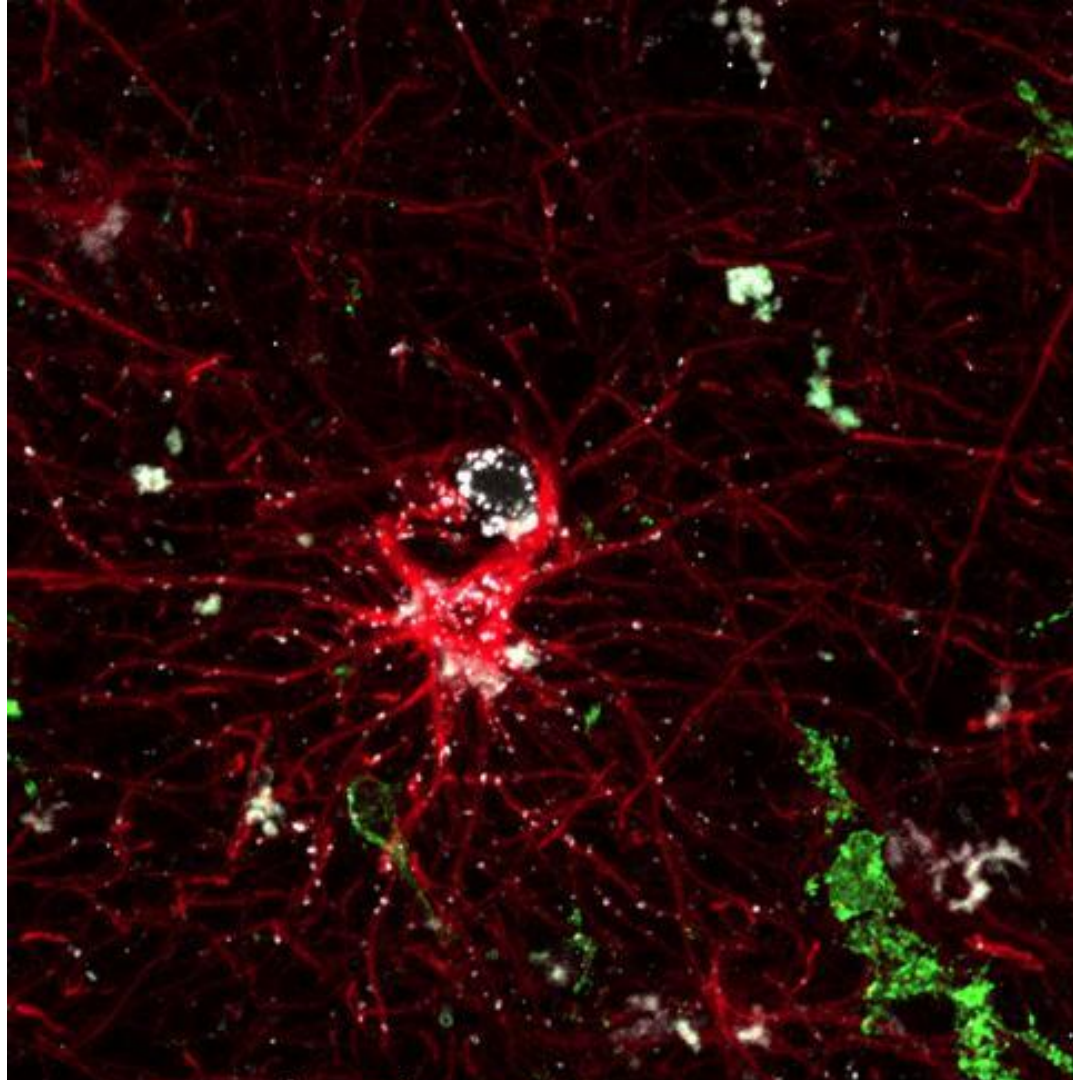


# Journal Club

présentation par

Ramzi Farchoukh

“Protéine TSPO :  
neuro-inflammation dans  
l’hippocampe humain”



# PROTÉINE **TSP0**: NEURO-INFLAMMATION DANS L'HIPPOCAMPE HUMAIN

Ramzi Farchoukh

Travail de Master en médecine humaine supervisé par Dr B. Tournier et Pr. P. Millet



# POURQUOI CE SUJET?

---

**MON ORGANE PRÉFÉRÉ**

**DIRECTEUR DE MÉMOIRE**

**EXPÉRIENCE AU LABORATOIRE**



# PROGRAMME

---

**01**

**MALADIE D'ALZHEIMER**

Pourquoi ce sujet est-il important?

**02**

**NEUROPATHOLOGIE**

Comment est définie cette maladie?

**03**

**NEURO  
INFLAMMATION**

**04**

**TSP0**

Pourquoi étudier cette protéine?

**05**

**OBJECTIFS ET  
MÉTHODES DE L'ÉTUDE**

**06**

**RÉSULTATS**

**07**

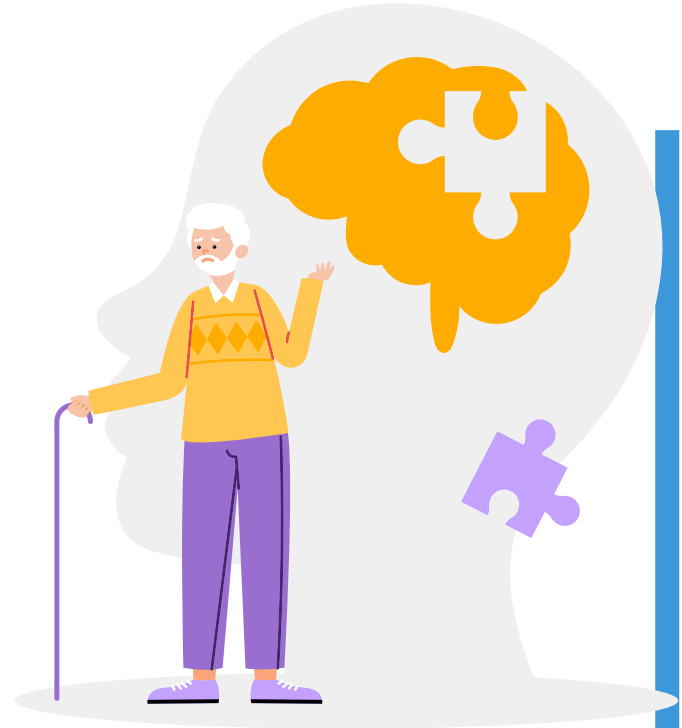
**DISCUSSION**

**08**

**LIMITATIONS ET  
PERSPECTIVES**

# 1. LA MALADIE D'ALZHEIMER

- PREMIÈRE CAUSE MONDIALE DE **DÉMENCE**
- RECONNUE PAR L'OMS COMME  
“PRIORITÉ DE SANTÉ POUR LA SOCIÉTÉ ET L'INDIVIDU”
- 6ÈME CAUSE DE DÉCÈS AUX ETATS UNIS



# 1. DÉMENCE - DÉCLIN PROGRESSIF

## DÉFINITION CLINIQUE

**Mémoire**

**Langage**

**Fonctions exécutives et visuospatiales**

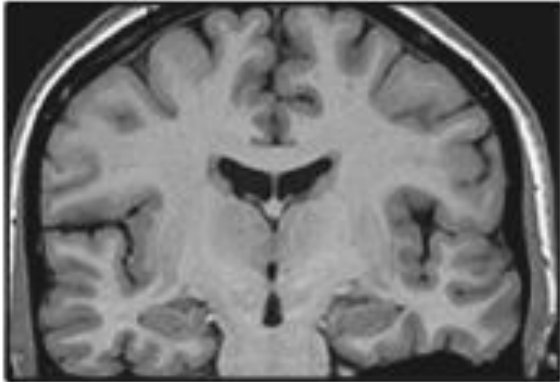
**Activités instrumentales et de la vie quotidienne**

**Personnalité & Comportement**

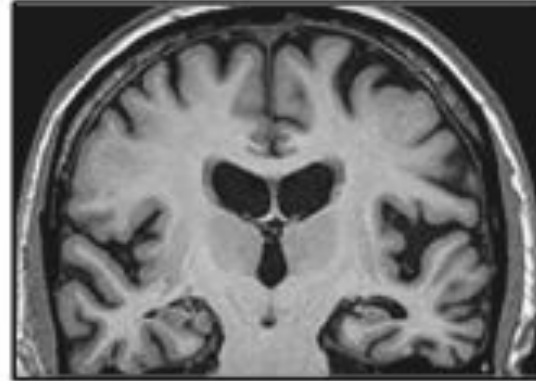


## 2. MALADIE D'ALZHEIMER

**Healthy brain**



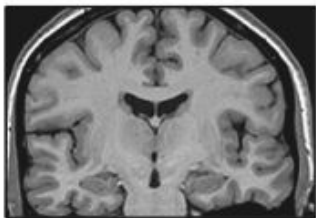
**Alzheimer's brain**



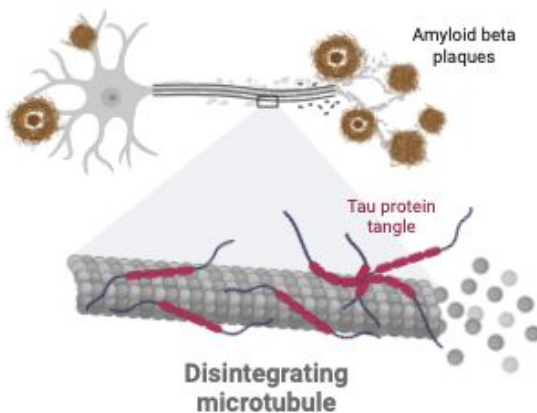
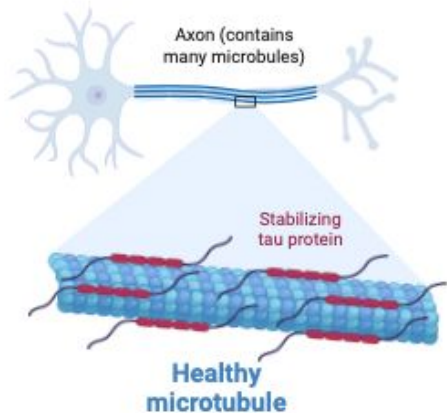
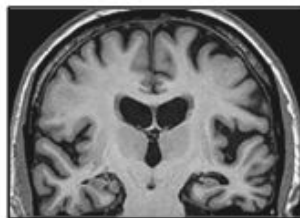
Mort neuronale locale

# 2. MALADIE D'ALZHEIMER : DÉFINITION HISTOPATHOLOGIQUE

Healthy brain



Alzheimer's brain



**PLAQUES D'AMYLOÏDE  $\beta$**

Classification de Thal

**ENCHEVÊTREMENTS DE  
PROTÉINE TAU  
HYPERPHOSPHORYLÉE**

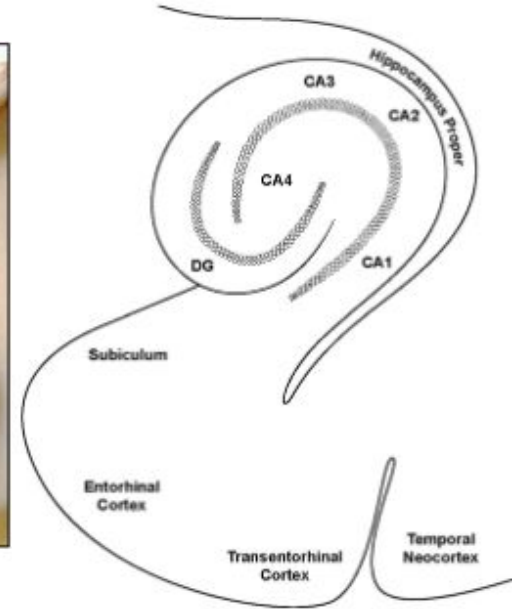
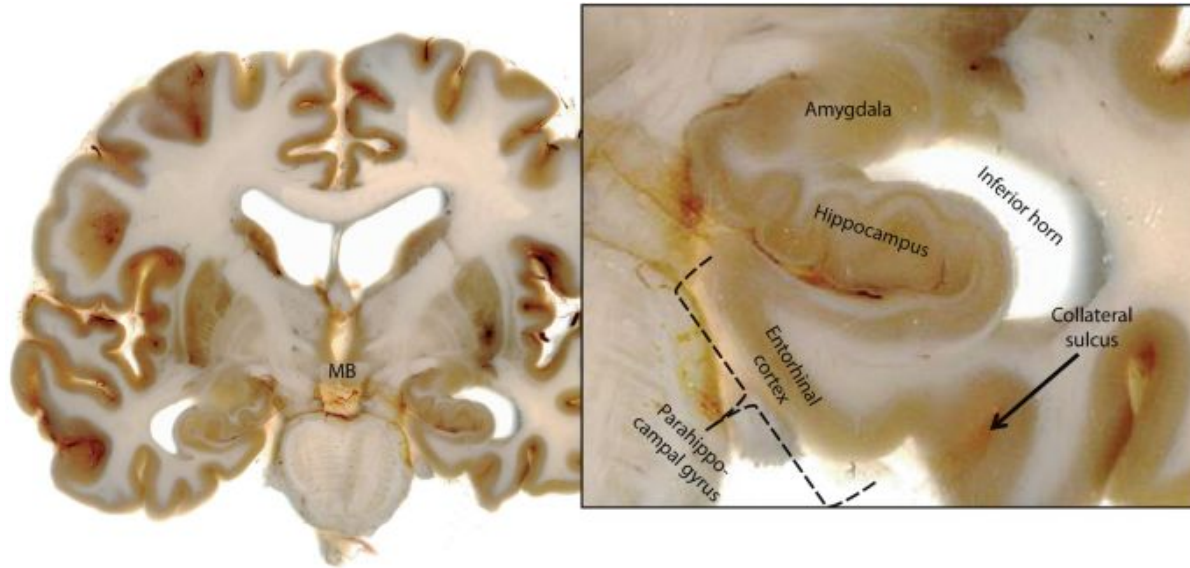
Classification de Braak



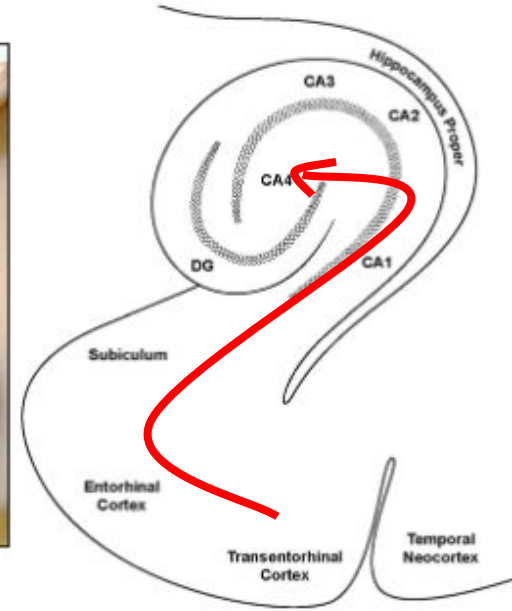
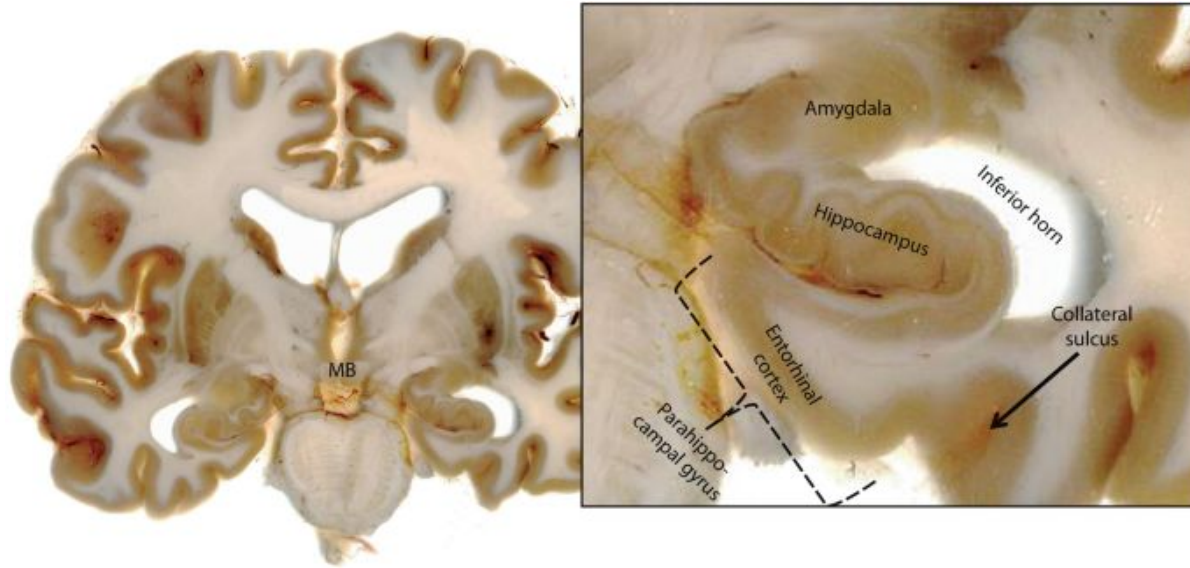
Mort neuronale locale



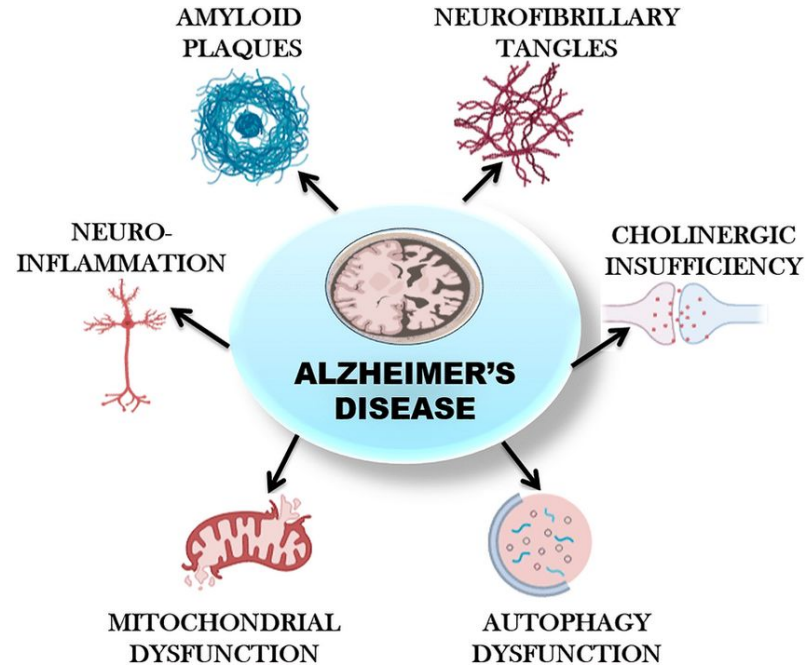
## 2. OU SE SITUE LE PROBLÈME?



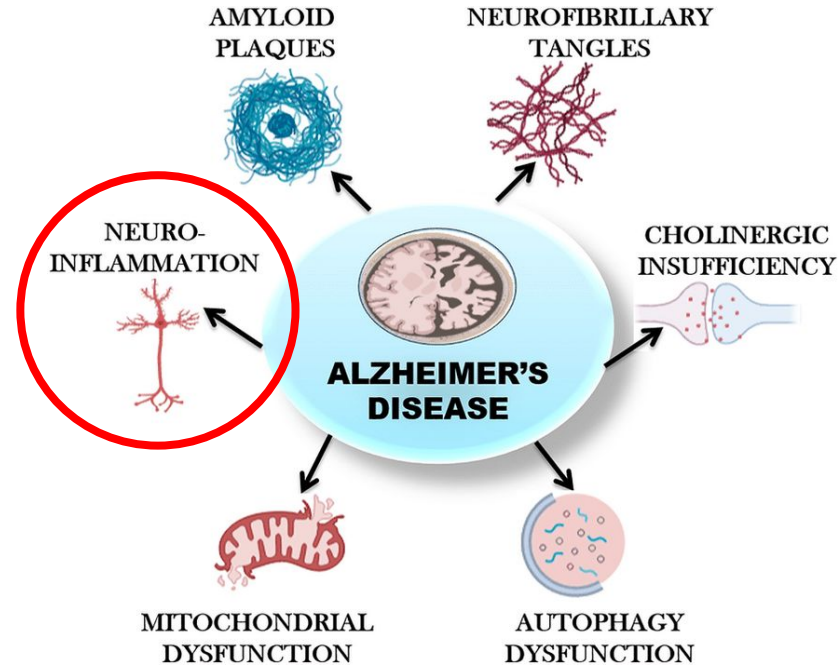
## 2. OU SE SITUE LE PROBLÈME?



## 2. MALADIE D'ALZHEIMER: MÉCANISMES



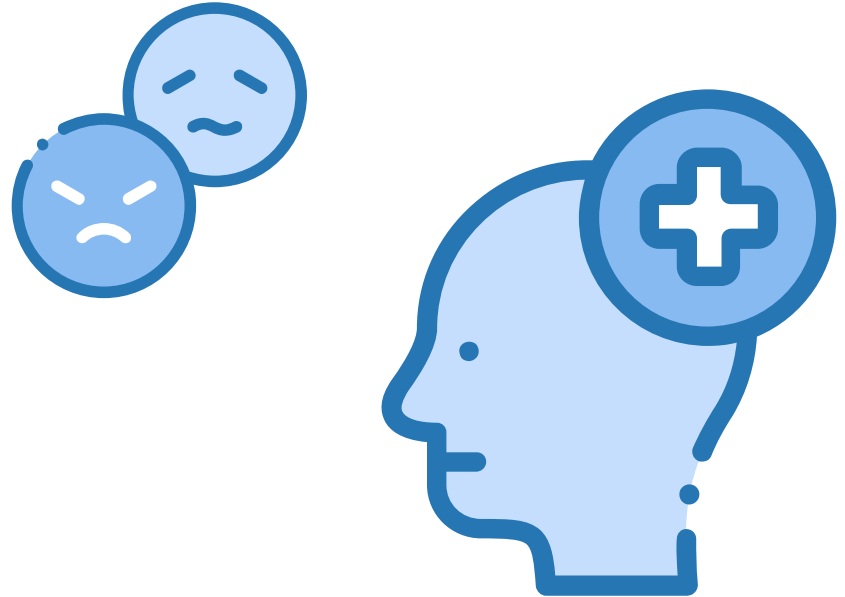
## 2. MALADIE D'ALZHEIMER: MÉCANISMES



# 3. NEURO-INFLAMMATION

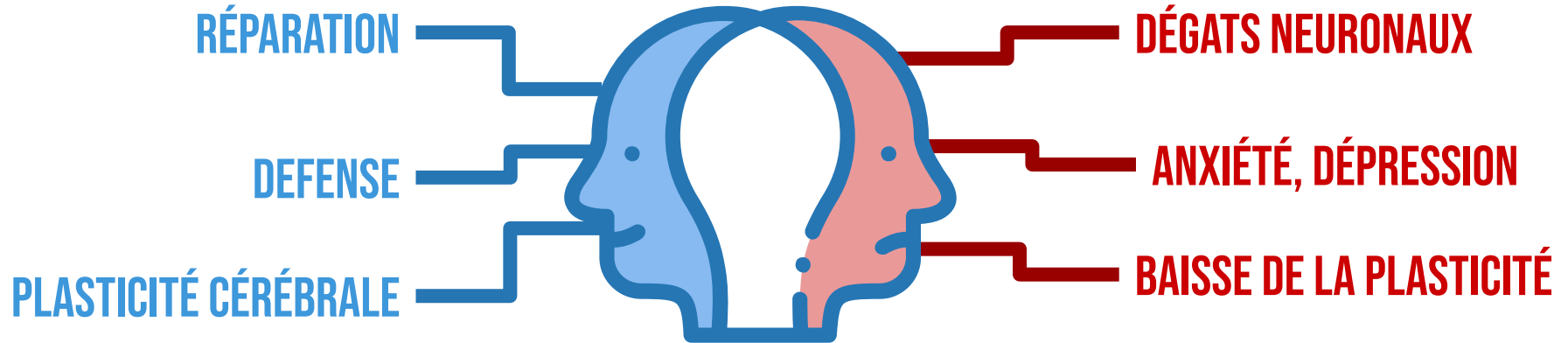
Réponse des cellules cérébrales à:

- Traumatisme
- Infection
- Vieillesse normal du cerveau
- Dégénération neuronale



### 3. NEURO-INFLAMMATION

POSITIF NÉGATIF



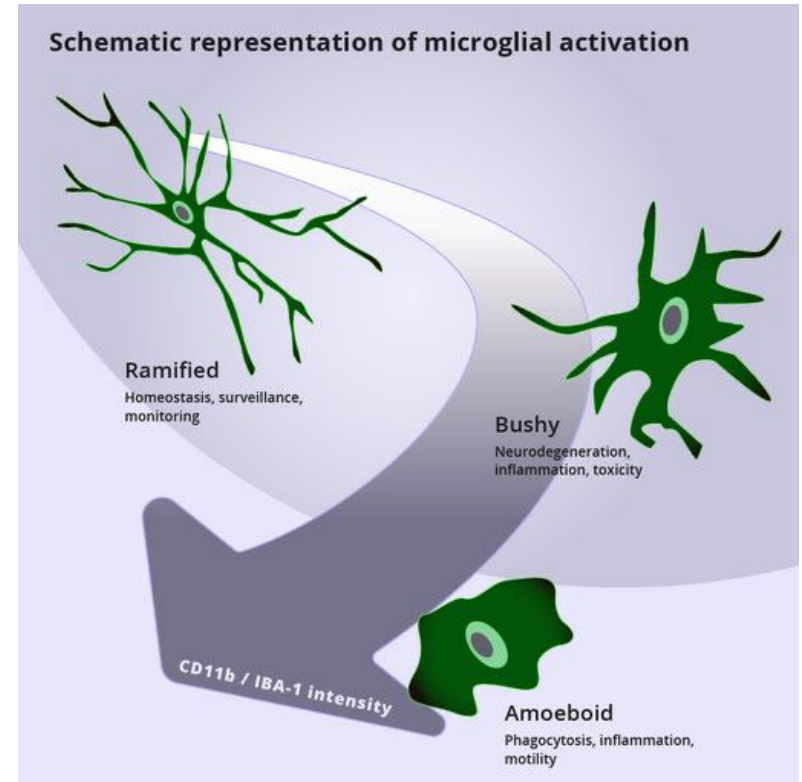
CONSÉQUENCE?

CAUSE?

# 3. NEURO-INFLAMMATION

## Microglie

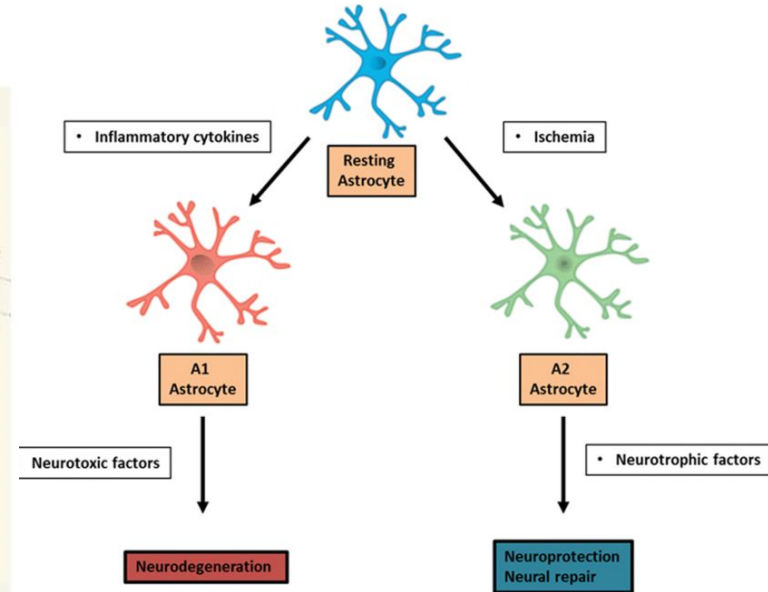
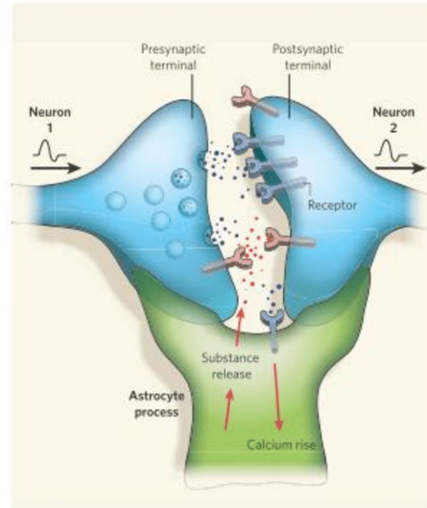
- Cellule principale de la neuro-inflammation
- Etat d'activation **M1** vs **M2**
- Créer une réponse immune isolée



# 3. NEURO-INFLAMMATION

## Astrocyte

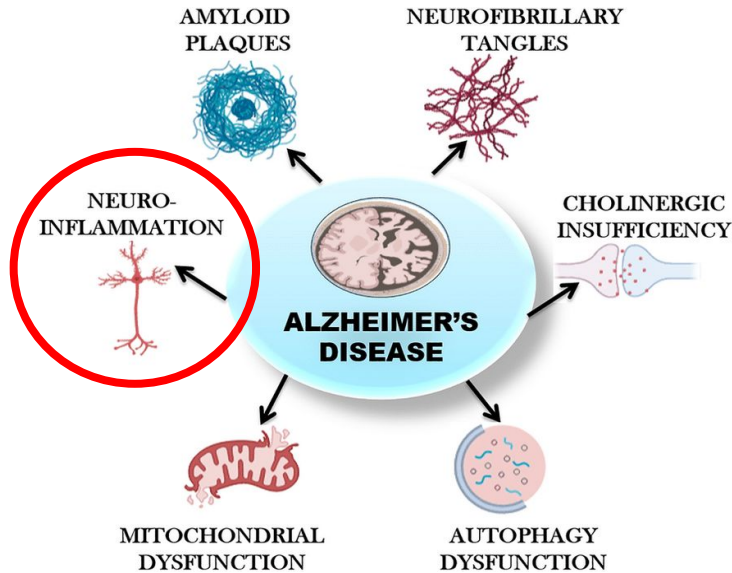
- Cellule de modulation du système nerveux central
- Etat d'activation **A1** vs **A2**





# 3. NEURO-INFLAMMATION

Comment peut-on voir la neuro-inflammation?



Microglie

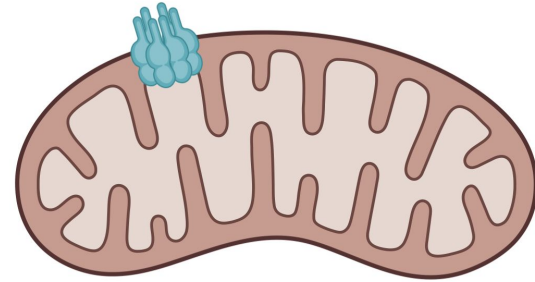


Astrocytes

# 4. PROTÉINE TRANSLOCATRICE DE 18 KDA - TSP0

## Protéine mitochondriale transmembranaire

- Métabolisme
- La respiration cellulaire
- Le transport de cholestérol
- La stéroïdogénèse
- La synthèse d'hème
- L'immunomodulation

