

Discipline : Pharmacologie

Sujet : Amélioration transmission sérotoninergique : stratégie innovante de la dépression majeure

Acronyme : SERENITY

Mots clés : Neuropharmacologie, Sérotonine, Anxiété/Dépression, Animaux, Cognition

Direction de thèse : Fréret Thomas

Unité de recherche : UMRS1075(Unicaen/Inserm) COMETE

Etablissement : Université Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Normandie Recherche 100% (sous condition suspensive d'obtention du financement)

Contact : thomas.freret@unicaen.fr

Le trouble dépressif majeur (TDM) touche environ 20 % de la population au cours de leur vie. Bien que les antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), soient le traitement de première ligne, ils présentent plusieurs limitations majeures. Les ISRS ont un délai d'action retardé et ne traitent pas efficacement l'anxiété et les symptômes cognitifs, qui sont des effets résiduels fréquents du MDD et contribuent au risque de rechute. Le récepteur de la sérotonine de type 4 (5HT4R), principalement présent dans le système limbique, y compris l'hippocampe, a émergé comme une cible prometteuse. Des preuves précliniques récentes ont montré que les agonistes 5HT4R peuvent produire des effets anxiolytiques et antidépresseurs rapides, et leur administration a également démontré une amélioration des performances mnésiques. De manière remarquable, des effets cognitifs similaires ont été observés chez des volontaires humains en bonne santé. Même si les mécanismes neurobiologiques précis restent flous, des données suggèrent que l'hippocampe joue un rôle clé dans les effets antidépresseurs et cognitifs induits par l'activation de 5HT4R. Une approche combinée utilisant un agoniste 5HT4R pour pallier les limites des ISRS (délai d'action, anxiété et déficits cognitifs) pourrait améliorer la prise en charge des patients souffrant de MDD. Des expériences préliminaires ont confirmé que cette stratégie gère efficacement les comportements anxieux et dépressifs, offrant une preuve de concept pour des recherches supplémentaires. Les avancées en chimie médicinale permettent désormais le développement de ligands multi-cibles (MTDL), offrant une approche innovante pour traiter le MDD. De plus, ce projet exploitera également la biologie chimique pour explorer le rôle de la formation hippocampique dans l'évolution des patients atteints de MDD et leur réponse à la thérapie pharmacologique MTDL.

Major Depressive Disorder (MDD) affects about 20% of the population over their lifetime. While antidepressants and notably Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), are the first-line treatment, they have several major limitations. SSRIs exhibit have a delayed onset of action and do not address anxiety and also cognitive symptoms, which are common residual effects of MDD, contributing to relapse risk. The serotonin type 4 receptor (5HT4R), mainly found in the limbic system, including the hippocampus, has emerged as a promising target. Recent preclinical evidences showed that 5HT4R agonists may produce rapid

anxiolytic/antidepressant effect, and their administration has also been shown to enhance memory. Remarkably, similar cognitive benefits were observed in healthy human volunteers. Although the exact neurobiological mechanisms remain unclear, evidence suggests that the hippocampus plays a crucial role in the antidepressant and cognitive effects mediated by 5HT₄R activation. A combinatory approach utilizing a 5HT₄R agonist to address the limitations of SSRI (onset of action, anxiety and cognitive impairment) could facilitate more effective management of MDD patients. Preliminary experiments have confirmed that this strategy effectively manages anxiety and depressivelike behaviors, offering proof-of-concept for further investigation. Advances in medicinal chemistry now enable the development of multi-target ligands (MTDLs), presenting an innovative approach to managing MDD. Additionally, this project will also leverage chemical biology, to investigate the role of hippocampal formation in the course of MDD patients and how it would respond to pharmacological MTDL therapy.