Normandie Université

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

Préparée au sein de l'**Université de Caen Normandie**

Etude des mécanismes impliqués dans la résilience cognitive dans le contexte de la maladie d'Alzheimer

Présentée et soutenue par

GEPHINE LUCAS

Thèse soutenue le 08/07/2025

devant le jury composé de :

M. FRERET THOMAS	Professeur des universités - UCN - Université de Caen Normandie	Directeur de thèse
M. BOULOUARD MICHEL	Professeur des universités - UCN - Université de Caen Normandie	Président du jury
MME LEGER MARIANNE	Maître de conférences - UCN - Université de Caen Normandie	Co-encadrant
M. BRAUDEAU JEROME	Directeur - Agen T-biotech	Membre du jury
M. DALLEMAGNE PATRICK	Professeur des universités - UCN - Université de Caen Normandie	Membre du jury
M. VILLENEUVE JULIEN	Chercheur HDR - Université de Montpellier	Membre du jury
MME RAMPON CLAIRE	Directrice de recherche - Université de Toulouse 3 - Paul Sabatier	Rapporteur du jury
MME VEYRAT-DUREBEX CHRISTELLE	Chercheur HDR - Université de GENEVE	Rapporteur du jury

Thèse dirigée par **FRERET THOMAS** (Mobilités : vieillissement, pathologie, santé - COMETE)

ED 497 NBISE
Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

COMETE
UMR 1075 UNICAEN / INSERM

Valorisations scientifiques

Publications

Gephine, L., Corvaisier, S., Bernay, B., Freret, T., & Leger, M. (2024). Lou/C/Jall rat as a model of cognitive resilience in the context of sporadic Alzheimer's disease. [Soumis].

Gephine, L., Roux, C. M., Freret, T., Boulouard, M., & Leger, M. (2024). Vulnerability of Spatial Pattern Separation in 5xFAD Alzheimer's Disease Mouse Model. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *97*(4), 1889–1900. https://doi.org/10.3233/JAD-231112

Communications affichées

- *Congrès internationaux*

Gephine, L., Marouane, E., Largilliere, S., Corvaisier, S., Freret, T., & Leger, M. (2024). Lou/c/Jall rat as a resilience model in the context of sporadic Alzheimer's disease induced by streptozotocin. FENS, Vienne, Autriche

Gephine, L., Roux, C.M., Freret, T., Boulouard, M., & Leger, M. (2022). Vulnerability of Spatial Pattern Separation in a transgenic mouse model of Alzheimer's Disease. FENS, Paris, France.

- *Congrès nationaux*

Gephine, L., Huret, A., Largilliere, S., Corvaisier, S., Freret, T., Leger, M. (2023). Lou/c/Jall rats show preserved memory performance in sporadic model Alzheimer's disease induced by streptozotocin. 2nd colloque interdisciplinaire du Groupe de Recherche Mémoire.

Gephine, L., Huret, A., Lecomte, M., Freret, T., Leger, M. (2023). Behavioral characterization of a rat model of cognitive resilience in the field of Alzheimer's disease. NeuroFrance 2023.

Gephine, L., Roux, C.M., Freret, T., Boulouard, M., Leger, M. (2021). Etude de la fonction de séparation de patterns spatiale dans un modèle murin transgénique de la maladie d'Alzheimer. 1er colloque interdisciplinaire du Groupe de Recherche Mémoire

Communication orale

Gephine, L., Marouane, E., Largilliere, S., Corvaisier, S., Freret, T., & Leger, M. (2024). Is Lou/C/Jall rat a new model of cognitive resilience in the context of Alzheimer's disease induced by streptozotocin? 26ème édition des Journées de l'Ecole Doctorale Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement (JED nBISE).

Gephine, L., Freret, T., Leger, M. (2022). Caractérisation d'un modèle de résilience cognitive dans le contexte de la maladie d'Alzheimer. 6ème édition des journées scientifiques du Club Alzheimer de Montpellier.

Médiation/Vulgarisation scientifique

Congrès des apprentis chercheurs (Juin 2024), Caen, France. Présentation des travaux des apprentis chercheurs.

Apprentis chercheurs 2024 (Janvier – Juin 2024) : Encadrement d'apprentis chercheurs (binômes de collégiens et de lycéens accueillis au laboratoire.

Semaine du Cerveau 2024 (11 au 15 mars 2024), Caen, France : Conception et organisation d'un jeu de piste grandeur nature dans les rues de la ville mêlant neurosciences et devoir de mémoire (Opération Comète - Semaine du Cerveau).

Cordées de la réussite (14 Février 2024), Caen, France : Présentation du monde de la recherche scientifique et du travail de doctorant à des collégiens et lycéens.

La clé de la mémoire : Sauras-tu trouver le bon traitement pour sauver Noël ? (Octobre 2023), Caen, France. Gestion et élaboration du projet dans le cadre de la fête de la science.

Congrès des apprentis chercheurs (Juin 2023), Caen, France. Présentation des travaux des apprentis chercheurs.

Brèves 2023 (Juin 2023), Caen, France. Gephine L, Freret T, Leger M. Caractérisation d'un modèle de résilience cognitive dans le contexte de la maladie d'Alzheimer.

Apprentis chercheurs 2023 (Janvier – Juin 2023) : Encadrement d'apprentis chercheurs (binômes de collégiens et de lycéens accueillis au laboratoire.

Membre du comité d'organisation et de direction des Journées de l'Ecole Doctorale Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement (ED 497. NBISE, Juin 2022), Caen, France.

Escape Game mémoire : « Viens aider Doris » (Octobre 2021, Octobre 2022), Caen, France. Gestion et élaboration du projet dans le cadre de la fête de la science (Escape game · Viens aider Doris · Université de Caen Normandie (unicaen.fr))

Représentant des doctorants au sein du bureau de l'Ecole Doctorale Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement (ED 497. NBISE, 2022/2023), Caen, France.

Remerciements

J’adresse tout d’abord mes remerciements aux différents membres de mon jury de thèse. Je remercie les docteures Claire Rampon et Christelle Veyrat-Durebex d’avoir accepté d’évaluer la qualité et la pertinence de mes travaux de thèse en tant que rapporteures. J’exprime également ma gratitude aux docteurs Julien Villeneuve et Jérôme Braudeau, ainsi qu’aux professeurs Michel Boulouard et Patrick Dallemagne, d’avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je me considère chanceux et honoré de pouvoir présenter le fruit de ces quatre années de travail devant un jury composé d’experts dans les différentes thématiques abordées durant ma thèse.

Un doctorant est rattaché à un laboratoire mais également à une université lui apportant un cadre et une structure de travail. Ainsi, je tiens à remercier l’Université de Caen Normandie. Je remercie également la région Normandie d’avoir financé ce travail de thèse. Enfin, je remercie l’ensemble des structures impliquées dans différents aspects techniques de mon travail de thèse, que ce soit l’institut Cochin, la plateforme InnovaBIO du CHU de Caen Normandie, ainsi que la plateforme Proteogen de l’Université de Caen Normandie.

Je remercie le Pr. Thomas Fréret et le Dr. Marianne Léger d’avoir respectivement accepté de diriger et de co-encadrer ma thèse.

Thomas, merci d’avoir su trouver du temps malgré les enseignements que tu dispensais, ceux que tu recevais, la supervision des autres doctorants du laboratoire ainsi que la direction de l’unité. Merci à Marianne et à toi d’avoir su me réorienter dans les choix les plus judicieux concernant ce projet. Merci également d’avoir pu trouver du temps pour organiser nos réunions scientifiques, qu’elles aient eu lieu autour d’un verre, d’un repas ou d’un terrain de padel.

