Encadrante : Raphaëlle PARDOSSI-PIQUARD

(04 93 95 34 58 – pardossi@ipmc.cnrs.fr)

Sujet / Thématique : Effet de la photobiomodulation sur la pathologie liée au fragment C99 dans la maladie d’Alzheimer.

Master 2 de préférence

Mots-clés: *Alzheimer, C99, photobiomodulation, mitochondrie, souris 3xTgAD.*

La maladie d'Alzheimer (MA) est un syndrome neurodégénératif dont l'une des marques histopathologiques observée dans les cerveaux des patients est une accumulation et une agrégation anormale du peptide amyloïde(Aß) formant les plaques séniles. Selon l’hypothèse amyloïde ce peptide Aß serait responsable du tableau clinique de démence. En réalité, la situation est beaucoup plus complexe et d’autres fragments comme le C99 précurseur du peptide Aß, pourraient être aussi impliqués dans la pathologie. Au laboratoire, nous avons mis en évidence une accumulation précoce du C99 dans le cerveau des souris 3xTgAD, modèle de la MA (1). Cette accumulation du C99 est associée à un phénotype de type apathique des souris (2) et induit non seulement un défaut dans la dégradation lysosomale et autophagique (3) mais aussi un dysfonctionnement mitochondrial au niveau de la structure, de la fonction et de la dégradation des mitochondries par mitophagie (4). La photobiomodulation (PBM) qui consiste en une exposition transcrânienne non invasive à la lumière infrarouge, est connue pour ses propriétés neuroprotectrices notamment dans le cadre de la maladie de Parkinson en agissant sur la fonction mitochondriale. Notre objectif est ici d'étudier l’effet bénéfique potentiel de la PBM, *in vivo*, sur la toxicité du C99 et de déterminer si la PBM est capable de restaurer les altérations mitochondriales induites par l’accumulation du C99 dans le modèle de souris 3xTgAD.

Les premiers résultats montrent qu’une exposition quotidienne de 5 minutes pendant 3 mois des souris 3xTgAD à la PBM améliore le phénotype de type apathique de ces souris. L’objectif est désormais d’étudier au niveau moléculaire et cellulaire les modifications induites par la PBM qui pourraient expliquer l’amélioration du phénotype observé. Les échantillons de cerveaux de ces souris seront analysés en biochimie (western-blot) et en imagerie (microscopie confocale et immunofluorescence) afin de déterminer précisément l’impact de la PBM sur l’autophagie, la mitophagie ainsi que sur l’expression et la localisation des protéines mitochondriales.

Références bibliographiques associées au projet :

1. Lauritzen, I., Pardossi-Piquard, R., Bauer, C., Brigham, E., Abraham, J. D., Ranaldi, S., Fraser, P., St-George-Hyslop, P., Le Thuc, O., Espin, V., Chami, L., Dunys, J., and Checler, F. (2012) The beta-secretase-derived C-terminal fragment of betaAPP, C99, but not Abeta, is a key contributor to early intraneuronal lesions in triple-transgenic mouse hippocampus. *J Neurosci* **32**, 16243-16255a

2. Bourgeois, A., Lauritzen, I., Lorivel, T., Bauer, C., Checler, F., and Pardossi-Piquard, R. (2018) Intraneuronal accumulation of C99 contributes to synaptic alterations, apathy-like behavior, and spatial learning deficits in 3xTgAD and 2xTgAD mice. *Neurobiol Aging* **71**, 21-31

3. Lauritzen, I., Pardossi-Piquard, R., Bourgeois, A., Pagnotta, S., Biferi, M. G., Barkats, M., Lacor, P., Klein, W., Bauer, C., and Checler, F. (2016) Intraneuronal aggregation of the beta-CTF fragment of APP (C99) induces Abeta-independent lysosomal-autophagic pathology. *Acta Neuropathol* **132**, 257-276

4. Vaillant-Beuchot, L., Mary, A., Pardossi-Piquard, R., Bourgeois, A., Lauritzen, I., Eysert, F., Kinoshita, P. F., Cazareth, J., Badot, C., Fragaki, K., Bussiere, R., Martin, C., Mary, R., Bauer, C., Pagnotta, S., Paquis-Flucklinger, V., Buee-Scherrer, V., Buee, L., Lacas-Gervais, S., Checler, F., and Chami, M. (2021) Accumulation of amyloid precursor protein C-terminal fragments triggers mitochondrial structure, function, and mitophagy defects in Alzheimer's disease models and human brains. *Acta Neuropathol* **141**, 39-65