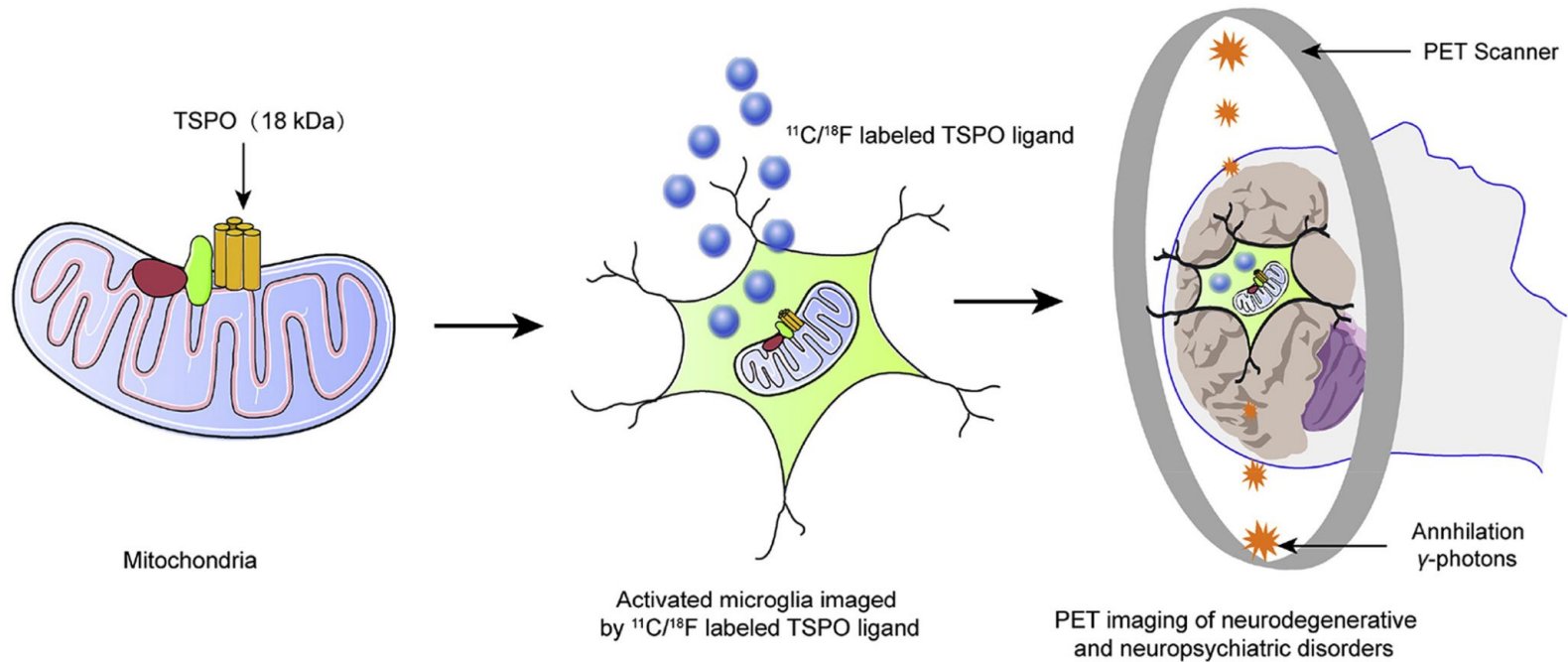


Sa présence est physiologique, mais



Neuro-inflammation et maladie d'Alzheimer

# 4. IMAGERIE PET TSP0



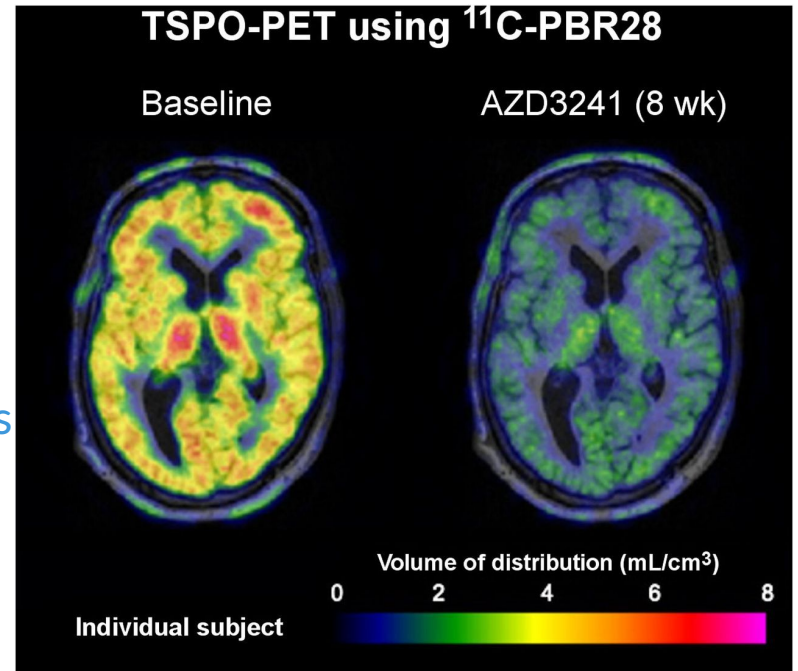
# 4. LIMITATIONS DE L'IMAGERIE PET TSPO

On peut voir **in-vivo!**

Mais:

Problème de résolution:

1. Régions hippocampiques indéterminées
2. Cellularité indéterminée



## 5. OBJECTIFS

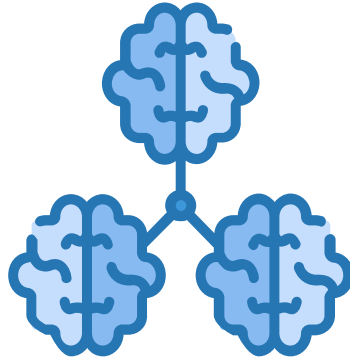
---

1. Décrire la **répartition de la TSPO, des astrocytes et de la microglie** à travers l'hippocampe chez des sujets **non déments avec neuropathologie d'Alzheimer**
  2. Chercher une corrélation au sein de cette répartition
  3. Chercher une co-localisation des marqueurs des astrocytes et de la microglie avec la TSPO
-

# 5. MÉTHODES

## 11 SUJETS NON DÉMENTES

Braak 2-4  
Thal 0-4  
Age moyen 87.9 ans

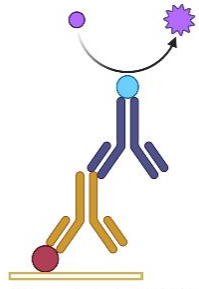


## 6 SUJETS NON DÉMENTES

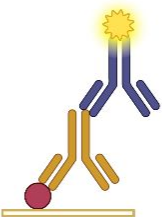
Braak 0-3  
Thal 0-3  
Age moyen 79 ans  
Uniquement CA4

Collection de cerveaux de Genève

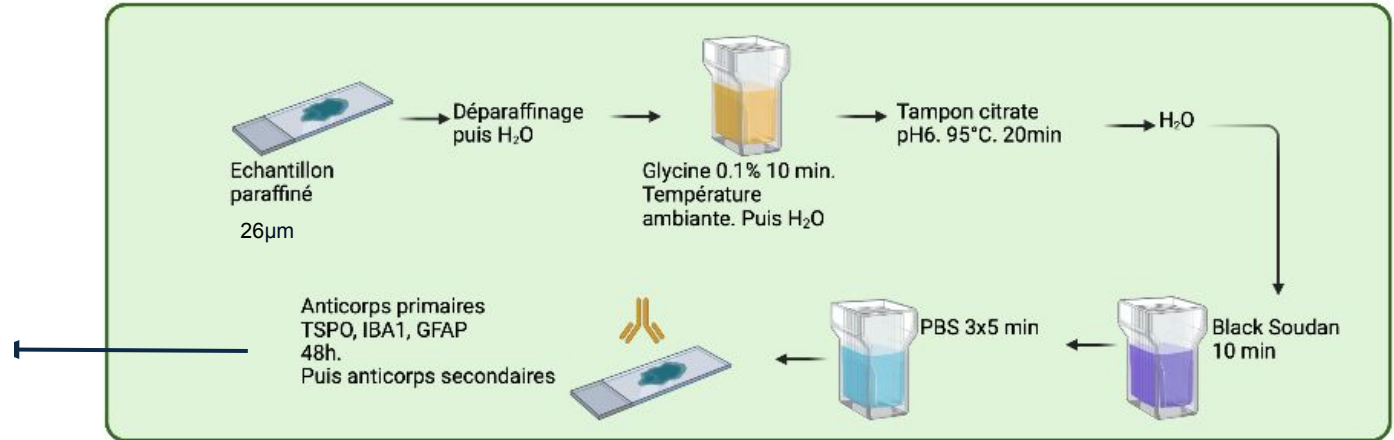
# 5. MÉTHODES



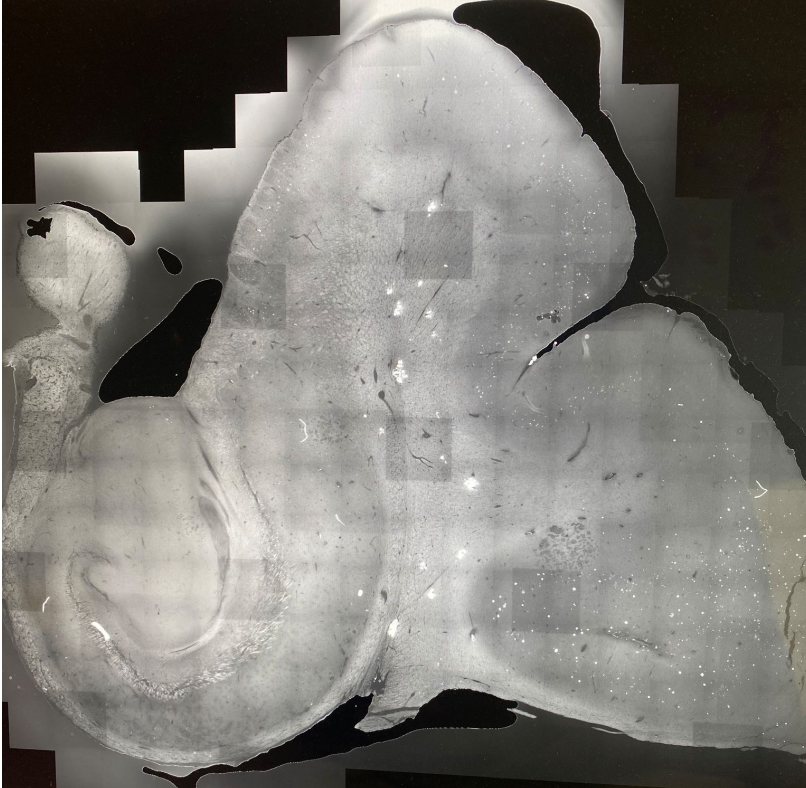
OU



## Préparation des échantillons



## 5. MÉTHODES D'ANALYSE

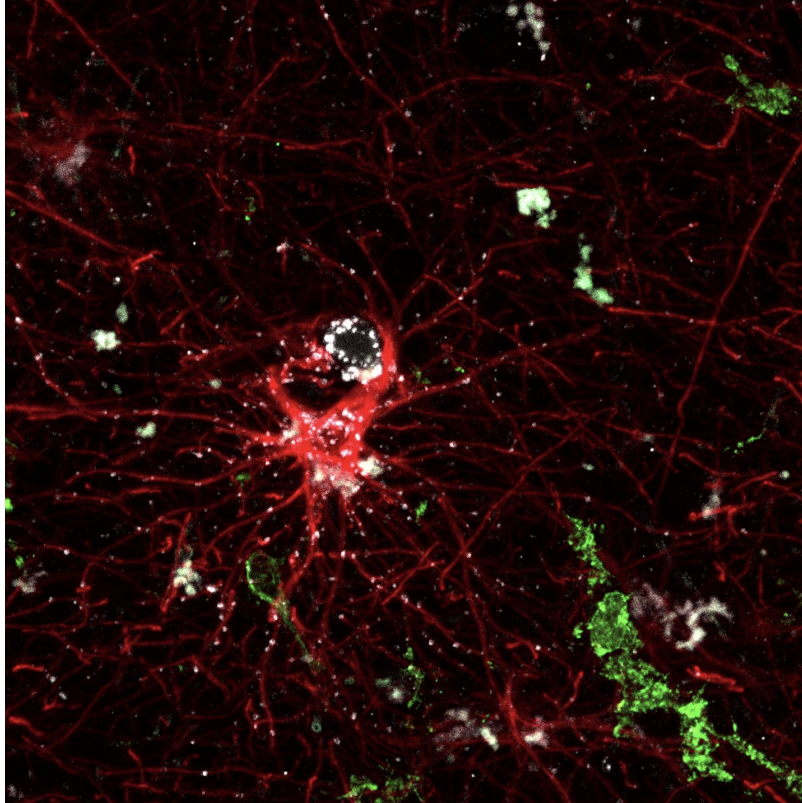


### IMMUNOHISTOCHEMIE NON-FLUORESCENTE

1. DÉFINITION DES RÉGIONS HIPPOCAMPIQUES
2. ÉTABLISSEMENT D'UN SEUIL DE PIXELS IMMUNOPOSITIFS
3. POURCENTAGE DE PIXELS IMMUNOPOSITIFS  
=  
DENSITÉ PROTÉIQUE
4. APPLICATION DES TESTS DE FRIEDMANN ET DU TEST POST HOC



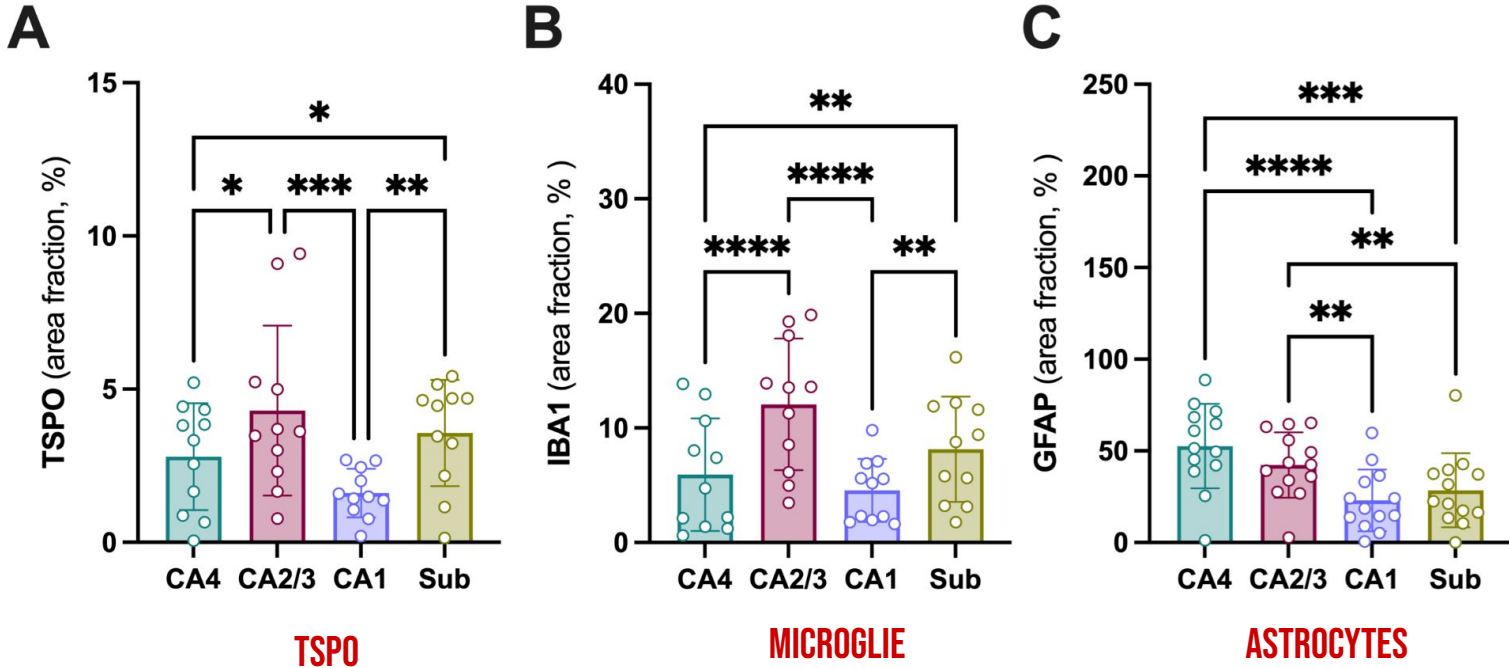
## 5. MÉTHODES D'ANALYSE



### IMMUNOHISTOCHEMIE FLUORESCENTE

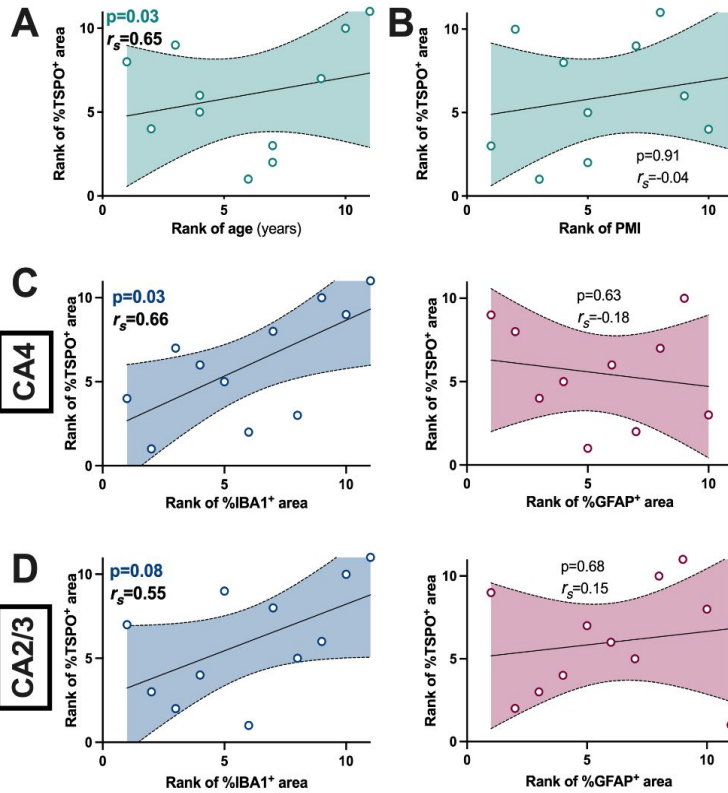
1. CRÉATION D'IMAGES EN "Z-STACK"
2. ANALYSE SUR LOGICIEL MATLAB  
→ COLOCATION TSPO-GFAP ET TSPO-IBA1
3. TEST DE MANN-WHITNEY U