Marianne, merci infiniment d’avoir cru en moi lors de mon stage de M2 qui fut la genèse de cette aventure. Merci de t’être consacrée pleinement à ma supervision, ainsi que pour tes conseils avisés, tes remarques constructives et ta bienveillance tout au long de ce parcours. Véritable « maman poule » du laboratoire, tu as toujours gardé un œil attentif sur l’ensemble des doctorants. Malheureusement, tu as échoué dans l’une de tes missions : je ne sais toujours pas faire un café… (work in progress…).

Je souhaite bien entendu remercier l'ensemble des membres de l'unité COMETE que j'ai eu la chance de côtoyer durant ces années. Intégrer l'équipe du GMPc, chaleureuse, bienveillante et dynamique, a été un véritable privilège. Cette équipe n'a pas manqué d'organiser diverses activités de Team Building (Team drinking le vendredi) afin de renforcer la cohésion et le partage entre ces membres (work in progress toujours…).

Merci aux anciens doctorants, Solenn, Eva et Elpidio, de m'avoir accueilli lors de mon arrivée en M2. Je vous suis reconnaissant pour votre bienveillance et le temps que vous avez consacré à répondre à mes questions concernant la thèse. Merci également à Caroline qui a su apporter une dose de sérieux et de rigueur au sein du bureau (ça fait vide quand on arrive le matin à 7h et qu'on ne te voit pas à ton bureau…).

Ancienne mais pas tellement, merci à toi Candice. Merci d'avoir apporté un brin d'humour et de folie au laboratoire. Merci de m'avoir accueilli lors de mon stage de M2 sur le ~~foutu~~ fameux touchscreen. Merci de toujours répondre à chacune de mes questions concernant mon projet de thèse ou les enseignements même outre-manche. Enfin, merci de revenir régulièrement pour nous redonner confiance à mon binôme de choc et à moi-même au padel (fallait bien y venir un moment).

Merci à l'ensemble des doctorants actuels du laboratoire. Merci à Imane d'avoir été, en quelque sorte et contre ta volonté, « l'attrape-rêve » de notre bureau durant ces années. Mathilde, merci de ta bonne humeur (quand tu ne te plains pas, soit 50% du temps), de ton humour, et surtout merci d'avoir été un vrai espion concernant **L'ENSEMBLE** des potins caennais, que dis-je normands, sur la période 2021/2025. Merci d'avoir formé avec Imane un vrai bouclier à tout type de merde pouvant arriver aux autres doctorants durant leur thèse (genou cassé, animaux cannibales, etc…). Marie (team 25 Mai / team padel), merci d'avoir formé avec moi un duo imprenable au padel qui donnera surement encore quelques sueurs froides à notre directeur de thèse. Merci d'avoir assumé un rôle supplémentaire durant ta thèse en ma qualité de secrétaire médicale. Merci d'avoir su m'écouter parler tout seul durant mes nombreuses relectures. Une dédicace particulière aux binôme de mouette rieuses (ou crieuses) face au mur derrière, renommé à juste titre les mouettes pipelettes. Enfin, bonne continuation à toi Dahyanna (comme l'impression que tous les regards sont désormais braqués sur toi).

Bien entendu je voudrai remercier l'ensemble des membres du GMPc : Michel (merci de ton humour décalé, de ta gentillesse et ton attention), Jean-Marie, Valentine (seconde maman du GMPc), Eve, Sophie (merci de ton implication majeure dans l'aspect *ex-vivo* de cette thèse), René (à très vite sur les bancs de la fac). Merci à Emna d'avoir su amené un peu de soleil du Sud dans notre Normandie. Merci de ton attention, ton écoute, et tes conseils (j'espère au moins que tu joues les Normands ?).

Enfin, merci à l'ensemble des étudiants stagiaires ayant participé de près ou de loin à ma thèse. Je pense notamment à toi Antoine qui a su faire preuve de… résilience face aux rats LOU-STZ dans la piscine de Morris.

Un grand merci à vous Stacy et Gérald. Petites mains du laboratoire, je n'aurai jamais pu réaliser toutes ces expérimentations sans votre aide. Que ce soit pour les prélèvements, les tests, ou même les analyses, vous avez toujours répondu présent pour me donner un coup de main. Notamment quand il a fallu faire passer mes 48 rats en MWM pendant deux semaines ^^.

Merci à tous mes amis qui m'ont supporté et me supportent toujours (ce n'est pas trop compliqué hein je suis jamais là pour rien). Je pense à vous Guigui, Kévin (kévinou, Mr. Houx), Valoche (je disais précédemment que Mathilde était la reine des potins caennais, question potins, on s'avoue tous vaincus devant toi), Emilie, Loulou, Sousou et Roro. Pour certains c'est la maternelle, pour d'autres le collège qui nous ont rapproché. Malheureusement, les études supérieures nous ont séparé et c'est en y repensant que je me dis que ça fait vraiment longtemps…

Merci à tous les amis du foot, mon Van, Tilain, TB7. Au-delà de la passion du sport commune, j'ai trouvé avec vous une seconde famille toujours présente et prête à partager un bon moment (surtout maintenant que mon van à le Weber dans le jardin).

Je pense également à vous Théo (alias Bazirus) et Clément (alias Béchetus), nous avions commencé cette aventure académique ensemble bien que nos chemins ait pris des directions différentes (Kukutzu).

Enfin j'aimerai remercier ma famille, mon frère Anthony et ma sœur Sarah qui m'a ouvert la voie (telle est la voie ! Chico à la réf je suis certain). Mes parents, Agnès et Dominique. Merci

de m’avoir soutenu et accompagné durant toutes ces années. Merci d’accepté mon caractère, plutôt taciturne, casanier, qui ne donne jamais de nouvelles (tant qu’il n’y en a pas de mauvaises en même temps…).

Marie-Laure (Boulette pour les intimes), ma psychologue sage-femme préférée. Merci de m’avoir forcé à voyager, communiquer, m’ouvrir (tu sais tous les trucs que je trouvais chiant jusque-là mais qui m’ont fait grandir). Merci de partager tous ces moments avec moi qui me confortent dans l’idée qu’à 3 ce sera encore mieux… vivement le chien !

Table des matières

INTRODUCTION 1

I. Le vieillissement cérébral pathologique : cas de la maladie d'Alzheimer 1

1. La maladie d'Alzheimer 1
2. Evolution clinique 1
3. Evolution cérébrale 3
4. La pathologie amyloïde 4
5. Diagnostics et traitements 5

II. La résilience cognitive 8

1. Définition 8
2. Résilience cognitive et maladie d'Alzheimer 9
3. Substrats cérébraux de la résilience cognitive 12
   A. Substrats morphologiques et fonctionnels 12
   B. Substrats cellulaires et moléculaires 13
   C. Substrats génétiques et protéiques 14
4. Apport des modèles animaux dans l'étude de la RC à la MA 18
   A. Modèles précliniques de la MA 18
   B. Modèles précliniques d'étude de la RC à la MA 26
      a. L'hébergement en environnement enrichi 27
      b. Identification de sous-groupes comme modèle de la résilience 28
5. Le rat LOU/c/jall comme modèle de RC dans le contexte de la MA ? 30

