

TITRE DU PROJET (limité chacun à 255 caractères) :

Etude transdiagnostique des mécanismes neurobiologiques sous-jacents à la Réserve Cognitive et leur rôle dans la Prise de Décision adaptée : focus sur la matrice extracellulaire cérébrale

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : **VAN WAES**

Prénom : **Vincent**

Section CNU : **69**

Grade : **PU**

HDR : Date de soutenance : 24/06/2016 Discipline : Neurosciences

L'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) :

19 rue Ambroise Paré, Bâtiment Rabelais - bureau R119

25030 Besançon - France

(+33)3.81.66.55.97

vincent.van_waes@univ-fcomte.fr

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) :

Laboratoire de recherches Intégratives en Neurosciences et psychologie Cognitive (LINC),

UMR 1322 INSERM, Université Marie et Louis Pasteur.

Directeur : PU Vincent VAN WAES

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

Nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)

Ce projet de thèse sera réalisé au sein de l'unité de recherche UMR 1322, au Laboratoire de recherches Intégratives en Neurosciences et psychologie Cognitive (LINC) de Besançon.

Localisation

Le doctorant disposera d'un bureau équipé au sein du laboratoire, à l'adresse *19 rue Ambroise Paré, Bâtiment Rabelais - bureau R116, 25030 Besançon.*

Les expériences se dérouleront principalement dans les installations destinées à la recherche préclinique de l'UFR Santé (bâtiment Rabelais), notamment au niveau des plateformes (i) Animalerie Centrale – plateforme de comportement, et (ii) plateforme d'histologie et de microdissection lasser. Des expériences complémentaires en biologie

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

moléculaire sont prévues en collaboration et/ou prestation de service avec la plateforme EpigeneXP (UMR 1098, UMLP). Un séjour de collaboration et formation scientifiques est prévu lors de la troisième année de thèse, à Chicago (Etats Unis), au Département d'anatomie et Biologie Cellulaire à l'Université d'Illinois (Prof. Kuei Tseng).

Nom du directeur de thèse

PU Vincent VAN WAES (CNU 69)

Adresse courriel du contact scientifique

vincent.van_waes@univ-fcomte.fr

Titre du projet

Etude transdiagnostique des mécanismes neurobiologiques sous-jacents à la Réserve Cognitive et leur rôle dans la Prise de Décision adaptée : focus sur la matrice extracellulaire cérébrale

Description du projet (2 pages maximum)

Contexte de la recherche

La **prise de décision** est un processus intégratif et à valeur adaptative, fondamental pour répondre aux besoins vitaux et maintenir les interactions sociales. Dans des environnements dynamiques et incertains, une prise de décision optimale peut s'avérer cruciale pour la survie, tant individuelle que collective. La prise de décision est modulée par divers facteurs, notamment la motivation des individus, leur flexibilité cognitive (capacité d'apprentissage et d'adaptation à des environnements changeants), ainsi que par d'autres facteurs comme le stress [1]. Des déséquilibres de ces facteurs sont observés dans des contextes cliniques variés, tels que les **troubles neuropsychiatriques** (dépression, anxiété), les **maladies neurodégénératives** (maladie d'Alzheimer, Parkinson) ainsi que lors du **vieillessement sain** [2-4]. Ces perturbations contribuent à une altération de la prise de décision, un marqueur clé du **déclin cognitif**.

Les recherches récentes dans le domaine des neurosciences ont cependant révélé que le cerveau possède une capacité d'adaptation lui permettant de compenser certaines facettes du déclin cognitif, assurant ainsi une stabilité (cognitive) fonctionnelle au fil du temps [5]. En effet, certains individus présentant des biomarqueurs classiques de pathologies (comme des plaques amyloïdes et des dépôts neurofibrillaires de la protéine Tau phosphorylée dans la maladie d'Alzheimer, ou des taux de cortisol comparables à ceux des patients souffrant d'anxiété ou de dépression) conservent des capacités décisionnelles « normales » et un comportement adapté au quotidien [6,7]. Ces observations illustrent l'existence d'un continuum physiopathologique des capacités cognitivo-émotionnelles, soulignant l'importance de la médecine de précision dans ce cadre.

La théorie de la **Réserve Cognitive** propose un modèle continu, sans seuil critique, expliquant la résilience face au déclin cognitif, qu'il soit physiologique ou pathologique [8]. Selon cette théorie, les expériences de vie – telles que les années d'études scolaires, les interactions et expériences sociales et les activités de loisir – permettraient de développer un avantage adaptatif [9]. Bien que les mécanismes sous-jacents restent à élucider, ils impliqueraient probablement des processus de plasticité cérébrale, retardant ainsi l'apparition du déclin cognitif associé à divers contextes cliniques. Cependant, les raisons et les modalités précises par lesquelles ces activités exercent un effet protecteur sur le cerveau restent encore mal comprises.

De manière particulièrement pertinente pour l'étude de la Réserve Cognitive, des phénotypes de résilience sont également observés en laboratoire chez des modèles murins de pathologies. Ce parallélisme, à forte valeur translationnelle, offre une opportunité unique

d'explorer les mécanismes neurobiologiques sous-tendant ce phénomène. Des études très récentes [10] ont mis en évidence un lien entre la restructuration de la **matrice extracellulaire (MEC) cérébrale** et les variations de l'enrichissement environnemental, suggérant sa contribution potentielle dans la résilience individuelle. Ces résultats soulignent l'importance de l'environnement cellulaire, notamment des facteurs modulant la communication entre neurones, cellules gliales et barrières cérébrales. Une étude en cours au LINC est allée plus loin, et des premiers résultats encourageants associent d'une part (i) des structures spécifiques de la MEC, appelées réseaux périneuronaux, à la Réserve Cognitive dans un modèle murin transgénique de la maladie d'Alzheimer, et d'autre part (ii) leur contribution à la sociabilité des individus (données non publiées, Seichepine *et al.*, 202X en préparation). Ces résultats revêtent une importance particulière, car l'étude de l'association entre les comportements sociaux et les maladies neurodégénératives dans les modèles animaux reste émergente. De plus, les données concernant l'impact précis des interactions sociales sur la prise de décision adaptée demeurent limitées.

Objectifs

Les objectifs principaux de ce projet doctoral sont :

- (1) Evaluer la cinétique du déclin cognitif dans des contextes sociaux variés afin de maximiser la validité écologique des expériences et donc, la valeur translationnelle des résultats obtenus.
- (2) Identifier des marqueurs « socio-comportementaux » de la Réserve Cognitive et la prise de décision adaptée pour comprendre la résilience en contextes dynamiques et incertains.
- (3) Investiguer le rôle de la MEC cérébrale dans le développement et maintien de la Réserve Cognitive.

Méthodologie

La méthodologie envisagée dans ce projet de thèse fait partie des expertises du LINC. Les expériences précliniques utiliseront principalement le modèle murin transgénique 3xTg-AD (maladie d'Alzheimer) et, de manière complémentaire, un modèle d'anxiété/dépression induit par l'administration de corticostérone, tous deux présentant un déclin cognitif marqué.

- *Etape à visée transdiagnostique* : évaluation du rôle de la MEC dans la variabilité comportementale interindividuelle à partir des tissus biologiques disponibles au LINC, récoltés de cohortes murines neuropathologiques. Cette étape permettra de raffiner les premières hypothèses mécanistiques.
- *Caractérisation phénotypique des capacités décisionnelles* : évaluation à partir d'une batterie de tests comportementaux en contexte social permettant l'identification des sous-populations résilientes et sensibles au déclin cognitif. L'identification de mécanismes potentiels permettra l'intégration de méthodes de modulation *in vivo* (pharmacologiques et ou pharmacogénétiques) d'éléments cellulaires et/ou moléculaires.
- *Analyse post mortem* : combinaison de techniques de biologie moléculaire et d'histologie (protéomique, transcriptomique, transparisation de tissus), et d'imagerie à haute résolution (microscopie confocale et électronique), pour investiguer le rôle de la MEC cérébrale dans la Réserve Cognitive.

Résultats attendus et impact sociétal

Une forte variabilité est attendue entre les performances comportementales observées en contexte social par rapport aux tests individualisés, en ce qui concerne les différentes facettes du déclin cognitif – prise de décision, motivation, flexibilité cognitive, gestion des émotions. Ces résultats sont essentiels pour la conception de tâches précliniques à valeur translationnelle.

Une différence dans la restructuration de la MEC cérébrale (changements de composition, d'organisation et de communication) est attendue entre les individus sensibles et résilients au déclin cognitif en contexte pathologique. La caractérisation de ces modifications pourrait aboutir à l'identification de biomarqueurs de la Réserve Cognitive, et permettrait dans le meilleur des cas, de proposer de nouvelles stratégies d'intervention thérapeutiques visant à prolonger la qualité de vie des patients.

[1] Husain et Roiser, *Nature Reviews Neuroscience*, 2018.

[2] Deary *et al.*, *British Medical Bulletin*, 2009.

[3] Wilson *et al.*, *Neurology*, 2010.

[4] Sosa-Ortiz *et al.*, *Archives of Medical Research*, 2012.

[5] Burke et Barnes, *Nature Reviews Neuroscience*, 2006.

[6] Katzman *et al.*, *Annals of Neurology*, 1988.

[7] Ince, *The Lancet*, 2001.

[8] Stern *et al.*, *Alzheimer's and Dementia*, 2020.

[9] Stern *et al.*, *Neuropsychologia*, 2009.

[10] Bouisset *et al.*, *iScience*, 2025.

Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Ce projet de recherche est soutenu par l'UMLP (financement récurrent de LINC). Les plateformes du LINC ont obtenu des financements : (i) la plateforme de comportement, avec l'acquisition de 7 enceintes automatisées pour l'évaluation des comportements de type opérants (*Projet Région Envergure Tasty-Lipids*) qui se somment aux 5 cages déjà opérationnelles (*Financement Chrysalide*), et des dispositifs pour l'évaluation des comportements sociaux ; et (ii) la plateforme d'histologie (DimaCell), avec l'acquisition conjointe avec l'UMR RIGHT 1098 de deux automates pour la préparation d'échantillons en vue d'analyses histologiques, ainsi qu'un cryostat (*Financement Equipement et Certification 2025*), et qui seront utilisées lors de l'évaluation *post mortem* des échantillons cérébraux récoltés.

Connaissances et compétences requises

Le candidat devra avoir acquis des bases en expérimentation animale et plus particulièrement, des connaissances et compétences en évaluation de comportements de type émotionnel et cognitif chez la souris. De l'expérience pratique et des connaissances théoriques sur des modèles murins de maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives seront fortement appréciées. Des compétences en immunohistologie et biologie moléculaire sont souhaitées, ainsi que des notions en codage du langage R.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

La prise de décision est un processus à valeur adaptative, fondamental pour répondre aux besoins vitaux et maintenir les interactions sociales. Elle est modulée par des facteurs comme la motivation, la flexibilité cognitive et le stress, et des altérations de ces facteurs sont observées dans les troubles neuropsychiatriques et les maladies neurodégénératives, ainsi que lors du vieillissement sain. Cependant, le cerveau possède une capacité d'adaptation lui permettant de compenser certaines facettes du déclin cognitif. Ainsi, certains individus présentant des biomarqueurs classiques de pathologies conservent des capacités décisionnelles « normales ». La théorie de la Réserve Cognitive est un modèle expliquant cette résilience, dont les expériences de vie sont à l'origine de cet avantage adaptatif. Les mécanismes sous-jacents à cette résilience restent à élucider, ainsi que les modalités précises par lesquelles les expériences de vie exercent un effet protecteur sur le cerveau. A partir de modèles murins de neuropathologies (Alzheimer et anxiété/dépression), ce projet doctoral vise à (1) évaluer la cinétique du déclin cognitif dans des contextes sociaux variés, (2) identifier des marqueurs « socio-comportementaux » de la Réserve Cognitive et

de la prise de décision, et (3) investiguer les mécanismes sous-jacents à la Réserve Cognitive avec un focus sur le rôle de la matrice extracellulaire (MEC) cérébrale. Pour cela, ce projet propose une caractérisation phénotypique des capacités décisionnelles à partir d'une batterie de tests comportementaux en contexte social, et une caractérisation tissulaire et mécanistique de la MEC cérébrale ayant un rôle potentiel sur les comportements observés. La caractérisation des modifications de la MEC pourrait permettre l'identification de biomarqueurs de la Réserve Cognitive, et de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à prolonger la qualité de vie des patients.

Decision-making is an adaptive process that is essential for meeting vital needs and maintaining social interactions. It is modulated by factors such as motivation, cognitive flexibility, and stress, and disruptions in these processes are observed in neuropsychiatric disorders, neurodegenerative diseases, and even during healthy aging. Nevertheless, the brain possesses adaptive capacities that allow compensation for certain aspects of cognitive decline. As a result, some individuals who exhibit classical pathological biomarkers retain "normal" decision-making abilities. Cognitive Reserve theory provides a framework to explain this resilience, suggesting that life experiences contribute to this adaptive advantage. However, the mechanisms underlying such resilience remain poorly understood, as do the precise pathways through which life experiences exert protective effects on the brain. Using murine models of neuropathologies (Alzheimer's disease and anxiety/depression), this doctoral project aims to: (1) assess the trajectory of cognitive decline across diverse social contexts; (2) identify socio-behavioral markers of Cognitive Reserve and decision-making; and (3) investigate the mechanisms underlying Cognitive Reserve, with a particular focus on the role of the brain extracellular matrix (ECM). To this end, the project will combine a phenotypic characterization of decision-making abilities—using a battery of behavioral tests conducted in social contexts—with tissue-level and mechanistic analyses of the brain ECM and its potential contribution to the observed behaviors. Characterizing ECM alterations may enable the identification of biomarkers of Cognitive Reserve and support the development of innovative therapeutic strategies aimed at preserving patients' quality of life.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous :

2 choix possibles maximum –les intitulés sont ceux d'ABG),

Ex : vous ne pouvez pas sélectionner uniquement informatique lorsqu'il est indiqué informatique, électronique :

- **Biologie**
- **Psychologie, neurosciences**

Indiquez quelques mots clés concernant votre sujet) :

Prise de décision – Réserve Cognitive – Variabilité interindividuelle - Matrice extracellulaire