

Sujet de thèse / Thesis subject

La résilience se définit comme la capacité à préserver de bonnes performances cognitives, malgré les atteintes neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (MA). A l'origine d'un haut degré d'hétérogénéité des symptômes cliniques, la résilience cognitive explique en partie les échecs translationnels de l'efficacité des médicaments (Souchet et al Neural Regen Res 2018). Ce projet vise à comprendre les mécanismes impliqués dans cette résilience pour proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la MA. La modulation du système sérotoninergique par activation des récepteurs 5-HT4 (R5HT4), apparaît comme particulièrement prometteuse (Lalut et al Future Med Chem 2017). L'objectif est double : 1) identifier les corrélats neuronaux de la résilience cognitive dans un modèle préclinique de la MA ; 2) tester la pertinence thérapeutique de la modulation des R5HT4 pour prévenir ou retarder l'apparition des signes de la MA. Le modèle récemment décrit de signes précoces de la MA (transfert bilatéral de vecteurs AAV portant des formes mutées d'APP et de PS1 humaines dans l'hippocampe ; collaboration AgenT ; Audrain et al Cereb Cortex 2017) sera appliqué chez le rat LOU/c/jall (LOU), décrit comme présentant un vieillissement réussi par rapport au rat Wistar (Paban et al Brain Struct Funct 2013) et pour lequel nous avons récemment mis en évidence une moindre atteinte cognitive suite à un challenge amyloïdogénique. Tâche 1 : A. Analyse comparative des fonctions cognitives entre les rats LOU et Wistar suite à l'induction de la MA, en vue d'identifier une résilience cognitive chez le rat LOU. B. Etude des corrélats cérébraux pathologiques (dépôts amyloïdes, protéines tau et sAPPalpha, intégrité de la voie des R5HT4) et fonctionnels (neurotransmission et plasticité hippocampique).

Tâche 2 : Evaluation de l'efficacité d'une activation des R5HT4 (agoniste de référence des R5HT4 et un candidat-médicament, le donécopride (Lecoutey et al PNAS 2014)) sur les atteintes cognitives observées.

Resilience describes the ability to preserve cognition, irrespective of the level of neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD). Cognitive resilience accounts for clinical heterogeneity state of patients and is thought to be responsible of the translational failures of drugs' efficacy (Souchet et al Neural Regen Res 2018). This project aims to understand the neurobiological mechanisms behind the cognitive resilience in order to afford new insights in the search for therapeutic targets to prevent and/or cure AD. The serotonergic system modulation, through the activation of 5-HT4 receptors (5HT4R), appears as particularly promising to prevent and/or limit the progression of AD (Lalut et al Future Med Chem 2017). The objectives are 1) to characterize the neuronal correlates of cognitive resilience in a preclinical model of AD and 2) to test the therapeutic relevance of 5HT4R pathway modulation to delay and/or prevent the development of AD signs. The recently developed model of early signs of human AD (bilateral transfer of AAV vectors carrying mutated forms of human APP and PS1 to the hippocampi; collaboration with AgenT; Audrain et al Cereb Cortex 2017) will be performed in the attractive LOU/c/jall rats (LOU) model of successful aging (Paban et al Brain Struct Funct 2013), that we recently identified as cognitively resilient to an amyloidogenic challenge in comparison with Wistar rats. Task1: A. Appraisal of cognitive resilience by comparing the behavioral responses of LOU rats versus Wistar rats following the AD induction. B. Investigation of the pathological (amyloid, tau and sAPPalpha neuropathological features, 5-HT4 pathway integrity) and functional cerebral correlates (neurotransmission and plasticity). Task2: Evaluation of pharmacological 5HT4R activation efficacy (RS67333 as 5-HT4R agonist of reference and the new encouraging drug Donecopride (Lecoutey et al PNAS 2014), to alleviate the cognitive deficits observed.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat devra posséder des compétences en expérimentation animale, notamment dans la conduite de tests comportementaux d'ordre mnésique (modèles d'étude de la mémoire) et la pharmacologie. Une expérience en électrophysiologie est également souhaitable (enregistrement extracellulaire ex-vivo, patch-clamp, et/ou EEG). Une formation en Neurosciences (incluant plus particulièrement la neurobiologie et pharmacologie de la mémoire) est demandée.

The applicant must be competent in animal experimentation, particularly for behavioural mnesic and pharmacological studies. Expertise in electrophysiology (extracellular ex vivo recording, patch-clamp, in vivo EEG recordings) is required. The applicant's profile should include a training in Neuroscience (a background in the neurophysiological and neuropharmacological bases of learning and memory would be appreciated).

Contacts

FRERET Thomas

thomas.freret@unicaen.fr

02 31 56 68 77

LEGER Marianne

marianne.leger@unicaen.fr

02 31 56 68 76