

**Brain Canada and the Alzheimer Society of Canada are pleased to announce three recipients
of the 2016 New Investigator/Career Change Grant**



Project: Role of mitochondrial c-Src kinase in Alzheimer's disease

Étienne Hébert-Chatelain

University of Moncton, Moncton, NB

\$225,000 - Biomedical, Research Grant

This project is jointly funded by the ASRP, the Brain Canada New Investigator Grant and the New Brunswick Health Research Foundation

“This innovative research program will lead to the generation of new tools useful for early diagnosis and treatment of Alzheimer’s disease, thus improving outcomes for people with this pathology and other neurodegenerative diseases”

Abstract: Mitochondrial dysfunctions are observed before and during the progression of Alzheimer's disease (AD). It is important to understand how the regulation of mitochondria is impaired in AD. The c-Src kinase has appeared as an important regulator of mitochondria. The aim of this research program is to explore, for the first time, the involvement of mitochondrial c-Src in the onset and the development of AD. This will be achieved through two specific axes. On one hand, we will observe the development of AD hallmarks in cellular and mouse models lacking c-Src kinase. On the other hand, we will examine the activity of mitochondrial c-Src in cellular and mouse models of AD. The identification of key molecular events mediated by mitochondrial Src kinases during AD progression will further our understanding of disease onset and progress and contribute to develop treatments for AD.

Titre: Rôle de la kinase c-Src mitochondriale dans la maladie d'Alzheimer

Étienne Hébert-Chatelain

Université de Moncton, Moncton, N.-B

225 000 \$ - Volet biomédical: Bourses pour nouveaux chercheurs

Ce projet est financé conjointement par le PRSA, la Subvention pour nouveau chercheur de Brain Canada et la Fondation de la recherche en santé du Nouveau-Brunswick

« Ce programme de recherche innovateur mènera à la création de nouveaux outils utiles pour le diagnostic précoce et le traitement de la maladie d'Alzheimer, permettant ainsi d'améliorer le pronostic des personnes atteintes de cette pathologie ou d'une autre maladie dégénérative. »

Résumé : Les dysfonctions mitochondriales sont observées avant et pendant la progression de la maladie d'Alzheimer. Il est important de comprendre comment la régulation des mitochondries est altérée dans la maladie d'Alzheimer. La kinase c-Src joue un rôle important de régulateur de la mitochondrie. Le but de ce programme de recherche est d'explorer, pour la première fois, la participation de la mitochondrie c-Src dans l'apparition et le développement de la maladie d'Alzheimer. Cet objectif sera atteint à travers deux axes spécifiques. D'une part, nous allons observer le développement des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer dans des modèles de cellules et de souris dépourvus de kinase c-Src. D'autre part, nous allons examiner l'activité de la mitochondrie c-Src dans des modèles de cellules et de souris de la maladie d'Alzheimer. L'identification des événements moléculaires clés médiés par des kinases Src mitochondriales lors de la progression de la maladie d'Alzheimer fera avancer notre compréhension de l'apparition et de la progression de la maladie et contribuera à la mise au point de traitements pour la maladie d'Alzheimer.



Project: Tracking Alzheimer's disease progression at the earliest stages: A multimodal project

Sylvia Villeneuve

McGill University, Montreal, QC

\$225,000 - Biomedical, Research Grant

This project is jointly funded by the ASRP and the Brain Canada New Investigator Grant

“My ultimate goal is to help find a way to stop or slow down the disease progression when individuals are still cognitively normal.”

Abstract: New neuroimaging techniques enable us to measure the key hallmarks of Alzheimer's disease (AD) pathology before symptoms appear. The AD pathologic process is known to begin decades before the appearance of dementia symptoms such as memory or language deficits. Therefore, we will use these new imaging methods alongside existing techniques to identify and measure the progress of AD pathology in asymptomatic persons at-risk - i.e., the people most likely to benefit from early detection and preventive intervention. Specifically, in a cohort of at-risk persons already under longitudinal observation for evolving signs of pre-symptomatic AD, we will measure and characterize the presence and progression of amyloid- β^2 and tau pathology as key pathological hallmarks of AD. Alongside disease marker information already being gathered in this cohort, these new techniques will dramatically improve the measurement of early AD pathology, thereby aiding the development of interventions that can prevent disease progression to symptomatic stages.