OBJECTIFS 33

MATÉRIELS ET MÉTHODES 35

Animaux 35

Hébergement 35

Détermination des coordonnées stéréotaxiques 35

Procédures chirurgicales 36

Modèles expérimentaux d'amyloïdogenèse 37

Administration intra-hippocampique bilatérale de vecteurs viraux 37
Administration ICV bilatérale de streptozotocine 38
Tests comportementaux 38
Labyrinthe en croix surélevée 38
Actimétrie 39
Exploration spontanée en openfield 39
Reconnaissance d'objet nouveau en openfield 39
Labyrinthe en Y 40
Labyrinthe aquatique de Morris 40
Tests biochimiques 41
Mise à mort, prélèvements cérébraux et plasmatiques 41
Préparation des échantillons cérébraux et dosage protéique de Bradford 42
Dosages biochimiques des fractions cytosoliques hippocampiques et corticales 42
Analyse protéomique des fractions cytosoliques hippocampiques et corticales 43
Dosages biochimiques plasmatiques 45
Analyses statistiques 45
RÉSULTATS 47
Modèle viral d'Amyloïdogenèse (AAV-APP/PS1) 48
Etude n°1 : Détermination de la charge virale permettant d'induire une amyloïdogenèse 49
Etude n°2 : Mise en place du modèle AAV-APP/PS1 chez le rat WIS 50
Etude n°3 : Comparaison inter-souche (LOU *versus* WIS) des effets d'une administration intra-hippocampique de vecteurs viraux AAV-APP/PS1 59
Modèle pharmacologique d'amyloïdogenèse (Streptozotocine) 70
Etude n°4 : Mise en place du modèle STZ et comparaison inter-souche (LOU *versus* WIS) 71
Etude n°5 : Identification des mécanismes neurobiologiques sous-tendant la RC et étude des voies de signalisation impliquées 84
DISCUSSION GÉNÉRALE 114
Etude de la résilience cognitive à travers le modèle AAV-APP/PS1 115
Etude de la résilience cognitive à travers le modèle STZ 118

La souche Lou/c/Jall comme modèle d'étude de la RC 122

Mécanismes neurobiologiques impliqués dans la RC 125

CONCLUSION 129

RÉFÉRENCES 132

RÉSUMÉ 132

Liste des figures

Figure 1 : Evolution schématique de la MA, depuis le stade asymptomatique jusqu'aux troubles cognitifs majeurs, d'après le Diagnostic and Statistical Manual 5 (DSM5).

Figure 2 : Illustration du clivage de la protéine APP selon la voie non amyloïdogénique ou la voie amyloïdogénique. Créé avec BioRender.

Figure 3 : Concept simplifié de résilience cognitive englobant les concepts de réserve cognitive, de réserve cérébrale et d'homéostasie cérébrale. D'après (Stern et al., 2019, 2020, 2023).

Figure 4 : Hypothèse de la résilience cognitive dans le contexte de la maladie d'Alzheimer.

Figure 5 : Illustration simplifiée des facteurs associés à la résilience cognitive et à la maladie d'Alzheimer. D'après (Masurkar et al., 2024).

Figure 6 : Observation microscopique d'une coupe transversale de cerveau après administration de crésyl violet chez le rat WIS (A) et LOU (B) dans l'aire CA1 de l'hippocampe (C). Observation à la loupe binoculaire d'une coupe transversale de cerveau après administration de crésyl violet chez le rat WIS (D) et LOU (E) dans les ventricules latéraux (F). (Paxinos & Watson, 2006).

Figure 7 : Concentrations en peptide $A\beta_{42}$ hippocampique (pg/ml) mesurées chez les rats WIS et LOU, en fonction de la quantité de génomes viraux administrée (faible, intermédiaire et élevée), en comparaison des données de la littérature (Audrain et al., 2018).

Figure 8 : Protocole expérimental. Le modèle d'amyloïdogenèse induit par injection intrahippocampique bilatérale d'AAV-APP/PS1 a été réalisé chez le rat WIS (n=24 rats AAV-PS1 et n=24 rats AAV-APP/PS1).

Figure 9 : Evaluation du niveau d'activité locomotrice. A. Distance parcourue dans l'openfield. B. Nombre d'entrées dans les bras du labyrinthe en Y. C. Vitesse moyenne de nage dans le MWM

Figure 10 : Evaluation du comportement de type anxieux. A. Distance parcourue et B. Temps passé dans la zone centrale de l'openfield.

Figure 11 : Evaluation des performances de mémoire de reconnaissance d'objets et de mémoire de travail. A. Pourcentage de discrimination de l'objet nouveau. B. Pourcentage d'alternances spontanées dans le test du labyrinthe en Y.

Figure 12 : Performances d'apprentissage et de mémoire spatiale dans le test du MWM. A. Distance parcourue pour atteindre la plateforme lors de la phase d'apprentissage. B et C. Pourcentage de temps passé dans le quadrant cible lors de la phase de rétention au délai de 4h (mémoire à court terme), et aux délais de 72 et 120h (mémoire à long terme) après le dernier essai d'apprentissage, respectivement.

Figure 13 : Protocole expérimental. Le modèle d'amyloïdogenèse induit par injection intrahippocampique bilatérale d'AAV-APP/PS1 a été réalisé chez le rat WIS (AAV-PS1, n=15 rats ; AAV-APP/PS1, n=15 rats) et le rat LOU (AAV-PS1, n=15 rats ; AAV-APP/PS1, n=15 rats).

Figure 14 : Evaluation de l'activité locomotrice. A. Distance parcourue dans l'openfield. B. Nombre d'entrées dans les bras du labyrinthe en Y.

Figure 15 : Evaluation du comportement de type anxieux. A. Distance parcourue et B. Temps passé dans la zone centrale de l'openfield.

Figure 16 : Evaluation des performances de mémoire de reconnaissance d'objets et de mémoire de travail. A. Pourcentage de discrimination de l'objet nouveau. B. Pourcentage d'alternances spontanées dans le test du labyrinthe en Y.

Figure 17 : Performances d'apprentissage et de mémoire spatiale dans le test du MWM. A. Distance parcourue pour atteindre la plateforme lors de la phase d'apprentissage. B et C. Pourcentage de temps passé dans le quadrant cible lors de la phase de rétention aux délais de 4h et 24h après le dernier essai d'apprentissage, respectivement.

Figure 18 : Evaluation de l'amyloïdogenèse hippocampique en $A\beta_{42}$ humain à 12 mois post-administration virale.

Figure 19 : Protocole expérimental. Le modèle d'amyloïdogenèse induit par injection ICV bilatérale de STZ a été réalisé chez le rat WIS (n=17 rats LCR ; n=17 rats STZ) et le rat LOU (n=14 rats LCR ; n=14 rats STZ).

Figure 20 : Evaluation de l'activité locomotrice. A. Distance parcourue dans l'openfield. B. Nombre de passages devant les capteurs horizontaux dans le test d'actimétrie. C. Nombre d'entrées dans les bras du labyrinthe en Y. D. Nombre d'entrées dans les bras du labyrinthe en croix surélevé.

Figure 21 : Evaluation du comportement de type anxieux. A. et B. Distance parcourue et temps passé dans la zone centrale de l'openfield. C et D. Pourcentages d'entrées et de temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe en croix surélevé.

Figure 22 : Evaluation des performances de mémoire de reconnaissance d'objets et de mémoire de travail. A. Pourcentage de discrimination de l'objet nouveau. B. Pourcentage d'alternances spontanées dans le test du labyrinthe en Y.

Figure 23 : Evaluation des performances d'apprentissage et de mémoire spatiale dans le test du MWM. A. Distance parcourue pour atteindre la plateforme lors de la phase d'apprentissage. B et C. Pourcentages de temps passé dans le quadrant cible lors de la phase de rétention au délai de 4h (mémoire à court terme), et aux délais de 72 et 120h (mémoire à long terme) après le dernier essai d'apprentissage, respectivement.

Figure 24 : Evaluation de l'amyloïdogenèse. A et B. Concentrations hippocampique et corticale en $A\beta_{42}$ murin

Figure 25 : Evaluation des marqueurs neuropathologiques du modèle STZ. A et B. Concentrations hippocampique et corticale en BDNF. C et D. Concentrations hippocampique et corticale TNF-α.

Figure 26 : Protocole expérimental. Le modèle d'amyloïdogenèse induit par injection ICV bilatérale de STZ a été réalisé chez le rat WIS (n=19 rats LCR ; n=19 rats STZ) et le rat LOU (n=19 rats LCR ; n=18 rats STZ).

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau non exhaustif des modèles rongeurs non-transgéniques utilisés dans les études précliniques de la maladie d'Alzheimer. Les modèles présentés ne comportent pas d'injection de molécule.

