

A2A receptors and Tauopathy

<https://neurodegenerationresearch.eu/survey/a2a-receptors-and-tauopathy/>

Principal Investigators

BLUM David

Institution

CRJPA Lille

Contact information of lead PI

Country

France

Title of project or programme

A2A receptors and Tauopathy

Source of funding information

ANR

Total sum awarded (Euro)

€ 407,439

Start date of award

01/01/2013

Total duration of award in years

4

Keywords

Research Abstract

La maladie d'Alzheimer (MA) est caractérisée au niveau anatomo-pathologique par la présence de dépôts amyloïdes et de dégénérescence neurofibrillaire mais également par la présence d'une composante neuro-inflammatoire importante. La dégénérescence neurofibrillaire, commune à plus de 20 maladies neurodégénératives, se définit comme l'accumulation de protéines Tau hyper- et anormalement phosphorylées. Cette accumulation de protéines Tau anormales ("pathologie Tau") et leur propagation dans le cerveau de patients atteints de MA seraient instrumentales dans différentes altérations neuronales conduisant au déclin progressif des fonctions cognitives.

De ce fait, moduler la pathologie Tau elle-même mais également ses corrélats physiopathologiques tels que la neuro-inflammation ou les dysfonctions mnésiques est d'intérêt thérapeutique pour la MA. Dans ce contexte, les récepteurs adénosinergiques A2A seraient des

cibles à considérer avec attention. Ces récepteurs couplés aux protéines G, constitutionnellement actifs, sont préférentiellement exprimés au niveau des neurones striato-pallidaires mais sont également présents au niveau des neurones pyramidaux hippocampiques ainsi qu'au niveau des cellules astro- et micro-gliales.

Des travaux récents indiquent que le blocage de ces récepteurs exerce des effets protecteurs vis-à-vis de la toxicité neuronale de peptides β -amyloïdes. Néanmoins, les relations avec la pathologie Tau n'étaient pas connues. Nous avons obtenu des résultats en ce sens démontrant que l'inactivation génétique globale de ces récepteurs dans un modèle transgénique mimant la pathologie Tau (THY-Tau22) prévenait des altérations mnésiques mais également réduisait les processus neuro-inflammatoires et la phosphorylation de Tau.

Ces données originales sous-tendent deux questions. D'une part, elles suggèrent que le blocage pharmacologique des récepteurs A2A présente un intérêt thérapeutique. De ce fait, dans le modèle THY-Tau22, nous évaluerons l'efficacité d'antagonistes, connus ou nouvellement développés dans le cadre du présent projet. En effet, malgré l'émergence de nombreux ligands antagonistes efficaces dans la littérature, il reste nécessaire de concentrer les efforts vers la mise au point de structures originales capables de combiner affinité, sélectivité et des propriétés ADME exploitables. D'autre part, nos données suggèrent que l'activation tonique des récepteurs A2A est impliquée de manière instrumentale dans le développement physiopathologique dans le modèle THY-Tau22, en accord avec des observations post-mortem démontrant une augmentation de leur expression dans des cerveaux de patients atteints de MA. Néanmoins, la contribution respective des récepteurs A2A neuronaux et gliaux sur les différentes composantes physiopathologiques observées (mémoire, inflammation, phosphorylation de Tau) n'est pas connue et ne peut être appréhendée par une approche de modulation globale. Pour répondre à ces questions mécanistiques, nous avons donc développé un modèle transgénique régulable permettant une surexpression ciblée des récepteurs A2A dans les différentes populations cellulaires avec un contrôle temporel. Ce modèle sera croisé avec des souris THY-Tau22 afin d'établir le rôle exercé par les récepteurs localisés au niveau des neurones, des astrocytes ou des cellules microgliales vis-à-vis de perturbations mnésiques, inflammatoires et de Tau.

Notre projet établira de ce fait non seulement si le ciblage des récepteurs A2A est une stratégie thérapeutique de choix dans la MA mais donnera également des informations originales sur le rôle des différentes populations de ces récepteurs vis-à-vis de la physiopathologie associée à Tau et, plus généralement, sur leur fonction au niveau hippocampique. Alzheimer's disease (AD) is characterized at the anatomic-pathological level by the presence of amyloid deposits and neurofibrillary degeneration, but also by the presence of an important neuro-inflammatory component. Neurofibrillary degeneration, common to more than 20 neurodegenerative diseases, is defined as the accumulation of hyper- and abnormally phosphorylated Tau proteins. This accumulation of abnormal Tau proteins ("Tau pathology") and their spread in the brains of patients with AD are instrumental in various neuronal alterations leading to the progressive decline of cognitive functions.

Therefore, modulating the Tau pathology itself but also its physiopathological correlates such as neuroinflammation or memory dysfunction is of therapeutic interest for AD. In this context, A2A adenosinergic receptors are targets to be considered carefully. These receptors coupled to G proteins, which are constitutionally active, are preferentially expressed at the level of the striato-pallidal neurons but are also present at the level of the hippocampal pyramidal neurons as well as at the astro- and microglial cells.

Recent work indicates that the blockade of these receptors exerts protective effects on the

neuronal toxicity of amyloid- β -peptides. Nevertheless, the relationship with the Tau pathology was not known. We obtained results in this direction demonstrating that the global genetic invalidation of these receptors in a transgenic model mimicking the Tau pathology (THY-Tau22) prevented mnemonic alterations but also reduced neuroinflammatory processes and Tau phosphorylation.

These original data underlie two questions. On the one hand, they suggest that the pharmacological blockade of the A2A receptors is of therapeutic interest. Therefore, in the THY-Tau22 model, we will evaluate the effectiveness of antagonists, known or newly developed within the framework of this project. Indeed, despite the emergence of numerous effective antagonist ligands in the literature, it remains necessary to concentrate efforts towards the development of original structures capable of combining affinity, selectivity and exploitable ADME properties. On the other hand, our data suggest that tonic activation of A2A receptors is instrumentally involved in the pathophysiological development in the THY-Tau22 model, in agreement with post-mortem findings demonstrating an increase in their expression in brain brains. Patients with AD. Nevertheless, the respective contribution of neuronal and glial A2A receptors on the various physiopathological components observed (memory, inflammation, Tau phosphorylation) is not known and can not be understood by a global modulation approach. To answer these mechanistic questions, we have therefore developed a transgenic model that allows us to overexpress A2A receptors in different cell populations with time control. This model will be crossed with THY-Tau22 mice in order to establish the role exerted by the localized receptors at the level of neurons, astrocytes or microglial cells with respect to memory, inflammatory and Tau perturbations.

Our project will thus not only establish whether A2A receptor targeting is a therapeutic strategy of choice in AD, but also provide original information on the role of the different populations of these receptors in the pathophysiology associated with Tau and , More generally, on their function at the hippocampal level.

Further information available at:

Types:

Investments < €500k

Member States:

France

Diseases:

N/A

Years:

2016

Database Categories:

N/A

Database Tags:

N/A