# 6. RÉSULTATS



Répartition hétérogène de TSPO et des cellules gliales dans les subdivisions de l'hippocampe

# 6. RÉSULTATS



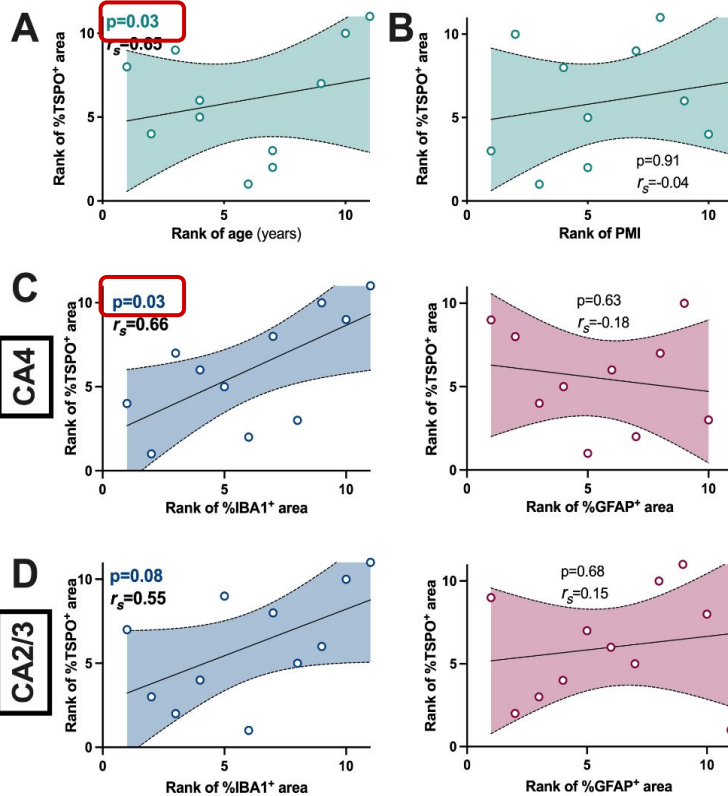
CA4

CA2/3

MICROGLIE

ASTROCYTES

# 6. RÉSULTATS



CA4

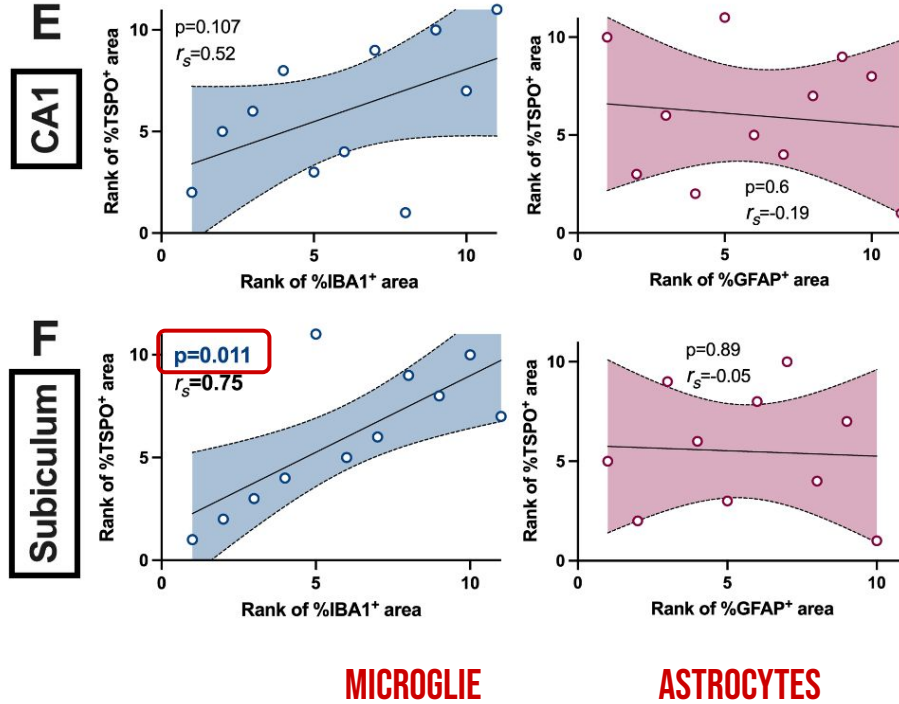
CA2/3

MICROGLIE

ASTROCYTES

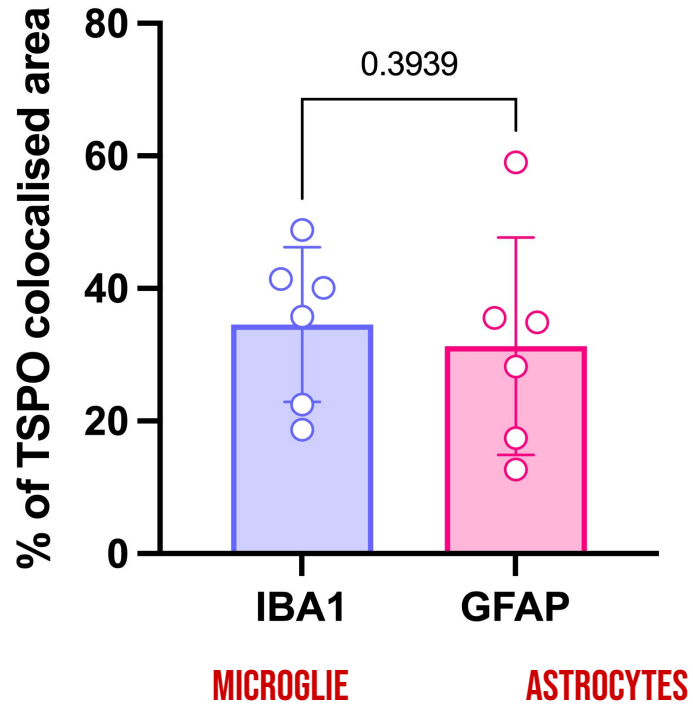
*La TSPO est davantage associée à la microglie qu'aux astrocytes*

# 6. RÉSULTATS

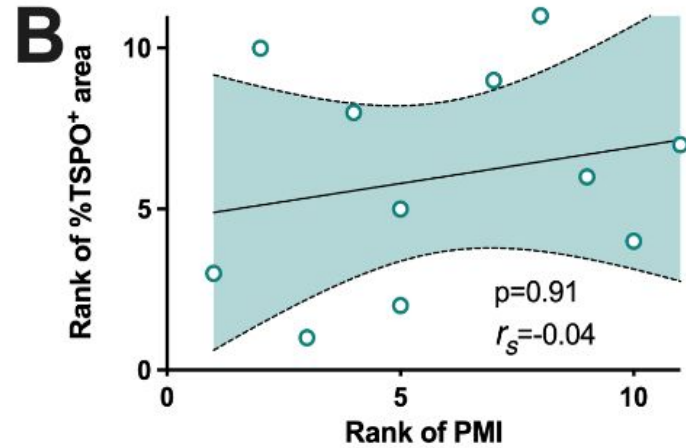
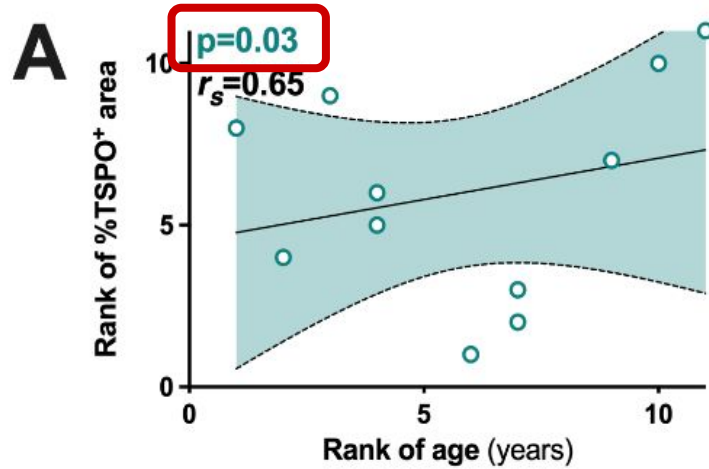