Tableau 2 : Tableau non exhaustif des modèles rongeurs non-transgéniques utilisés dans les études précliniques de la maladie d'Alzheimer. Les modèles présentés comportent des injections de molécules.

Tableau 3 : Coordonnées stéréotaxiques utilisées pour cibler l'aire CA1 de l'hippocampe et les ventricules latéraux chez le rat WIS et LOU. Coordonnées établies d'après l'Atlas de Paxinos & Watson (2006).

Tableau 4 : Les analyses statistiques ont été effectuées en prenant en compte trois facteurs principaux, le traitement, la souche et le temps.

Tableau 5 : Quantités de génomes viraux par site d'injection (vg/site) utilisées.

Tableau 6. Tableau récapitulatif des effets biochimiques et comportementaux d'une administration de virus AAV-APP/PS1 chez le rat WIS.

Tableau 7. Comparaison inter-souche des effets d'une administration de virus AAV-APP/PS1.

Tableau 8. Comparaison inter-souche des effets du traitement à la STZ sur les paramètres comportementaux.

Tableau 9. Comparaison inter-souche des effets du traitement à la STZ sur les paramètres biochimiques.

Tableau 10. Comparaison inter-souche des effets du traitement à la STZ sur les paramètres comportementaux et biochimiques à 4 semaines post-injection.

Liste des abréviations

AAV : Adeno-associated virus

Aβ : Amyloïde β

aCSF : Liquide cérébrospinal artificiel

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNc : Acide désoxyrubonucléique complémentaire

ANOVA : Analysis of variance

APOE : Apolipoprotéine E

APP : Protéine précurseur de l'amyloïde

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messager

ATS : ANOVA-type statistic

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

CREB : C-AMP Response Element-binding protein

CURB : Centre universitaire de ressources biologiques

EE : Environnement enrichi

EMA : Agence Européenne du Médicament

EPM : Labyrinthe en croix surélevé

ESM : erreur standard à la moyenne

FDA : Food and Drug Administration

ICV : Intracérébroventriculaire

IP : Intrapéritonéale

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

IRMf : Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LOU : Lou/c/jall

MA : Maladie d'Alzheimer

MAPT : Microtubule associated protein tau

MWM : labyrinthe aquatique de Morris

NMDA : N-méthhyl-D-aspartate

NORT : test de reconnaissance du nouvel objet

PS1 : Préséniline 1

PS2 : Prséniline 2

RC : Résilience cognitive

SNP : Single nucleotide polymorphism

STEP : Protéine tyrosine phosphatase enrichie du striatum

STZ : Streptozotocine

TNF-α : Facteur de nécrose tumorale α

TEP : Tomographie par émission de positons

WIS : Wistar

INTRODUCTION

I. Le vieillissement cérébral pathologique : cas de la maladie d'Alzheimer

1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative progressive qui se caractérise par un déclin cognitif sévère, avec atteinte des fonctions exécutives et perte progressive d'autonomie. La MA représente la cause la plus fréquente de démence liée à l'âge, soit 50 à 60 % des cas recensés (Dubois et al., 2016). Il existe 2 formes de MA :

- La forme familiale (ou héréditaire) est rare (1 à 2% des cas). Elle est caractérisée par une transmission autosomique dominante et une apparition précoce avant 60 ans. Cette forme est associée à des mutations génétiques spécifiques, notamment sur les gènes de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), de la préséniline 1 (PS1) et de la préséniline 2 (PS2), qui favorisent la voie amyloïdogénique de la maladie.
- La forme sporadique est la forme la plus courante (98% des cas). Son étiologie est multifactorielle résultant d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Parmi les facteurs de risques identifiés sont retrouvés l'avancement en âge, la présence de l'allèle 4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E (APOE) (Liu et al., 2015; Michaelson, 2014), les facteurs cardiovasculaires (comme l'hypertension artérielle) ou encore le diabète. Au-delà de facteurs non modifiables, on retrouve aussi des facteurs de risque modifiables tels qu'un mode de vie sédentaire, un régime alimentaire peu varié, la consommation d'alcool et de tabac ou bien encore un niveau d'éducation peu élevé (« 2021 Alzheimer's Disease Facts and Figures », 2021; Katzman, 1993).

2. Evolution clinique

La communauté scientifique s'est accordée à classifier les différentes phases de la MA selon un schéma typique composé d'une phase asymptomatique suivie de différentes phases symptomatiques (**Figure 1**). La MA débute par une phase asymptomatique caractérisée par des altérations cérébrales silencieuses, pouvant débuter 10 à 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes cliniques (Dubois et al., 2016). L'absence de manifestations cliniques pendant cette longue période pourrait s'expliquer par la mise en place de mécanismes compensatoires et/ou de stratégies d'adaptation, masquant les répercussions symptomatiques des altérations cérébrales. Les premiers symptômes cliniques apparaîtraient une fois que ces mécanismes

compensatoires seraient dépassés, comme décrit dans le *DSM-5* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

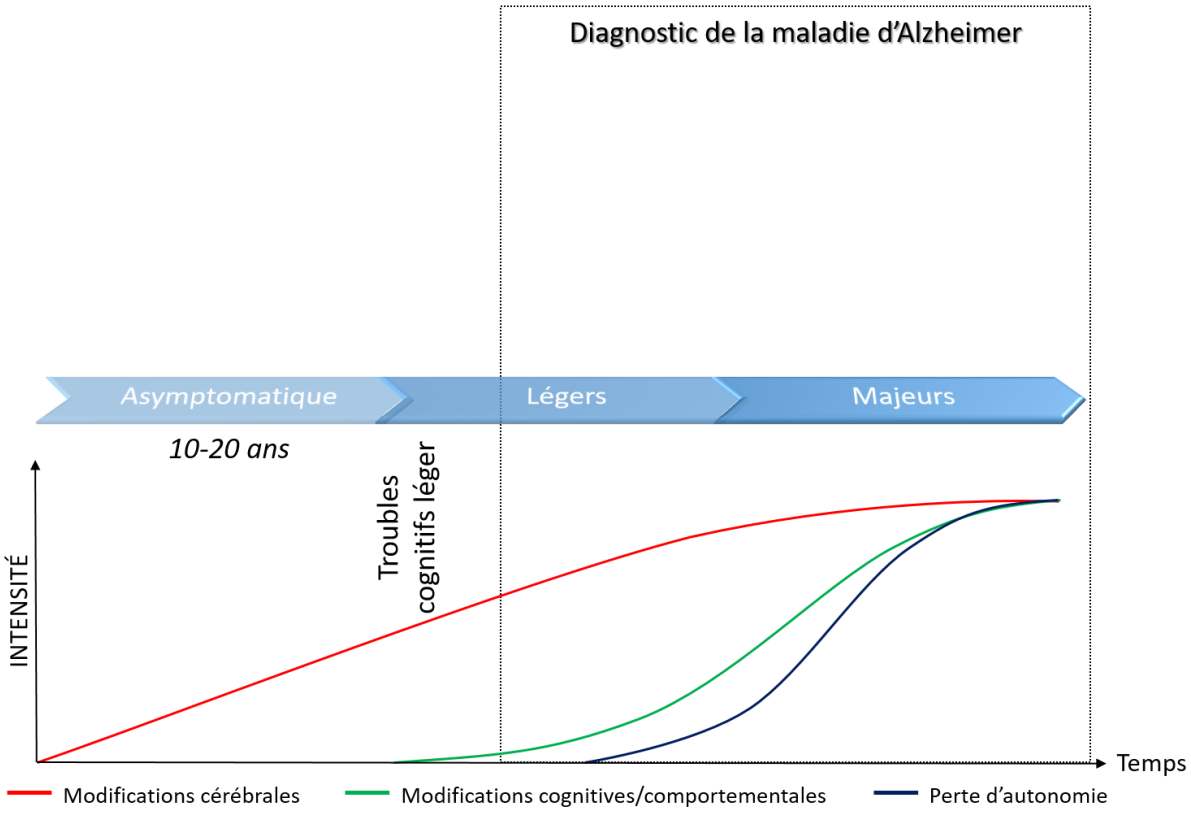


Figure 1 : Evolution schématique de la MA, depuis le stade asymptomatique jusqu'aux troubles cognitifs majeurs, d'après le Diagnostic and Statistical Manual 5 (DSM5).

Le premier stade de la phase symptomatique est appelé stade des troubles cognitifs légers. Les premiers retentissements cognitivo-comportementaux apparaissent chez le patient, et la consultation d'un spécialiste permet, à ce stade, de poser un diagnostic probable de la pathologie. Bien que les premiers domaines mnésiques impactés restent similaires pour la majorité des patients, la période d'apparition des premiers symptômes reste très hétérogène. Les premières manifestations cliniques de la MA incluent des troubles de la mémoire épisodique, avec notamment des déficits d'encodage, de stockage et de récupération des informations (Tromp et al., 2015). Par la suite, apparaissent des déficits de mémoire de travail (Zokaei et al., 2020; Zokaei & Husain, 2019), suivis d'un déclin dans d'autres domaines cognitifs tels que le langage, la perception spatiale et les fonctions exécutives. En parallèle, d'autres fonctions sont progressivement altérées, notamment les processus attentionnels, les capacités de planification, la flexibilité cognitive ainsi que la motricité (Guarino et al., 2019; Salmon et al., 2005). À un stade avancé de la maladie, des troubles tels que l'aphasie, la dysorthographie, l'apraxie ainsi que des altérations des cycles circadiens apparaissent (Volicer

et al., 2001). On observe également une augmentation de l'anxiété, souvent associée à des symptômes dépressifs et à des comportements agressifs (Agüera-Ortiz et al., 2021). Ainsi, à un stade avancé de la MA (stade de troubles cognitifs majeurs), une multitude d'atteintes cognitivo-comportementales affectent le patient, réduisant fortement ses capacités cognitives et son autonomie. Un isolement social du patient est souvent constaté, s'accompagnant d'une dépendance dans la réalisation des tâches quotidiennes. De nombreuses complications et comorbidités telles que les infections, la malnutrition, ou encore la déshydratation surviennent et constituent souvent la cause directe du décès.

3. Evolution cérébrale

Au cours de la MA, le volume cérébral subit une réduction rapide et étendue, affectant principalement la substance grise, en particulier dans les régions associées à la mémoire et à la cognition, tels que l'hippocampe et le cortex entorhinal (Apostolova & Thompson, 2008). Des études ont montré qu'une réduction du volume hippocampique est souvent observée dès les premiers stades de la maladie, bien avant l'apparition des symptômes cliniques graves (Xiao et al., 2023). Décrit comme l'un des signes les plus précoces de l'évolution de la MA, l'atrophie hippocampique est souvent utilisée comme un biomarqueur clé de diagnostic (Barnes et al., 2009). Par la suite, le déclin du volume cérébral va s'étendre à d'autres régions cérébrales. Ainsi, le cortex frontal montre une atrophie marquée au fur et à mesure de la progression de la maladie (Matsuoka et al., 2018; Wong et al., 2016). Cette perte de matière grise dans les régions frontales et temporales est fortement corrélée à une diminution des capacités de raisonnement, de planification, ainsi qu'une altération du jugement et de la prise de décision (Hornberger et al., 2014; Katsumi et al., 2025). Des recherches supplémentaires ont également démontré une perte de substance blanche. Celle-ci s'accompagne d'une réduction de la connectivité neuronale, ayant de fait des répercussions sur la vitesse de traitement de l'information et la capacité à effectuer des tâches cognitives complexes (Liu et al., 2017). La perte de substance blanche va conduire à la dégradation des réseaux et circuits neuronaux, et consécutivement contribuer à la manifestation clinique de la maladie, notamment les troubles de la mémoire, les difficultés d'attention et la prise de décision défaillante (Garnier-Crussard et al., 2022). A titre d'exemple, l'altération des capacités de mémoire épisodique a été associée à l'élargissement des ventricules cérébraux (en particulier latéraux), un indicateur de la perte de volume cérébral (McDonald et al., 2009).

4. La pathologie amyloïde

Les atteintes anatomiques décrites ci-dessus ont été associées à la présence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires, deux marqueurs caractéristiques de la maladie (Hardy, 2006). Lors de ce travail de thèse, nous nous sommes concentrés sur la présence et l'accumulation de peptides amyloïdes sous forme de plaque ou amyloïdogenèse.

L'accumulation de plaques composées de peptides β-amyloïdes (Aβ) agrégés constitue l'un des marqueurs histopathologiques de la MA (Alzheimer et al., 1906). La mise en jeu de ce peptide dans l'étiologie de la maladie résulte de l'observation des formes héréditaires. Ces études de cas ont permis de mettre en évidence des mutations sur trois gènes impliqués dans métabolisme du peptide amyloïde : le gène codant pour l'« amyloid precursor protein » (peptide précurseur du peptide amyloïde) (Glenner & Wong, 1984), ainsi que ceux des PS1 et PS2 (protéines impliquées dans le clivage de l'APP (Oikawa & Walter, 2019). Parmi les mutations liées aux formes familiales de MA, celles affectant le gène PS1 sont les plus fréquentes. Les mutations du gène PS2, quant à elles, sont beaucoup plus rares.

Comme évoqué ci-dessus, le peptide Aβ est issu du clivage d'une protéine transmembranaire appelée APP. Bien qu'ubiquitaire, l'APP est plus fortement exprimée dans les neurones du cortex cérébral (Guo et al., 2012). La synthèse de l'APP débute dans le réticulum endoplasmique, puis la protéine est acheminée vers la membrane plasmique. Une fois insérée à la surface cellulaire, le peptide APP peut être métabolisé par différentes voies enzymatiques. La voie non amyloïdogénique, prédominante en dehors de condition pathologique, commence par l'action de l'α-sécrétase, qui clive l'APP pour libérer des fragments solubles non toxiques, voire même neurotrophiques (sAPPα). Au sein de la voie amyloïdogénique, majoritaire dans la MA (Thinakaran & Koo, 2008), l'APP est d'abord clivée par la β-sécrétase, puis par la γ-sécrétase, produisant des peptides Aβ sous forme monomérique (O'Brien & Wong, 2011) (**Figure 2**).

Outre une présence majoritaire de la voie non amyloïdogénique en condition physiologique, il règne également un équilibre au sein de la voie amyloidogénique entre la synthèse et l'élimination du peptide Aβ. Lorsque l'équilibre est rompu (voie amyloïdogénique majoritaire), une accumulation du peptide Aβ est observée. Celle-ci va favoriser son agrégation dans les tissus cérébraux, ce qui est un événement clé dans la cascade pathologique de la MA (Karran et al., 2011). La forme prédominante de ce peptide est composée de 40 acides aminés (Aβ40) (Zhang et al., 2011). Une autre forme, l'$A\beta_{42}$, bien que présente en moindre quantité, est particulièrement associée à une agrégation et à une toxicité accrue (Sandberg et al., 2022;

Vadukul et al., 2020). Dans la MA, une élévation globale des taux d'$A\beta_{42}$ dans le tissu cérébral est observée. Toutefois, cette augmentation s'accompagne d'un déséquilibre du ratio $A\beta_{40}/A\beta_{42}$, qui tend à diminuer (Li et al., 2019). Une fois formé, le peptide $A\beta_{42}$ monomérique peut s'agréger. Il peut adopter une forme soluble d'oligomères, ou bien s'organiser en structures insolubles telles que les protofibrilles, les fibrilles, puis les plaques amyloïdes matures qui sont l'un des marqueurs caractéristiques de la MA. De ce fait, lors de l'évolution de la MA, le ratio $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ tend à augmenter car l'$A\beta_{42}$ s'agrège pour former des plaques amyloïdes (Pérez-Grijalba et al., 2019).

