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, actimetrie, 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. Cependant cette hypothèse est encore incomplète et d’autres fragments comme le C99 issus de la même voie de protéolyse amyloïdogène de son précurseur ßAPP, pourraient être aussi impliqués dans la pathologie. Au laboratoire, nous avons mis en évidence dans le cerveau des souris 3xTgAD, modèle de la MA, une accumulation précoce du C99 (1), qui en l’absence d’Aβ est associée à un phénotype de type apathique des souris (2). L’accumulation du C99 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 par mitophagie des mitochondries (4). La photobiomodulation (PBM) qui consiste en une exposition transcrânienne non invasive à la lumière infrarouge, est connue pour ses propriétés protectrices notamment dans la maladie de Parkinson en agissant sur la fonction mitochondriale. Notre objectif sera d'étudier l’effet bénéfique potentiel de la PBM, in vivo, sur la toxicité du C99 et déterminer si la PBM est capable de restaurer les altérations mitochondriales induites par l’accumulation du C99 dans le modèle de souris 3xTgAD.

Ce projet nécessitant une manipulation des souris, une formation en expérimentation animale serait appréciable. Ce projet fera appel à diverses techniques dont la mesure de l’activité spontanée des souris par actimétrie mais aussi la microscopie confocale, l'immunofluorescence et le western blot.

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