Titre: Suivi de la progression de la maladie d'Alzheimer dans ses premiers stades : un projet multimodal

Sylvia Villeneuve

Université McGill, Montréal, QC

225 000 \$ - Volet biomédical – Bourses pour nouveaux chercheurs

Ce projet est financé conjointement par le PRSA et la Subvention pour nouveau chercheur de Brain Canada

« Nous espérons que l'étude des facteurs reliés à l'accumulation et à la progression de la pathologie de la maladie d'Alzheimer nous permettra d'élaborer de possibles traitements ou des interventions préventives pouvant enrayer ou ralentir la maladie. »

Résumé : Les nouvelles techniques de neuroimagerie nous permettent de mesurer les caractéristiques clés de la pathologie de la maladie d'Alzheimer avant que les symptômes apparaissent. On sait que le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer commence plusieurs dizaines d'années avant l'apparition des symptômes de troubles de la mémoire ou du langage. Par conséquent, nous allons utiliser

ces nouvelles méthodes d'imagerie de concert avec les techniques existantes pour identifier et mesurer les progrès de la pathologie d'Alzheimer chez les personnes asymptomatiques à risque, à savoir les personnes les plus susceptibles de bénéficier de la détection précoce et de l'intervention préventive. Plus précisément, dans une cohorte de personnes à risque déjà en observation longitudinale pour l'évolution des signes de maladie d'Alzheimer présymptomatique, nous allons mesurer et caractériser la présence et la progression de l'amyloïde- β et de la pathologie tau comme caractéristiques pathologiques clés de la maladie d'Alzheimer. En plus de l'information sur les marqueurs de maladie déjà réunis dans cette cohorte, ces nouvelles techniques permettront d'améliorer considérablement l'évaluation de la pathologie précoce de la maladie d'Alzheimer, facilitant ainsi la mise au point de méthodes d'interventions permettant d'empêcher la progression de la maladie aux stades symptomatiques.



Project: Novel mechanisms regulating intraneuronal Tau clearance as potential targets for Alzheimer's disease

Michel Cayouette

University of Montreal, Montreal, QC

\$223,407 - Biomedical, Research Grant

This project is jointly funded by the ASRP and the Brain Canada Career Change Grant

“Our work will provide essential knowledge on which we could build to develop new therapies aimed at removing toxic Tau in neurons and prevent the progression of Alzheimer's disease.”

Abstract: In Alzheimer's disease (AD), the accumulation of toxic Tau protein in neurons leads to the formation of neurofibrillary tangles, cell death, and cognitive impairments. The precise regulation of Tau levels in neurons is therefore essential to the survival of neurons, and defects in these mechanisms likely play a central part in of AD. Surprisingly, however, we know very little about the mechanisms controlling the levels of Tau in neurons. Elucidating how this works is important as it might help design new drugs to promote the degradation of toxic Tau to treat AD. In this project, we will study molecules that we identified as novel regulators of Tau levels in neurons and ask whether their manipulation might prevent neurodegeneration in animal models. This work will form the basis of future studies aimed at developing drugs to stimulate Tau degradation in AD.

Titre: Nouveaux mécanismes de régulation de la clairance tau intraneuronale comme cibles potentielles dans la maladie d'Alzheimer

Michel Cayouette

Université de Montréal, Montréal, QC

223 407 \$ - Volet biomédicale: Bourse pour la réorientation de carrière

Ce projet est financé conjointement par le PRSA et la Subvention pour la réorientation de carrière de Brain Canada

Résumé : Dans la maladie d'Alzheimer, l'accumulation de la protéine tau toxique dans les neurones conduit à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires, à la mort cellulaire et aux troubles cognitifs. La régulation précise des niveaux de tau dans les neurones est donc essentielle à la survie des neurones, et les déficiences dans ces mécanismes jouent probablement un rôle central dans la maladie d'Alzheimer. Curieusement, toutefois, nous savons très peu de choses sur les mécanismes qui contrôlent les niveaux de tau dans les neurones. Il serait important d'élucider ce fonctionnement, car cela pourrait nous aider à concevoir de nouveaux médicaments permettant de favoriser la dégradation du tau toxique pour traiter la maladie d'Alzheimer. Dans ce projet, nous allons étudier les molécules que nous avons

identifiées comme nouveaux régulateurs des niveaux de tau dans les neurones et nous examinerons si leur manipulation pourrait empêcher la neurodégénérescence dans des modèles animaux. Ce travail constituera la base de prochaines études visant à mettre au point des médicaments pour stimuler la dégradation de tau dans la maladie d'Alzheimer.