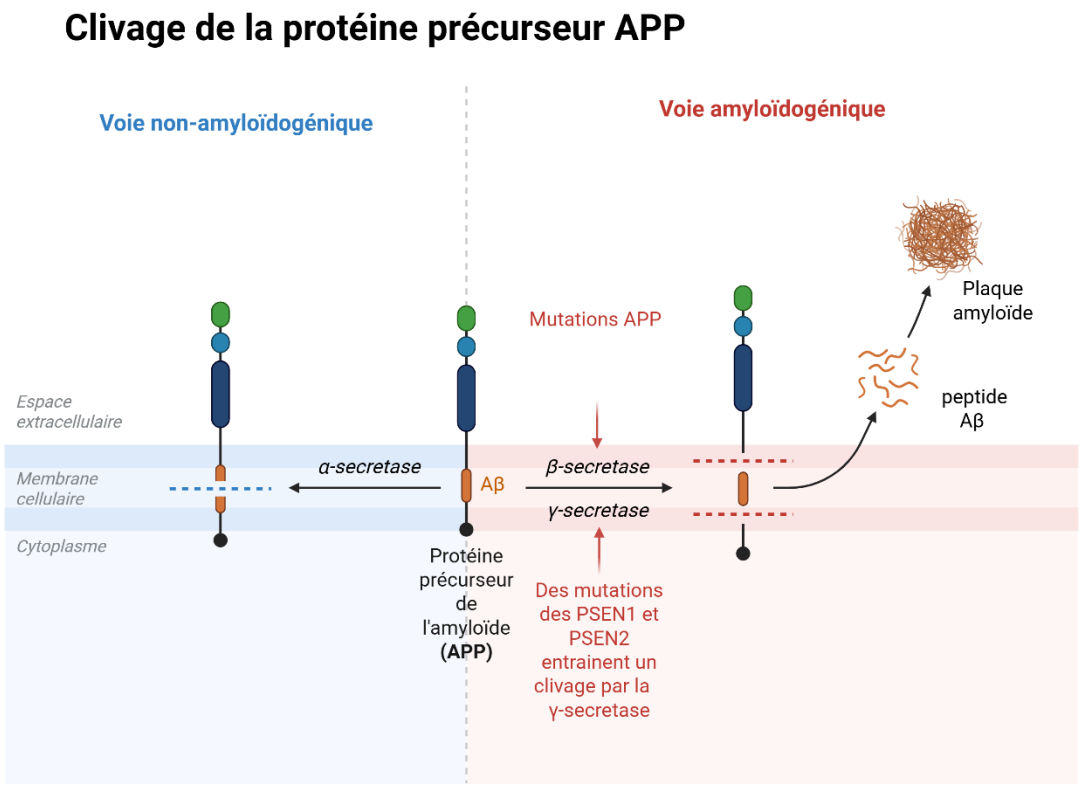


Figure 2 : Illustration du clivage de la protéine APP selon la voie non amyloïdogénique ou la voie amyloïdogénique. D'après (Chau et al., 2023).

5. Diagnostics et traitements

Le diagnostic de la MA repose sur les plaintes des patients concernant l'évolution et la dégradation des performances cognitives. Il en résulte que 3 degrés de probabilités sont à ce jour utilisés pour établir un diagnostic : possible, probable et certain. Le diagnostic possible repose exclusivement sur des signes cliniques. Le diagnostic probable y associe certaines imageries cérébrales comme l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) ou la tomographie

par émission de positons (TEP) révélant des marqueurs compatibles avec la MA tels que l'atrophie hippocampique précoce, l'élargissement des ventricules latéraux, ou l'hypométabolisme des régions temporales. Enfin le diagnostic certain est posé *post-mortem* après confirmation des marqueurs neuropathologiques caractéristiques visualisés par TEP amyloïde ou tau (Dubois et al., 2007; Fuller et al., 2019). Bien que la confirmation anatomopathologique des lésions cérébrales caractéristiques de la MA comprenant les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires ne peut être posée que *post-mortem*, les biomarqueurs que sont le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ et l'hyperphosphorylation de la protéine tau deviennent anormaux dès les premiers stades de la MA, bien avant l'apparition des premiers symptômes. Ainsi leur détection précoce que ce soit par des dosages dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), dans le plasma ou encore l'utilisation de TEP amyloïdes permettent d'établir un diagnostic précoce même chez des personnes asymptomatiques (Jack et al., 2024).

Les traitements thérapeutiques contre la MA se concentrent sur le ralentissement de la progression de la pathologie. A ce jour, peu de traitements ont été approuvés et leur efficacité reste limitée. En témoigne la décision du gouvernement français, datant du 1er Août 2018, de ne plus rembourser les traitements dits « anti-Alzheimer ». Ces traitements visent essentiellement à restaurer le fonctionnement des systèmes cholinergique et glutamatergique, qui sont fortement impactés dans la MA (Butterfield & Pocernich, 2003; Ferreira-Vieira et al., 2016). Quatre médicaments sont actuellement disponibles en France : le donepezil (ARICEPT®), la rivastigmine (EXELON®) et la galantamine (REMINYL®), ainsi que la mémantine (EBIXA®). Cependant, la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé que ces médicaments n'avaient plus leur place dans la stratégie thérapeutique en raison notamment d'une efficacité clinique trop faible, de trop courte durée, et d'un risque d'effets secondaires indésirables trop important modifiant le rapport bénéfice/risque.

Récemment, de nouveaux traitements thérapeutiques ont émergés concernant la MA. Une revue de Cummings et collaborateurs datant de 2024 informe qu'à date, 127 nouveaux traitements étaient en cours d'essais cliniques, dont 32 en phase III ; parmi ces nouveaux traitements potentiels, 76% étaient des thérapies modifiant la pathologie, tandis que les autres traitement ne ciblaient que les symptômes cognitifs, psychiatriques et comportementaux (Cummings et al., 2024). Parmi les traitements en phase III, certains reposant sur la thérapie anti-amyloïde par utilisation d'anticorps monoclonaux ont été mis en avant montrant une réduction significative des plaques amyloïdes associée à un ralentissement du déclin cognitif (Haeberlein et al., 2022;

van Dyck et al., 2023) : l'aducanumab et le lecanemab (Cummings et al., 2022; Suzuki et al., 2024). Cependant de nombreux effets secondaires ont été rapportés tels que les œdèmes cérébraux et les hémorragies cérébrales chez plus de 15% des patients traités (Cummings et al., 2023). De plus, certains critères d'exclusion dans ces études réduisent significativement la diversité des patients atteints de la MA qui est retrouvée en clinique. Parmi ces critères figurent le fait d'exclure les patients présentant des comorbidités sévères, des stades trop avancés de la MA, ou encore des patients présentant l'allèle APOE ε4 qui est un des facteurs de risque génétique de la maladie. A ce jour, l'aducanumab et le lecanemab ont été approuvés par la « Food and Drug Administration » (FDA) aux Etats-Unis en 2021 et en 2023 respectivement. Cependant, l'approbation de laAducanemab reste controversée en raison de résultats incertains concernant son efficacité clinique. De ce fait, il n'a pas été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Le lecanemab a reçu l'approbation de la part de l'EMA le 15 Avril 2025. Dans l'essai clinique CLARITY-AD, il a réduit les plaques amyloïdes de 60% à 70% en 18 mois chez les patients atteints de la MA. Il a également ralenti le déclin cognitif de près de 27% par rapport au placebo. Cependant, bien que le lecanemab réduise efficacement les dépôts amyloïdes dans le cerveau, le lien entre cette réduction et l'amélioration réelle des symptômes reste incertain et très modeste, surtout au regard des risques et contraintes du traitement, ce qui rend discutable son utilisation (Cummings et al., 2024; Knopman, 2023). Malgré ces progrès, les estimations de l'agence Alzheimer's Disease International prédisent une augmentation du nombre de patients atteints de la MA de près de 60 millions en 2019 à plus de 140 millions d'ici 2050, notamment du fait de l'augmentation de l'espérance de vie au niveau mondial de près de 10 ans ces 30 dernières années (O'Connor, 2019).

