

Discipline : Neurosciences cognitives

Sujet : Mécanismes de plasticité cérébrale et résilience cognitive dans la maladie d'Alzheimer

Acronyme : ALZCORE

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, Résilience, Mémoire, Plasticité cérébrale, Animal

Direction de thèse : LEGER Marianne

Unité de recherche : UMRS 1075 COMETE

Etablissement : Université de Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : marianne.leger@unicaen.fr

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-évolutive représentant la 1ère cause de démence et dont la prise en charge thérapeutique constitue un véritable défi collectif. De manière intéressante, il a été observé que pour un même niveau d'altération cérébrale (lésions amyloïdes, pathologie Tau), certains patients souffrent de troubles cognitifs tandis que d'autres présentent des capacités de mémoire préservées. Le concept de résilience cognitive (RC) a ainsi été proposé pour expliquer le fait que certains sujets conservent des performances cognitives supérieures à celles attendues, compte tenu de la sévérité des lésions cérébrales constatées. Cependant, les mécanismes neuroprotecteurs sous-jacents demeurent encore largement méconnus. Notre projet vise à identifier, grâce à une modélisation chez l'animal de l'hétérogénéité des niveaux de RC observée en clinique, la signature cérébrale de la RC. Pour cela, notre unité de recherche dispose d'un modèle animal innovant de RC basé sur la combinaison d'un modèle animal de vieillissement réussi avec un modèle des formes sporadiques de la MA. L'objectif sera d'identifier, par une approche descriptive, les mécanismes de plasticité neuronale et synaptique impliqués dans la RC et d'approfondir l'étude de ses substrats par des analyses protéomiques. Par une approche interventionnelle environnementale, notre projet vise également à promouvoir la RC chez des rats non résilients. La caractérisation d'une signature cérébrale commune de la RC, d'origine spontanée ou induite environnementalement, nous permettra d'identifier des cibles moléculaires dont la stimulation, notamment par des agents pharmacologiques novateurs et ciblés, serait susceptible de réduire le développement de la MA dès ses stades précoces. Ces résultats pourront servir de support conceptuel à la validation d'une stratégie médicale personnalisée qui pourrait s'adapter au statut cognitif du patient atteint de la MA, c'est-à-dire résilient ou non résilient.

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease. It is the leading cause of dementia and its therapeutic management represents a real collective challenge. It is interesting to note that with the same level of brain damage (amyloid lesions, tau pathology), some patients suffer from cognitive impairment while others have preserved memory capacity. The concept of cognitive resilience (CR) has therefore been proposed to explain the fact that some subjects retain cognitive performance above what would be expected given the severity of the brain lesions observed. However, the underlying neuroprotective mechanisms remain largely unknown. The aim of our project is to use animal models to identify the brain signature of CR, based on the heterogeneity of CR levels observed in clinical trials. To this end, our research unit has an innovative animal model of CR based on the combination of an animal model of successful ageing with a model of sporadic forms of Alzheimer's disease. The aim is to use a descriptive approach to identify the neuronal and synaptic plasticity mechanisms involved in CR and to investigate its substrates in more detail using proteomic analyses. Using an environmental intervention approach, our project also aims to promote CR in non-resilient rats. The characterisation of a common brain signature of CR, whether spontaneous or environmentally induced, will allow us to identify molecular targets whose stimulation, in particular by innovative and targeted pharmacological agents, could reduce the development of AD in its early stages. These results could serve as conceptual

support for the validation of a personalised medical strategy that could be adapted to the cognitive status of the AD patient, i.e. resilient or non-resilient.