1093–1097.
- Wiley, H.S. & Burke, P.M., 2001. Regulation of receptor tyrosine kinase signaling by endocytic trafficking. *Traffic (Copenhagen, Denmark)*, 2(1), pp.12–18.
- Willem, M. et al., 2015. η -Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus. *Nature*, 526(7573), pp.443–447.
- Williamson, J., 1890. Principles of Psychology. *H. Holt and Company*.
- Williamson, L.L. & Bilbo, S.D., 2013. Chemokines and the hippocampus: A new perspective on hippocampal plasticity and vulnerability. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30, pp.186–194.
- Williamson, R. et al., 2002. Rapid tyrosine phosphorylation of neuronal proteins including tau and focal adhesion kinase in response to amyloid-beta peptide exposure: involvement of Src family protein kinases. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(1), pp.10–20.
- Williamson, R., McNeilly, A. & Sutherland, C., 2012. Insulin resistance in the brain: An old-age or new-age problem? *Biochemical Pharmacology*, 84(6), pp.737–745.
- Woodling, N.S. et al., 2014. Suppression of Alzheimer-Associated Inflammation by Microglial Prostaglandin-E2 EP4 Receptor Signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(17), pp.5882–94.

- Woods, S.C. et al., 1979. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*, 282(5738), pp.503–5.
- Woods, S.C. et al., 2003. Insulin and the blood-brain barrier. *Current pharmaceutical design*, 9(10), pp.795–800.
- Woods, S.C. & Porte Jr., D., 1977. Relationship between plasma and cerebrospinal fluid insulin levels of dogs. *Am J Physiol*, 233(4), pp.E331–4.
- Wyss-coray, T. et al., 2012. Inflammation in Alzheimer Disease — A Brief Review of the Basic Science and. *Cold Spring Harb Perspect Med*, pp.1–23.

X

- Xia, M. & Hyman, B.T., 1999. Chemokines / chemokine receptors in the central nervous system and Alzheimer ' s disease. *Journal of Neurovirology*, (June 1998), pp.32–41.
- Xia, M.Q. et al., 1998. Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains. *The American journal of pathology*, 153(1), pp.31–37. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65542-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65542-3).
- Xiao, M.Y., Zhou, Q. & Nicoll, R. a, 2001. Metabotropic glutamate receptor activation causes a rapid redistribution of AMPA receptors. *Neuropharmacology*, 41(6), pp.664–671.
- Xie, L. et al., 2002. Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(10), p.RC221.
- Xiong, H. et al., 2003. Inhibition of Long-Term Potentiation by Interleukin-8 : Implications for Human Dementia. , 607(April 2002), pp.600–607.
- Xu, J.H. et al., 2009. CCR3, CCR2A and macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in the mouse hippocampus during and after pilocarpine-induced status epilepticus (PISE). *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 35, pp.496–514.
- Xu, W. et al., 2009. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes*, 58(1), pp.71–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952836>.
- Xu, Y. et al., 2010. PI3K Signaling in the Ventromedial Hypothalamic Nucleus Is Required for Normal Energy Homeostasis. *Cell Metabolism*, 12(1), pp.88–95.

Y

- Yamamoto, M. et al., 2007. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha regulate amyloid-beta plaque deposition and beta-secretase expression in Swedish mutant APP transgenic mice. *The American journal of pathology*, 170(2), pp.680–692.
- Yan, S.D. et al., 1996. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature*, 382(6593), pp.685–691.
- Yao, Y. et al., 2008. PKM zeta maintains late long-term potentiation by N-ethylmaleimide-sensitive factor/GluR2-dependent trafficking of postsynaptic AMPA receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(31), pp.7820–7827.
- Yarchoan, M. et al., 2014. Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies. *Acta Neuropathologica*, 128(5), pp.679–689.
- Ye, S.M. & Johnson, R.W., 1999. Increased interleukin-6 expression by microglia from brain of aged mice. *Journal of Neuroimmunology*, 93(1-2), pp.139–148.
- Yirmiya, R. & Goshen, I., 2011. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25, pp.181–213.
- Yirmiya, R., Winocur, G. & Goshen, I., 2002. Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning. *Neurobiology of learning and memory*, 78, pp.379–389.
- Yoshiyama, Y. et al., 2007. Synapse Loss and Microglial Activation Precede Tangles in a P301S Tauopathy Mouse Model. *Neuron*, 53(3), pp.337–351.
- Younkin, S.G., 1998. The role of Ab42 in Alzheimer's disease. In *Journal of Physiology Paris*. pp. 289–292.