Au-delà de ces récentes avancées dans la prise en charge des patients atteints de la MA, les autres tentatives se sont soldées par des échecs. Ce constat s'explique au moins en partie du fait du caractère multifactoriel de la maladie et de l'hétérogénéité de la symptomatologie clinique des patients (Cummings et al., 2022). Afin de rendre compte de l'hétérogénété de profils des patients atteints de la MA, le concept de résilience cognitive (RC) a émergé (Perneczky et al., 2019; Stern et al., 2019, 2020, 2023a). En effet, il existe un certain degré de corrélation entre les atteintes histologiques de la MA, notamment les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires, et les performances cognitives. Cependant, cette corrélation n'est ni linéaire, ni parfaite (Villemagne et al., 2013). Ainsi, certains sujets sans altérations cognitives peuvent malgré tout présenter une atteinte histologique importante, avec présence de plaques amyloïdes et hyperphosphorylation tau (Negash et al., 2013). Ces sujets sont alors définis comme possédant une RC à la MA.

II. La résilience cognitive

1. Définition

La RC est un terme général employé pour englober 3 concepts inter-reliés : la réserve cognitive, la réserve cérébrale et l'homéostasie cérébrale (**Figure 3**). La RC se réfère donc à un processus dynamique témoignant de la capacité du cerveau à préserver les fonctions cognitives au cours du vieillissement, qu'il soit physiologique ou pathologique (Stern et al., 2020, 2023a). En plus de ces 3 concepts interconnectés, la RC est liée au concept de résistance cognitive. La résistance fait référence aux individus atteints de la MA qui ne présentent pas de déficits cognitifs mais dont les marqueurs neuropathologiques sont diminués ou absents par rapport à des individus non résistants (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018).

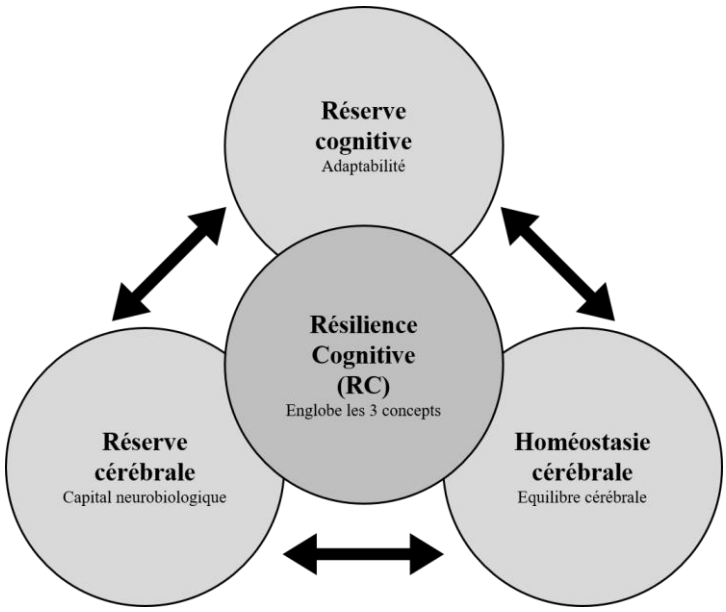


Figure 3 : Concept simplifié de résilience cognitive englobant les concepts de réserve cognitive, de réserve cérébrale et d'homéostasie cérébrale. D'après (Stern et al., 2019, 2020, 2023a).

La réserve cognitive fait référence à la mise en place de stratégies adaptatives, telle que la plasticité, afin d'utiliser efficacement les ressources cérébrales existantes (Stern et al., 2019). Cette notion repose sur l'hypothèse que le cerveau peut faire face aux lésions cérébrales en sollicitant des réseaux neuronaux existants plus efficaces ou en recrutant de nouvelles connexions neuronales, permettant ainsi de préserver les performances cognitives (Stern et al., 2020, 2023a). Par exemple, des personnes ayant reçu un niveau d'éducation plus haut, ayant pratiqué des activités culturelles plus fréquemment et ayant stimulé davantage leur cerveau,

présentent moins de symptômes cognitifs malgré les marqueurs neuropathologiques de la MA. Des études ont montré que la réalisation de tâches cognitives par ces personnes repose sur des réseaux neuronaux plus efficaces et/ou le recrutement de régions cérébrales différentes (Habeck et al., 2024; Kremen et al., 2022; Masurkar et al., 2024).

La réserve cérébrale est généralement considérée comme le capital neurobiologique du cerveau (nombre de neurones, synapses, épaisseur du cortex) (Stern et al., 2019, 2023a). Elle est considérée comme un capital fixe quantifiable indépendant d'une pathologie cérébrale. Ce concept suggère que les variations interindividuelles des caractéristiques structurelles du cerveau confèrent à certaines personnes une meilleure capacité à faire face au vieillissement cérébral, et ce, avant même l'apparition de changements cliniques ou cognitifs. Par exemple, une personne ayant un volume cérébral plus élevé, une densité synaptique plus importante ou un cortex cérébral plus épais peut présenter une moindre altération cognitive dans le contexte de la MA même si les examens montrent la présence de marqueurs neuropathologiques similaires (Cabeza et al., 2018; Hachinski & Avan, 2022; Stern et al., 2019).

L'homéostasie cérébrale fait référence à la capacité du cerveau à maintenir un équilibre interne stable malgré les changements environnementaux externes. Moins il y a de déclins structurels et fonctionnels lors du vieillissement, plus l'homéostasie cérébrale est maintenue. Dans ce cas, il y a moins besoin de mobiliser la réserve cognitive afin de trouver des stratégies adaptatives. Elle peut être influencée en grande partie par de multiples facteurs génétiques et environnementaux tout au long de la vie qui ralentissent ou préviennent les changements cérébraux associés à un vieillissement sain ou pathologique (Stern et al., 2023a). Par exemple, une personne âgée qui pratique régulièrement une activité physique, suit un régime alimentaire varié, ne présente pas de troubles du sommeil, présentera un retard d'apparition de la phase symptomatique de la MA grâce à ses habitudes de vie (Jauny et al., 2022; Stern et al., 2023a).

2. Résilience cognitive et maladie d'Alzheimer

Originellement, c'est au cours d'analyses *post-mortem* que R. Katzman a observé les marqueurs cérébraux histopathologiques de la MA chez des femmes pour lesquelles aucune atteinte cognitive n'avait été décrite au moment du décès (Katzman et al., 1989). Suite à cette observation, le concept de « Réserve cérébrale » a été avancé, concept selon lequel les cerveaux les plus volumineux seraient les plus résistants à la pathologie (Katzman, 1993; Schofield et al., 1997). En effet, bien que les stigmates histopathologiques de la MA soient apparents, les cerveaux analysés présentaient un nombre plus important de neurones. Par la suite, plusieurs études ont confirmé ces observations (Negash et al., 2013). Ainsi, on estime à près d'un tiers le

nombre de personnes décédant sans atteintes cognitives et présentant néanmoins les marqueurs cérébraux neuropathologiques de la MA (Riley et al., 2005; Schneider et al., 2009). Il a alors été observé que certains sujets présentant des atteintes neuropathologiques caractéristiques de la MA ne présentaient ni symptômes cliniques, ni altération des capacités cognitives. De façon surprenante, ces individus présentaient des marqueurs neuropathologiques caractéristiques de la pathologie amyloïde et de la pathologie tau, et dans des proportions identiques à celles retrouvées chez des individus non résilients (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018; Hoenig et al., 2017; Kemppainen et al., 2008) (**Figure 4**).