# 6. RÉSULTATS

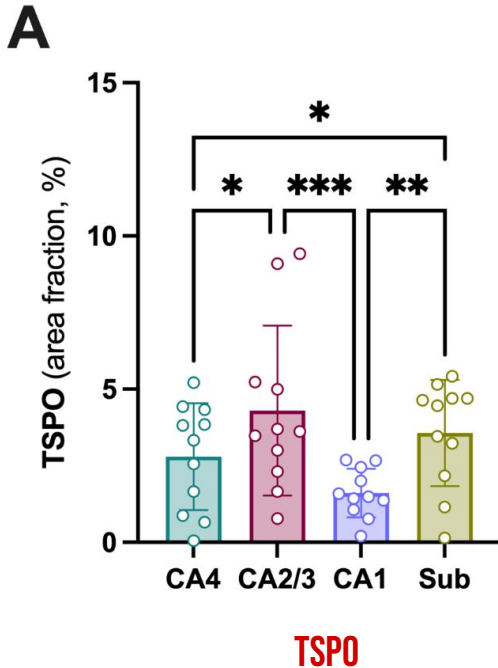
## COLOCALISATION PAR IMMUNOFLUORESCENCE



# 7. DISCUSSION



# 7. RÉPARTITION TSPO DANS L'HIPPOCAMPE



Pas de relation linéaire entre TSPO et atrophie

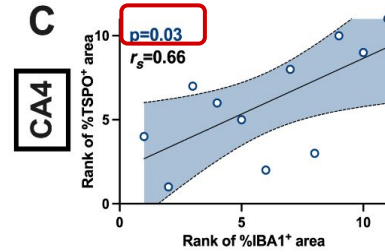
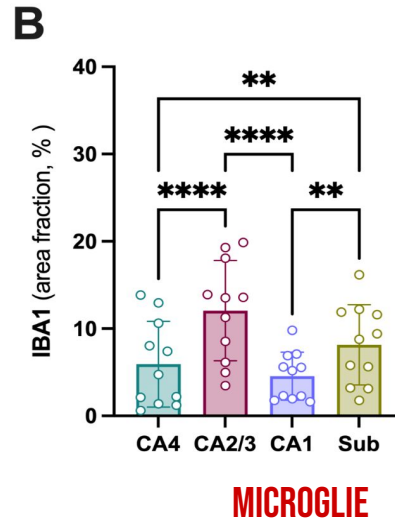
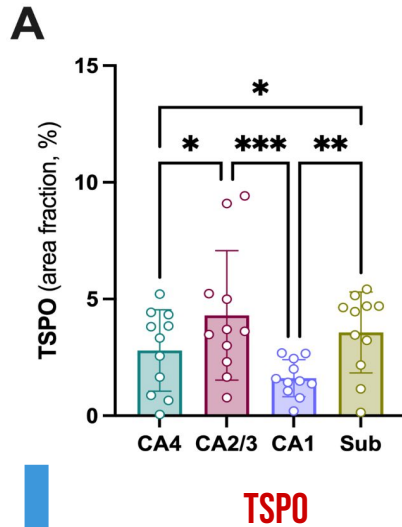
- CA2/3 typiquement épargnée dans Alzheimer

Suggère:

- TSPO pas responsable de la mort neuronale?
- Vulnérabilité hétérogène des régions hippocampiques

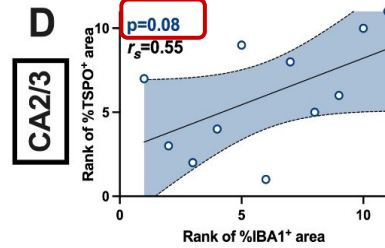


# 7. ORIGINE CELLULAIRE DE LA TSPO



TSPO associée à la microglie, mais pas aux astrocytes

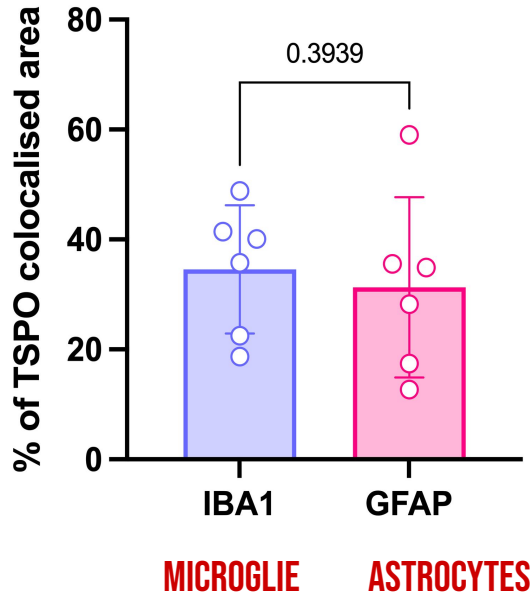
Suggère:



- TSPO exprimée principalement par la microglie chez le non-dément
- Astrocyte ne surexprime pas TSPO dans le vieillissement

# 7. RÉPARTITION CELLULAIRE DE LA TSPO

## COLOCALISATION PAR IMMUNOFLUORESCENCE



Répartition homogène de la TSPO entre astrocytes et microglie chez les non-déments dans CA4

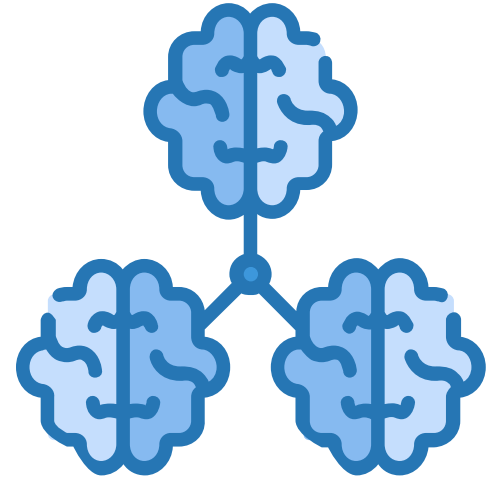


Etudes PET-TSPO considèrent le TSPO comme uniquement microglial → interprétation probablement erronée!

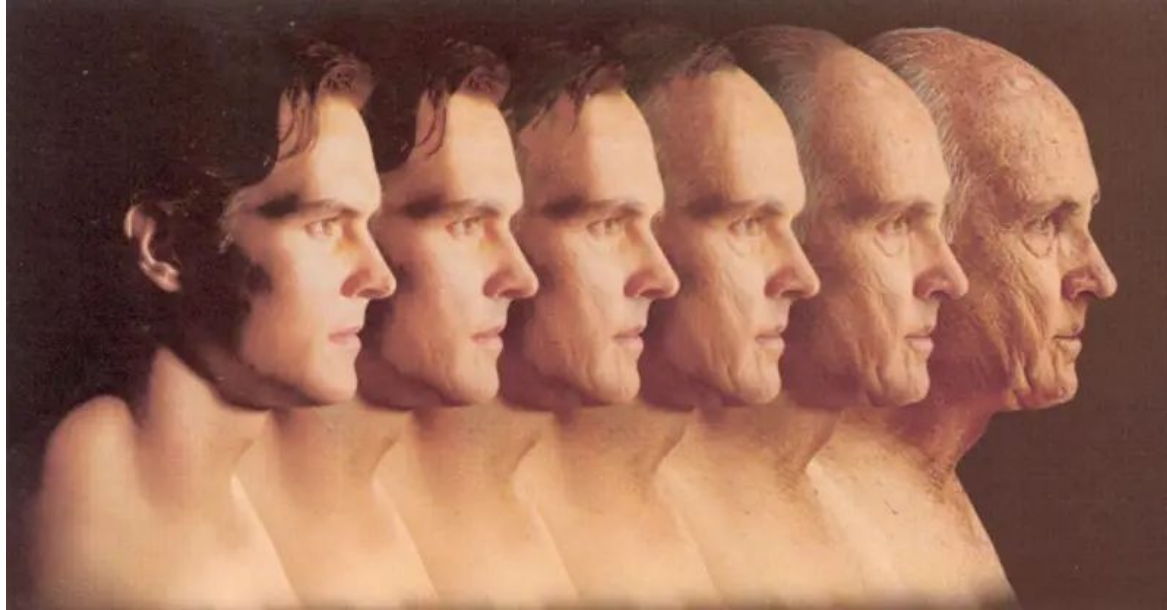
## 8. LIMITATIONS

Inflammation: cause ou conséquence?

- Cohorte avec neuropathologie d'Alzheimer
  - Peuvent causer une inflammation!
  - Augmentation artificielle de la TSPO?
- Marqueurs IBA1 et GFAP: marqueurs morphologiques
  - Pas un marquage quantitatif!
- Dégradation enzymatique avant enrobage



# 9. PERSPECTIVES



**TSP0?**



**CELLULARITÉ?**



MERCI MERCI



---

MERCI!

Avez-vous des questions?