

Qu'est-ce que le dispositif ExposUM Doctoral Nexus ?

Les Doctoral Nexus proposés par [l'Institut ExposUM](#) sont des réseaux de 3 à 4 doctorantes et doctorants, issus de disciplines différentes et affiliés à au minimum deux unités de recherche différentes.

Par rapport à une thèse classique, participer à un Doctoral Nexus favorisera la capacité à travailler en équipe et à concevoir des projets de manière transdisciplinaire tout en approfondissant son propre champ d'expertise.

Un programme pédagogique spécifique sera proposé et les doctorant(e)s concerné(e)s auront également l'opportunité d'organiser un séminaire au sein du réseau Nexus.

Les thèses sont financées d'emblée pour 4 années, comprenant le salaire du doctorant ou de la doctorante ainsi qu'une enveloppe d'environnement.



Titre du sujet de thèse : **Microbiote intestinal et amyloïdose dans la maladie d'Alzheimer**

Date prévue pour le début de la thèse : **01/10/2025**

Directeur de thèse : **CLAEYSEN Sylvie, Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF), UMR 5203**

Contexte

La maladie d'Alzheimer (MA), forme la plus fréquente de démence, repose sur une dégénérescence neuronale progressive et irréversible, accompagnée de déficits mnésiques et cognitifs conduisant à une perte totale d'autonomie. Cette neuropathologie se caractérise post-mortem par la présence 1/de dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales contenant des protéines tau hyperphosphorylées, et 2/de plaques amyloïdes extracellulaires constituées principalement de peptides β -amyloïdes (A β) agrégés. La causalité de la pathologie amyloïde dans la maladie d'Alzheimer a été récemment confirmée par la mise sur le marché d'anticorps dirigés contre ces agrégats amyloïdes, l'aducanumab (ADULHEM®) et lecanemab (LEQEMBI®), qui, en réduisant significativement la charge amyloïde cérébrale, apportent un bénéfice cognitif modeste chez les patients traités.

Le microbiote intestinal, communauté de micro-organismes commensaux qui colonisent nos intestins, semble être lié à la production d'amyloïde dans le cerveau. Des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer, élevés en l'absence de germes ou traités avec un cocktail d'antibiotiques, ont montré une réduction marquée de la charge amyloïde cérébrale. À l'inverse, l'injection intracérébrale d'agents pathogènes (bactéries, virus ou champignons) dans ces modèles de souris transgéniques atteintes de la MA induit une accumulation de

peptides amyloïdes à proximité des agents infectieux. Chez l'homme, des agents infectieux tels que le virus de l'herpès (HSV1), *Helicobacter pylori*, *Chlamydomphila pneumoniae* ou *Porphyromonas gingivalis* représentent un risque accru de développement de la MA.

L'exposition microbienne tout au long de la vie, reflétée en partie par la composition du microbiote intestinal, est donc un facteur de risque important pour la MA, une maladie complexe et hétérogène dont l'étiologie reste à déterminer.

Objectifs et méthodes

L'objectif de cette thèse est d'étudier la capacité des micro-organismes sélectionnés par le Nexus AMYLOPATH à promouvoir l'amyloïdose dans des modèles murins de la MA et à induire des déficits comportementaux. Les micro-organismes et protéines sélectionnés seront injectés ou administrés par gavage à des modèles murins (souris transgéniques 5XFAD et/ou souris humanisées par transfert de microbiote fécal). Les performances cognitives des animaux seront mesurées à l'aide d'une série de tests comportementaux. La neuropathologie sera également évaluée (amyloïdose, inflammation neuronale) par ELISA et immunofluorescence. Réalisations similaires de l'équipe : [PMID: 31881553](#), [PMID: 26774030](#), [PMID: 28844596](#), [PMID: 24399967](#), [hal-04853031](#).

Résultats attendus

Cette thèse démontrera que des micro-organismes commensaux ou pathogènes et des protéines qui en sont issues peuvent induire la pathologie amyloïde et les déficits cognitifs associés. En identifiant certains agents causaux, ce projet proposera des moyens de stratifier les patients atteints de la MA en fonction de la présence ou de l'absence de ces agents causaux, permettant ainsi d'affiner la prise en charge personnalisée des patients.

Modalités de candidature

La candidature doit être composée des éléments suivants :

- Un CV
- Une lettre de motivation
- De la copie du diplôme permettant l'inscription
- Des éléments spécifiques demandés par l'école doctorale CBS2 :
<https://edcbs2.umontpellier.fr>

Veuillez adresser votre candidature à sylvie.claeyesen@igf.cnrs.fr en mettant en copie du mail andrey.kajava@crbm.cnrs.fr et exposum-aap@umontpellier.fr

Avant le lundi 31 mai, 14h00 CET



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
eXposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



l'Europe
s'engage
en France



The University of Montpellier

KEY FIGURES



RESEARCH CENTERS

From space exploration and robotics to ecological engineering and chronic diseases, UM researchers are inventing tomorrow's solutions for mankind and the environment. Dynamic research, conducted in close collaboration with research organizations and benefiting from high-level technological platforms to meet the needs of 21st century society.

The UM is committed to promoting its cutting-edge research by forging close links with local industry, particularly in the biomedical and new technologies sectors.

More Information: <https://www.umontpellier.fr/en/recherche/unites-de-recherche>

SCIENTIFIC APPEAL

Open to the world, the University of Montpellier contributes to the structuring of the European higher education area, and strengthens its international positioning and attractiveness, in close collaboration with its partners in the I-SITE Program of Excellence, through programs adapted to the major scientific challenges it faces.

More Information: <https://www.umontpellier.fr/en/international/attractivite-scientifique>



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
eXposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER