Équipe d'accueil:

Métabolisme de l’ARN et maladies liées au neuro-développement (B. Bardoni)

Encadrant:

Dr. Aurore THOMAZEAU

thomazeau@ipmc.cnrs.fr

Titre du sujet de master/Title :

**-** La signalisation non-conventionnelle des récepteurs NMDA : une nouvelle cible thérapeutique pour la déficience intellectuelle

(La signalisation non-conventionnelle des NMDARs: nouvelle cible thérapeutique pour la déficience intellectuelle)

- Unconventional signaling of NMDARs: a new therapeutic target for Intellectual Disabilities

Master 1 ou 2.

Mots clés/ Keywords :

- Neurobiologie, Déficience Intellectuelle, Troubles du Spectre de l'Autisme, Biologie Moléculaire, modèle animal, récepteur NMDAR, voies de signalisation.

- Neurobiology, Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorder, Fragile-X syndrome, Molecular biology, mouse model, NMDA receptor, signaling pathways.

Résumé :

À l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapies fondées sur des mécanismes pour la déficience intellectuelle (DI). Le principal obstacle a été d'identifier les processus cellulaires défectueux dans le cerveau qui perturbent le comportement et la cognition (1). Le Syndrome de l'X Fragile (SXF) est la principale cause de DI héréditaire et la première cause monogénique de troubles du spectre autistique (TSA). Il résulte de l'absence ou de la mutation d’une protéine spécifique, la Fragile X Messenger RibonucleoProtein (FMRP). FMRP est une protéine de liaison à l'ARN, contrôlant la traduction locale d'ARN messagers codant en particulier pour des protéines nécessaires au développement et aux fonctions des synapses (1, 2). Mes anciens travaux sur des modèles animaux monogéniques du SXF ont soutenu l'idée qu'un axe de la physiopathologie était la plasticité synaptique et la synthèse des protéines médiées par les récepteurs NMDA (NMDARs) (3). Mes derniers travaux ont dévoilé un nouveau mode de signalisation des NMDARs dans la plasticité synaptique et identifié de nouveaux partenaires de signalisation (4,5). Notre recherche actuelle vise à développer cette idée clé : la perturbation de la signalisation non-conventionnelle des NMDARs dans la plasticité synaptique est une cible clé dans le traitement de la déficience intellectuelle. Basé sur des approches moléculaires et d’imagerie sur tranches de cerveau du souris WT et SFX, ce projet de Master permettra de clarifier i) la compréhension globale de la signalisation non-conventionnelle des NMDARs et ii) la manière dont elle est compromise dans la DI, avec pour but le développement de pharmacothérapies plus ciblées.

Abstract:

At present, there are no mechanism-based therapies for intellectual disability (ID). The main obstacle has been to identify the defective cellular processes in the brain that disrupt behavior and cognition (1). Fragile X syndrome (FXS) is the leading cause of inherited ID and the first monogenic cause of autism spectrum disorders (ASD). It results from the absence or mutation of a specific protein, Fragile X Messenger RibonucleoProtein (FMRP). FMRP is an RNA-binding protein, controlling the local translation of messenger RNAs coding in particular for proteins required for synapse development and function (1, 2). My earlier work on monogenic animal models of FXS supported the idea that an axis of pathophysiology was synaptic plasticity and NMDA receptor-mediated protein synthesis (NMDARs) (3). My latest work has unveiled a new mode of NMDAR signaling in synaptic plasticity and identified new signaling partners (4,5). Our current research aims to develop this key idea: the disruption of unconventional NMDAR signaling in synaptic plasticity is a key target in the treatment of intellectual disability. Based on molecular and imaging approaches in WT and SFX mouse brain slices, this Master's project will clarify i) the global understanding of unconventional NMDAR signaling and ii) how it is compromised in ID, with the aim of developing more targeted pharmacotherapies.

Related Publications:

1- S. Castagnola, et al., "The Search for an Effective Therapy to Treat Fragile X Syndrome: Dream or Reality?" Front Synaptic Neurosci, 2017. 9: p. 15. DOI: 10.3389/fnsyn.2017.00015.

2- A. Khayachi, C. Gwizdek et al., "Sumoylation regulates FMRP-mediated dendritic spine elimination and maturation". Nat Commun, 2018. 9(1): p. 757. DOI: 10.1038/s41467-018-03222-y

3- A. Thomazeau, et al., “Dissociation of functional and structural plasticity of dendritic spines during NMDAR and mGluR-dependent long-term synaptic depression in wild-type and fragile X model mice. Mol Psychiatry 2021. 26, 4652–4669. DOI: 1038/s41380-020-0821-64

4- A. Thomazeau et al., “ Non-ionotropic presynaptic NMDA receptor signaling in tLTD“. En revision. eLife.

5- JP Dupuis et al. “NMDA receptor functions in health and disease: Old actor, new dimensions”. Neuron. 2023 Aug 2;111(15):2312-2328. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.05.002.

Contact:

Dr. Aurore THOMAZEAU, [thomazeau@ipmc.cnrs.fr](mailto:thomazeau@ipmc.cnrs.fr)