



Sciences Chimiques et
Biologiques pour la Santé

Directeur Michel DESARMÉNIEN
04 11 75 98 23 – 04 34 35 92 94
Michel.Desarmenien@igf.cnrs.fr

Ecole Doctorale (EDA 168)

Sciences Chimiques et Biologiques pour la
Santé

Université de Montpellier



Appel à sujet de thèse/ PhD project 2016-2019

Directeur de thèse (HDR)

NOM/NAME: **DESRUMAUX**

Prénom/First name: **Catherine**

Date d'obtention HDR/ HDR from : **14/06/2014**

Adresse laboratoire/laboratory address : **U1198 Inserm, Laboratoire des Mécanismes Moléculaires dans les Démences Neurodégénératives, Université de Montpellier, Place E. Bataillon, 34095 Montpellier.**

Adresse mail/mail address : **catherine.desrumaux@univ-montp2.fr**

Numéro de téléphone/Phone number : **04 67 14 36 89**

Co-encadrant (HDR ou non):

NOM/NAME: **GIVALOIS**

Prénom/First name: **Laurent**

Date d'obtention HDR/ HDR from : **en cours**

Adresse laboratoire/laboratory address : **U1198 Inserm, Laboratoire des Mécanismes Moléculaires dans les Démences Neurodégénératives, Université de Montpellier, Place E. Bataillon, 34095 Montpellier.**

Adresse mail/mail address : **lgivalois@univ-montp2.fr**

Numéro de téléphone/Phone number : **04 67 14 38 14**

Sujet de thèse

à déposer aussi en ligne sur votre compte ADUM :
(Seul le sujet déposé en ligne sera visible par les candidats)

Titre du sujet proposé/ Thesis subject : Français & Anglais/ French and English

« Optimisation de nanocapsules lipidiques pour l'administration de composés neuroprotecteurs par voie intranasale ; évaluation de leur potentiel préventif dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer »

« Optimisation of nanostructured lipid carriers for the administration of neuroprotective agents through the intranasal route ; evaluation of their preventive action in a murine model of Alzheimer's disease »

Projet de thèse en français (<250 mots) :

Les mécanismes physiopathologiques responsables de la maladie d'Alzheimer ne sont pas encore totalement élucidés, mais il est établi qu'il se produit dans le cerveau des patients atteints, une perte

progressive des fonctions synaptiques ainsi qu'une perte neuronale appelée neurodégénérescence. Etant donné que cette dernière débute une vingtaine d'années avant l'apparition des premiers troubles cognitifs, l'élaboration de stratégies visant à renforcer la protection des neurones contre la dégénérescence de manière à prévenir ou retarder l'apparition des premiers symptômes constitue une approche très prometteuse. L'administration intranasale directe de composés a récemment émergé comme une alternative thérapeutique aux voies orale et parentérale pour le ciblage du système nerveux central (SNC) et sera utilisée dans ce projet. Cette voie d'administration permet à la fois de cibler efficacement le système nerveux central et de contourner l'obstacle constitué par la barrière hémato-encéphalique pour de nombreux composés. L'hypothèse de travail guidant ce projet est qu'une administration de composés neuroprotecteurs (antioxydants, inhibiteurs des récepteurs aux glucocorticoïdes...) par cette voie, permet de prévenir la neurodégénérescence et de retarder l'apparition et l'évolution des symptômes cognitifs de la maladie d'Alzheimer. Ce projet s'appuie sur des travaux récents du laboratoire et aura pour double objectif :

- 1) **D'optimiser une formulation de type 'nanocapsules lipidiques' destinée à une administration par voie intranasale.**
- 2) **De déterminer l'effet neuroprotecteur des nanocapsules lipidiques enrichies en antioxydants ou autres composés neuroprotecteurs dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer.**

Thesis project, in English (<250 mots) :

Pathophysiological mechanisms responsible for Alzheimer's disease are not yet fully understood, but it is established that a gradual loss of synaptic functions as well as a loss of neurons called neurodegeneration occurs in the brains of patients. Since the latter process begins at least twenty years before the onset of cognitive disorders, the development of strategies to strengthen the protection of neurons against degeneration to prevent or delay the onset of symptoms is a promising approach. The direct intranasal administration of compounds has recently emerged as a therapeutic alternative to oral and parenteral routes to target the central nervous system (CNS) and will be used in this project. This route of administration allows to effectively target the central nervous system, and to bypass the blood-brain barrier for many compounds. The working hypothesis guiding this project is that an administration of neuroprotective compounds (antioxidants, inhibitors of glucocorticoid receptors ...) through this pathway, can prevent neurodegeneration and delay the onset and progression of cognitive symptoms in Alzheimer's disease. This project is built on recent work of the laboratory and will have two main goals:

