|  |  |
| --- | --- |
| **Unité de recherche** | **GMPc - EA4259**  **Université de Caen** |
| **Sujet de thèse** | **Effet de la co-modulation de 3 cibles d’intérêt (récepteurs sérotoninergiques 5-HT4, 5-HT6 et acétylcholinesterase) dans le traitement des troubles cognitifs associés à la maladie d’Alzheimer.** |

|  |
| --- |
| **Michel Boulouard / Thomas Freret**  [**michel.boulouard@unicaen.fr**](mailto:michel.boulouard@unicaen.fr)  [**thomas.freret@unicaen.fr**](mailto:thomas.freret@unicaen.fr)  **Tél. : 02 31 56 68 76 / 02 31 56 68 77** |

|  |  |
| --- | --- |
| En raison de l'aspect multidimensionnel de la maladie d'Alzheimer (MA), aucun médicament idéal n’existe à ce jour. Cependant, un intérêt croissant se porte actuellement sur des ligands capables d’interagir avec des cibles multiples (MTDL) comme le donecopride, que nous avons décrit récemment. Ce candidat-médicament est doué d’une activité inhibitrice vis-à-vis de l’acétylcholinesterase (AChEI) couplée à un effet agoniste vis à vis du récepteur 5-HT4. Un autre récepteur sérotoninergique, le récepteur 5-HT6 apparaît aussi comme une cible thérapeutique d’intérêt dans la correction des troubles cognitifs associés à la MA. L’intérêt à visée thérapeutique du blocage des récepteurs 5-HT6 est souligné par le développement du dérivé AE58054 actuellement en phase 3 des essais cliniques pour le traitement de la MA. Le mécanisme sous-jacent de ses effets bénéfiques est mal connu, même si une modulation de la libération centrale de neurotransmetteurs (notamment une augmentation de la libération d'acétylcholine et de glutamate) est avancée. De manière intéressante, les effets prometteurs observés du AE58054 implique toutefois une association avec le donépezil (AChEI actuellement sur le marché), suggérant une synergie d’action de ces deux composés. Dès lors notre programme de recherche s’attachera à démontrer l’intérêt thérapeutique du développement de nouveaux MTDL ayant une triple activité d’action : à la fois comme agent curatif « disease modifier » (agonistes des récepteurs 5-HT4 et antagonistes des récepteurs 5-HT6) et comme traitement symptomatique (agonistes 5-HT4R, antagonistes 5-HT6R, AChEI) ; et à en étudier les mécanismes neurobiologiques associés. L’apport d’une preuve de concept préclinique de l’intérêt d’une co-modulation de ces trois cibles pourrait, à l’instar du donecopride, ouvrir la voie au développement de nouveaux candidat-médicaments. | Because of the multidimensional aspect of the Alzheimer's disease (AD), no ideal medication exists so far. However, ligands capable of interacting with multiple targets (MTDL), such as donecopride a drug-candidate we recently developed has gather an increasing interest. Having both an acetylcholinesterase inhibitory activity (AChEI), and an agonistic activity toward 5-HT4 receptor, it offers potential interest in the field of AD. Another serotoninergic receptor, the 5-HT6 receptor also appears as a therapeutic target of interest against cognitive disorders associated to AD. A valuable example of the beneficial effect of 5-HT6R blockage is AE58054, which is currently in phase 3 of clinical trials for AD treatment. The underlying mechanism of its beneficial effects is poorly known. It is thought to be mediated through a modulation of neurotransmitters’ release (notably an increase of the release of acetylcholine and glutamate). In an interesting way, the observed beneficial effect of the AE58054 implies nevertheless an association with donepezil (AChEI currently over the market) suggesting a synergy of action of these two compounds. Thus, our research program will aim to demonstrate the therapeutic interest of new MTDLs, against three targets to gather a curative or "disease modifying" activity (5-HT4R agonist and 5-HT6R antagonist) and a symptomatic treatment (5-HT4R agonist, 5-HT6R antagonist, AChEI), as well as deciphering the underlying neurobiological mechanisms. Such a proof of preclinical concept of the co-modulation of those 3 targets, as for donecopride, allows major breakthroughs to the design of more efficient drug-candidates |
| Candidat : Le candidat devra posséder des compétences en **expérimentation animale**, notamment dans la conduite de **tests comportementaux** d’ordre mnésique (modèles d’étude de la mémoire) et la **pharmacologie**. Une expérience en **histologie** est également souhaitable (cryomicrotome, histochimie métabolique, immunohistochimie). Une formation en **Neurosciences** (incluant plus particulièrement la **neurobiologie et pharmacologie de la mémoire**) est demandée. | Candidate: The applicant must be competent in **animal experimentation**, particularly for **behavioural mnesic and pharmacological** studies. Expertise in **histology** (cryosection, metabolic histochemistry, immunohistochemistry) is required.  The applicants profile should include a training in **Neuroscience** (a background in the **neurophysiological and neuropharmacological bases of learning** and memory would be appreciated). |