Z

- Zabetian, C.P. et al., 2007. Association analysis of MAPT H1 haplotype and subhaplotypes in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 62(2), pp.137–144.
- Zandi, P.P. et al., 2002. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 288(17), pp.2123–2129.

- De Zeeuw, C.I. et al., 1998. Expression of a Protein Kinase C Inhibitor in Purkinje Cells Blocks Cerebellar LTD and Adaptation of the Vestibulo-Ocular Reflex. *Neuron*, 20(3), pp.495–508.
- Zempel, H. et al., 2010. Abeta oligomers cause localized Ca(2+) elevation, missorting of endogenous Tau into dendrites, Tau phosphorylation, and destruction of microtubules and spines. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(36), pp.11938–11950.
- Zempel, H. et al., 2013. Amyloid- β oligomers induce synaptic damage via Tau-dependent microtubule severing by TTL6 and spastin. *The EMBO journal*, 32(22), pp.2920–37.
- Zhang, X. et al., 2006. Tumor-suppressor PTEN affects tau phosphorylation, aggregation, and binding to microtubules. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(8), pp.1272–4.
- Zhang, Y. et al., 2008. The Tyrosine Phosphatase STEP Mediates AMPA Receptor Endocytosis after Metabotropic Glutamate Receptor Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 28(42), pp.10561–10566.
- Zhang, Z. et al., 2013. Chemokine contribution to neuropathic pain : Respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. *Pain*, 154(10), pp.2185–2197.
- Zhao, L., 2004. Insulin-Degrading Enzyme as a Downstream Target of Insulin Receptor Signaling Cascade: Implications for Alzheimer's Disease Intervention. *Journal of Neuroscience*, 24(49), pp.11120–11126.
- Zhao, W. et al., 2011. Permissive role of insulin in the expression of long-term potentiation in the hippocampus of immature rats. *NeuroSignals*, 18, pp.236–245.
- Zhao, W. et al., 2010. Permissive Role of Insulin in the Expression of Long-Term Potentiation in the Hippocampus of Immature Rats. *Neurosignals*, 18(4), pp.236–245.
- Zhao, W.-Q. et al., 2004. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *European Journal of Pharmacology*, 490(1-3), pp.71–81.
- Zhao, Z. et al., 2007. Insulin degrading enzyme activity selectively decreases in the hippocampal formation of cases at high risk to develop Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 28(6), pp.824–830.
- Zhong, Y. et al., 2010. The direction of synaptic plasticity mediated by C-fibers in spinal dorsal horn is decided by Src-family kinases in microglia: The role of tumor necrosis factor- α . *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(6), pp.874–880.
- Zhou, X. et al., 2015. Extrasynaptic NMDA Receptor in Excitotoxicity: Function Revisited. *The Neuroscientist*, 21(4), pp.337–344.
- Zhou, Y. et al., 2011. Chemokine CCL2 modulation of neuronal excitability and synaptic transmission in rat hippocampal slices. *Journal of Neurochemistry*, 116, pp.406–414.

- Zhou, Z.-D. et al., 2011. The roles of amyloid precursor protein (APP) in neurogenesis: Implications to pathogenesis and therapy of Alzheimer disease. *Cell adhesion & migration*, 5(4), pp.280–292.
- Zhu, X.B. et al., 2012. Characterization of the expression of macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) and C-C chemokine receptor 5 (CCR5) after kainic acid-induced status epilepticus (SE) in juvenile rats. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 38(6), pp.602–616.
- Zilka, N. et al., 2012. Who fans the flames of Alzheimer's disease brains? Misfolded tau on the crossroad of neurodegenerative and inflammatory pathways. *Journal of Neuroinflammation*, 9(1), p.47.
- Zlotnik, a & Yoshie, O., 2000. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, 12(2), pp.121–127.
- Zola-Morgan, S. et al., 1992. Enduring memory impairment in monkeys after ischemic damage to the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 12(7), pp.2582–2596.
- Zucker, R.S., 1989. Short-term synaptic plasticity. *Annual review of neuroscience*, 12, pp.13–31.
- Zucker, R.S. & Regehr, W.G., 2002. Short-term synaptic plasticity. *Annual review of physiology*, 64, pp.355–405.
- Züst, M.A. et al., 2015. Hippocampus Is Place of Interaction between Unconscious and Conscious Memories. , pp.1–19.

ANNEXES

CURRICULUM VITAE

Elodie MARCINIAK

3 square de l'ermitage, 59800, Lille, France
Born October 16th 1987,

H Index: 2

☎ : 0673440183

@ : elodie.marciniak@gmail.com

Research interests: Synaptic function & memory**Graduate studies**

2012-2015: PhD in Neurosciences, Inserm UMR-S 1172, Jean-Pierre Aubert Research Center, 1 Place de Verdun, Lille, France.

2010-2012: Master Degree in « Biology & Health », specialty Physiology & Integrative Neurosciences. University of Science and Technology of Lille, France.

2007-2010: License Degree in Cellular Biology & Physiology. University of Artois, Lens, France.

Research experiences

2012-actually: PhD student in Jean Pierre Auber Research Center (JPARC) Lille, France. Laboratory of Alzheimer & Tauopathies, Inserm UMR-S 1172 (Director: Dr. Buee, Tutor: Dr. Humez). **“Neuroinflammation & Insulinresistance : contribution to pathophysiological development in Alzheimer Disease.”**

2011-2012: Master Internship in JPARC, Lille, France. Laboratory of Alzheimer & Tauopathies, Inserm UMR-S 1172 (Director: Dr. Buee, Tutor: Dr. Humez). **“Evaluation of the impact of chemokines in the hippocampus synaptic activity”**

2011 January-February: Master Internship in JPARC, Lille, France. Laboratory of Alzheimer & Tauopathies, Inserm UMR-S 1172 (Director: Dr. Buee, Tutor: Dr. Humez). **“Evaluation of the synaptic plasticity in a model of Tauopathies - Tau22 mice”**

2010 August: Voluntary Internship in Inserm U1003, Lille, Laboratory of Calcium Signal in prostatic and liver tumors. (Director: Dr. Prevarskaya, Tutor: Dr. Mariot). **“Learning of the technique of patch-clamp and calcium imagery”**

2009 June-July: Voluntary Internship in JPARC, Lille, France. Laboratory of Alzheimer & Tauopathies, Inserm UMR-S 1172 (Director: Dr. Buee, Tutor: Dr. Humez). **“Evaluation of the synaptic plasticity in a model of myotonic dystrophy”**

Teaching experiences

2013-2015: Teaching activity, Medical School of Lille: **Histology works** in 3rd and 4th years (64h ETD)

2013-2015: Teaching activity, Medical School of Lille: **Histology works** in 3rd and 4th years (64h ETD)

Technical qualifications & formations

Informatics skills: Word processing software, spreadsheet software (C2I), internet

Biostatistics skills: Biostatistical software (Graphpad)

Technical skills:

Electrophysiology recording: fEPSP recording, LTP, LTD, PPF, Electrophysiology School (Montpellier, 2014)

Biochemistry: Protein extraction, Western Blot, PSD purification, Immunoprecipitation, ELISA, Immunocytochemistry

Animal experimentation: Animal experimentation certification level 2 (Pasteur Institute, Lille, 2013), animal manipulation, physiological monitoring, stereotactic implantation of cannulas, intracerebroventricular injections, intracardiac perfusion, metabolic tasks (ITT, IPGTT)

Behavioral experimentations: Y-Maze, Object Recognition, Elevated Plus Maze, Black & White Box, Passive Avoidance

Poster presentations

2015:

E. Marciniak, P. Dutar, C.Laurent, Y.Monnet, D. Demeyer, M.Hamdane, S. Hunot, L. Buee, D. Blum, S. Humez, **The chemokine CCL3 mediates hippocampal synaptic deficits: a potential role in Alzheimer’s Disease**, 2015, DN2M, Lille, France

E. Marciniak, P. Dutar, C.Laurent, Y.Monnet, D. Demeyer, M.Hamdane, S. Hunot, L. Buee, D. Blum, S. Humez, **The chemokine CCL3 mediates hippocampal synaptic deficits: a potential role in Alzheimer’s Disease**, 2015, Society of Neurosciences, Montpellier, France

A.Chauderlier, M. Violet, L. Delattre, M. Tardivel, M. Sendid-Chouala, **E. Marciniak**, S. Humez, L. Binder, R. Kaye, B. Lefebvre, E. Bonnefoy, L.Buée, MC. Galas. **Tau oligomers alter the nucleic acid protective functions of Tau in vivo**, 2015, Alzheimer Disease & Parkinson Disease, Nice, France

2014:

E. Marciniak, C. Laurent, Y. Monnet, D. Demeyer, M. Hamdane, S. Hunot, L. Buee, D. Blum, S. Humez. **Neuroinflammation and Tau pathology: focus on CCL3**, September 2014, Andre Verbert Day, Lille, France

E. Marciniak, C. Laurent, Y. Monnet, D. Demeyer, M. Hamdane, S. Hunot, L. Buee, D. Blum, S. Humez.

Neuroinflammation and Tau pathology: focus on CCL3, May 19-2th 2014, Thematiques Days of Neurosciences, Lille, France

2013:

E. Marciniak, C. Alves-Pires, C. Laurent, M. Hamdane, L. Buée, D. Blum, S. Humez. **Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha / CCL3 regulates hippocampal synaptic activity**, March 27th 2013, PhD Day, Lille, France.

D. Blum, C. Laurent, S. Burnouf, B. Ferry, V. Batalha, **E. Marciniak**, S. Eddarkaoui, M. Basquin, S. Parrot, D. Demeyer, C. Ledent, C.E. Müller, M. Hamdane, N. Sergeant, S. Humez, L. Lopes, L. Buee, **A2A receptors as targets in Alzheimer's Disease : what about Tau pathology**, 2013, Purine Club Meeting

D. Blum, C. Laurent, S. Burnouf, B. Ferry, **E. Marciniak**, M. Derisbourg, S. Eddarkaoui, S. Parrot, D. Demeyer, C. Ledent, C. Müller, N. Sergeant, M. Hamdane, S. Humez, L. Lopes, L. Buee, **Effect of caffeine intake and adenosine A2A receptor deletion in a transgenique model of Alzheimer's Disease-like Tau pathology**, 2013, Society for Neuroscience

Effect of caffeine intake and adenosine A2A receptor deletion in a transgenique model of Alzheimer's Disease-like Tau pathology, 2013, Society for Neuroscience

2012:

E. Marciniak, S. Humez, C. Alves-Pires, C. Laurent, M. Hamdane, D. Blum and L. Buee. **CCL3 regulates hippocampus synaptic activity and behaviour in mice**. February 2012 Alzheimer Disease & Parkinson Disease, Florence, Italy.

Publications

E. Marciniak, E. Faivre, P. Dutar, C. Alves Pires, D. Demeyer, R. Caillierez, C. Laloux, L. Buée, D. Blum & S. Humez. 2015, **The Chemokine MIP-1 α /CCL3 impairs mouse hippocampal synaptic transmission, plasticity and memory**, Scientific report, IF: 5.578

M. Violet, A. Chauderlier, L. Delattre, M. Tardivel, M. Sendid Chouala, **E. Marciniak**, S. Humez, L. Binder, R. Kayed, B. Lefebvre, E. Bonnefoy, L. Buée, M-C. Galas, 2015, **Prefibrillar Tau oligomers alter the nucleic acid protective function of Tau in hippocampal neurons in vivo**, Neurobiology of Disease, IF: 5.56

Laurent C, Burnouf S, Ferry B, Batalha VL, Coelho JE, Baqi Y, Malik E, **Marciniak E**, Parrot S, Van der Jeugd A, Faivre E, Flaten V, Ledent C, D'Hooge R, Sergeant N, Hamdane M, Humez S, Müller CE, Lopes LV, Buée L, Blum D, 2014, **A2A adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of Tauopathy**, Molecular psychiatry, IF: 15.147

O. Hernández-Hernández, C. Guiraud-Dogan, G. Sicot, A. Huguet, S. Luilier, E.r Steidl, S. Saenger, **E. Marciniak**, H. Obriot, C. Chevarin, A. Nicole, L. Revillod, K. Charizanis, K.-Y. Lee, Y. Suzuki, T. Kimura, T. Matsuura, B. Cisneros, M.S. Swanson, F. Trovero, B. Buisson, J.-C. Bizot, M. Hamon, S. Humez, G. Bassez, F. Metzger, L. Buée, A. Munnich, N. Sergeant, G. Gourdon, and M. Gomes-Pereira, 2013, **Myotonic dystrophy CTG expansion affects synaptic vesicle proteins, neurotransmission and mouse behavior**, Brain, IF:10.228

PUBLICATION PRINCIPALE

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pubmed/26511387>

PUBLICATIONS ANNEXES

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pubmed/?term=26385829>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pubmed/?term=25450226>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pubmed/?term=23404338>