- 1) **To optimize a 'nanostructured lipid carrier' formulation for intranasal administration.**
- 2) **To determine the neuroprotective effect of the lipid nanocapsules enriched with antioxidants or other neuroprotective compounds in a murine model of Alzheimer's disease.**

5 publications/ 5 publications

1 - Zussy C, Brureau A, Delair B, Marchal S, Keller E, Ixart G, Naert G, Meunier J, Chevallier N, Maurice T, Givalois L (2011) Time-course and regional analyses of the physiopathological changes induced after cerebral injection of an amyloid- β fragment in rats. *The American Journal of Pathology* 179, 315-334.

2 - Zussy C, Brureau A, Keller E, Marchal S, Blayo C, Delair B, Ixart G, Maurice T, Givalois L (2013) Alzheimer's disease related markers, cellular toxicity and behavioral deficits induced six weeks after oligomeric amyloid- β peptide injection in rats. *PlosOne* 8, e53117.doi:10.1371.

3 - Maurice T, Mustafa MH, Desrumaux C, Keller E, Naert G, de la C García-Barceló M, Rodríguez Cruz Y, Garcia Rodríguez JC (2013) Intranasal formulation of erythropoietin (EPO) showed potent protective activity against amyloid toxicity in the A β ₂₅₋₃₅ non-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Psychopharmacol* 27, 1044-57.

- 4 - Desrumaux C, Pisoni A, Meunier J, Deckert V, Athias A, Perrier V, Villard V, Lagrost L, Verdier JM, Maurice T (2013). Increased amyloid- β peptide-induced cognitive deficits in mice with constitutive inactivation of the plasma phospholipid transfer protein (PLTP) gene expression. *Neuropsychopharmacology* 38, 817-25.
- 5 - Givalois L (2014) The glucocorticoid receptors regulation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 35, e17-18.

Historique des encadrements de thèse (A l'usage exclusif du conseil de l'ED)

Encadrement de doctorants en cours :

Nom et date de première inscription en thèse de chaque doctorant, date de soutenance prévue.
Name, date of first registration, expected defense date of each PhD student.

Thèse 1:

Précédents encadrements de doctorants par le Directeur: (5 derniers)

Doctorant 1

Nom: [OGIER Nicolas](#)

Date de soutenance, durée de la thèse : [28 Mars 2008 – 36 mois](#)

Financement : [Bourse MRT](#)

Issue (Soutenance, abandon, refus) : [soutenue](#)

Devenir du doctorant : [enseignant](#)

Publications résultant du travail de thèse:

- [Valenta DT, Ogier N, Bradshaw G, Black AS, Bonnet DJ, Lagrost L, Curtiss LK, Desrumaux CM \(2006\) Atheroprotective potential of macrophage-derived phospholipid transfer protein in low-density lipoprotein receptor-deficient mice is overcome by apolipoprotein AI overexpression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26, 1572-8.](#)
- [Ogier N, Klein A, Deckert V, Athias A, Bessede G, Le Guern N, Lagrost L, Desrumaux C \(2007\) Cholesterol accumulation is increased in macrophages of phospholipid transfer protein-deficient mice: normalization by dietary alpha-tocopherol supplementation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27, 2407-12.](#)
- [Gautier T, Klein A, Deckert V, Desrumaux C, Ogier N, Sberna AL, Paul C, Le Guern N, Athias A, Montange T, Monier S, Piard F, Jiang XC, Masson D, Lagrost L \(2008\) Effect of plasma phospholipid transfer protein deficiency on lethal endotoxemia in mice. *J Biol Chem* 283, 18702-10.](#)
- [Desrumaux C, Lemaire-Ewing S, Ogier N, Yessoufou A, Hammann A, Sequeira-Le Grand A, Deckert V, Pais de Barros JP, Le Guern N, Guy J, Khan NA, Lagrost L \(2015\) Plasma phospholipid transfer protein \(PLTP\) modulates adaptive immune functions through alternation of T helper cell polarization. *Cell Mol Immuno* Aug 31. doi: 10.1038/cmi.2015.75.](#)

Précédents encadrements de doctorants par le co-encadrant: (5 derniers)

Doctorant 1

Nom: [NAERT Gaëlle](#)

Date de soutenance, durée de la thèse : [28 juin 2006, 42 mois](#)

Financement : [Bourse du Ministère \(ED Montpellier\)](#)

Issue (Soutenance, abandon, refus) : [Soutenue](#)

Devenir du doctorant : [Post-Doc](#)

Publications résultant du travail de thèse:

- [Givalois L, Naert G, Rage F, Ixart G, Arancibia S, Tapia-Arancibia L \(2004\) A single brain-derived neurotrophic factor injection modifies hypothalamo-pituitary adrenocortical axis activity in adult male rats. *Molecular and Cellular Neuroscience* 27, 280-295.](#)
- [Givalois L, Naert G, Tapia-Arancibia L, Arancibia S \(2006\) Involvement of BDNF in the regulation of hypothalamic SRIH *in vivo*. *Journal of Endocrinology* 188, 425-433.](#)
- [Naert G, Ixart G, Tapia-Arancibia L, Givalois L \(2006\) Continuous icv infusion of brain-derived neurotrophic factor modifies hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, locomotor activity and body temperature rhythms in adult male rats. *Neuroscience* 139, 779-789.](#)

- Naert G, Maurice T, Tapia-Arancibia L, Givalois L (2007) Neuroactive steroids modulate HPA axis activity and cerebral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in adult male rats. *Psychoneuroendocrinology* 32, 1062-1078.
- Naert G, Ixart G, Maurice T, Tapia-Arancibia L, Givalois L (2011) Brain-derived neurotrophic factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis adaptation processes in a depressive-like state induced by chronic restraint stress. *Molecular and Cellular Neuroscience* 46, 55-66.
- Naert G, Zussy C, Tran Van Ba C, Chevallier N, Tang YP, Maurice T, Givalois L (2015) Involvement of endogenous brain-derived neurotrophic factor in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Journal of Neuroendocrinology* 27, 850-860.

Doctorant 2

Nom: [ZUSSY Charleine](#)

Date de soutenance, durée de la thèse : 9 décembre 2009, 38 mois

Financement : [Bourse du Ministère \(ED Montpellier\)](#)

Issue (Soutenance, abandon, refus) : [Soutenue](#)

Devenir du doctorant : [Post-Doc](#)

Publications résultant du travail de thèse :

- Zussy C, Brureau A, Delair B, Marchal S, Keller E, Ixart G, Naert G, Meunier J, Chevallier N, Maurice T, Givalois L (2011) Time-course and regional analyses of the physiopathological changes induced after cerebral injection of an amyloid- β fragment in rats. *The American Journal of Pathology* 179, 315-334.
- Zussy C, Brureau A, Keller E, Marchal S, Blayo C, Delair B, Ixart G, Maurice T, Givalois L (2013) Alzheimer's disease related markers, cellular toxicity and behavioral deficits induced six weeks after oligomeric amyloid- β peptide injection in rats. *PlosOne* 8, e53117.doi:10.1371.
- Brureau A, Zussy C, Delair B, Ogier C, Ixart G, Maurice T, Givalois L (2013) Deregulation of HPA axis functions in an Alzheimer's disease rat model. *Neurobiology of Aging* 34, 1426-1439.
- Naert G, Zussy C, Tran Van Ba C, Chevallier N, Tang YP, Maurice T, Givalois L (2015) Involvement of endogenous brain-derived neurotrophic factor in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Journal of Neuroendocrinology* 27, 850-860.

Doctorant 3

Nom: [BRUREAU Anthony](#)

Date de soutenance, durée de la thèse : 26 novembre 2010, 37 mois

Financement : [Bourse du Ministère \(ED Montpellier\)](#)

Issue (Soutenance, abandon, refus) : [Soutenue](#)

Devenir du doctorant : [Post-Doc](#)

Publications résultant du travail de thèse :

- Zussy C, Brureau A, Delair B, Marchal S, Keller E, Ixart G, Naert G, Meunier J, Chevallier N, Maurice T, Givalois L (2011) Time-course and regional analyses of the physiopathological changes induced after cerebral injection of an amyloid- β fragment in rats. *The American Journal of Pathology* 179, 315-334.
- Zussy C, Brureau A, Keller E, Marchal S, Blayo C, Delair B, Ixart G, Maurice T, Givalois L (2013) Alzheimer's disease related markers, cellular toxicity and behavioral deficits induced six weeks after oligomeric amyloid- β peptide injection in rats. *PlosOne* 8, e53117.doi:10.1371.
- Brureau A, Zussy C, Delair B, Ogier C, Ixart G, Maurice T, Givalois L (2013) Deregulation of HPA axis functions in an Alzheimer's disease rat model. *Neurobiology of Aging* 34, 1426-1439.