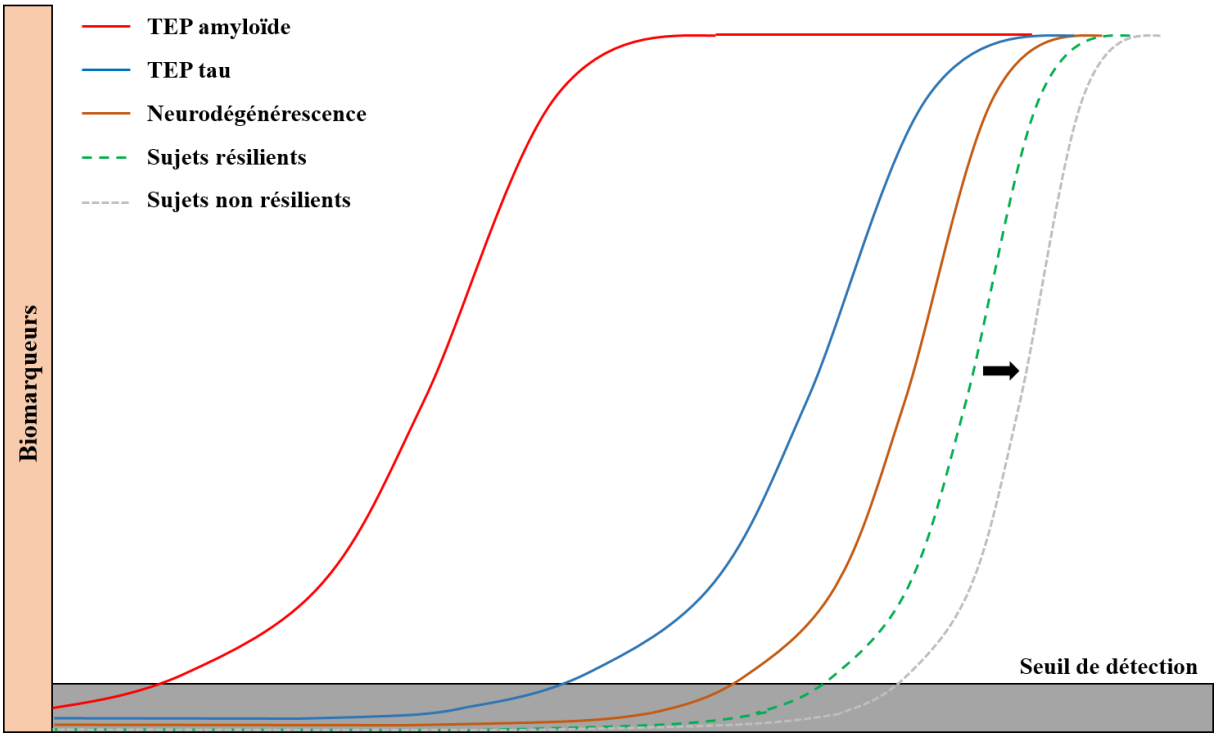


Figure 4 : Hypothèse de la résilience cognitive dans le contexte de la maladie d'Alzheimer. Pour une atteinte histopathologique similaire (TEP amyloïde, TEP tau, neurodégénérescence), les sujets résilients présentent une diminution des symptômes cliniques et un maintien des capacités cognitives par rapport aux sujets non résilients, se traduisant par de meilleures performances cognitives (d'après Jack et al., 2024).

La RC peut être modulée par de nombreux facteurs individuels et environnementaux (**Figure 5**) (Masurkar et al., 2024), parmi lesquels figurent le niveau d'éducation et la stimulation cognitive qui exercent des effets neuroprotecteurs dans le contexte de la MA (Bennett et al., 2003; Brayne et al., 2010). Ces derniers ont notamment été associés à une meilleure connectivité cérébrale et une moindre expression clinique de la pathologie (Bowles et al., 2019). Des études d'imagerie cérébrale par TEP ont également révélé que la stimulation cognitive,

favorisée par un haut niveau d'éducation, pouvait réduire l'impact de la charge amyloïde sur la cognition (Biddle et al., 2019; Joannette et al., 2020). Ces résultats suggèrent qu'un niveau de lésions plus élevé est nécessaire pour provoquer un déclin cognitif chez les personnes ayant mené une vie intellectuellement stimulante.

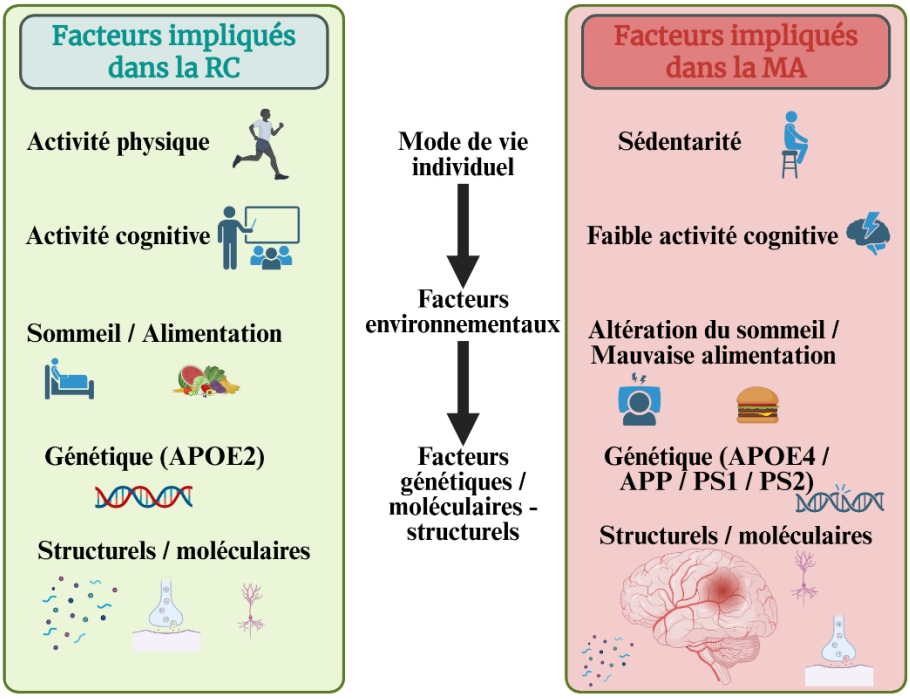


Figure 5 : Illustration simplifiée des facteurs protecteurs conférant une résilience cognitive et des facteurs favorisant le développement de la maladie d'Alzheimer. D'après (Masurkar et al., 2024).

De manière similaire, l'activité physique est associée à une meilleure RC chez les personnes à différents stades de la MA (Iacono et al., 2009). Dans une cohorte clinique de plus de 4 000 participants de la *Amsterdam Dementia Cohort*, les niveaux d'activité physique étaient positivement associés à de meilleures performances cognitives, même chez les patients ayant une atrophie cérébrale, suggérant un effet de réserve cognitive favorisé par le mode de vie (Bocancea et al., 2023). Une autre étude interventionnelle de 8 mois a montré que l'exercice physique améliorait la mémoire chez des adultes cognitivement sains ayant une prédisposition à la MA, quel que soit leur statut génétique (porteurs ou non de l'APOE ε4), ce qui soutient l'effet protecteur généralisé de l'activité physique (Etnier et al., 2018). De même, l'activité physique régulière réduit le risque jusqu'à 45% de développer la MA (Stephen et al., 2017) et diminue la progression des déficits cognitifs chez les patients atteints (Minn et al., 2018).

Enfin, d'autres facteurs ont été identifiés comme modulant la RC dans le contexte de la MA. Parmi ces facteurs, Wilckens et collaborateurs ont mis en évidence qu'un sommeil de qualité, c'est-à-dire un sommeil continu sans réveils nocturnes, diminuait l'impact de l'$A\beta_{42}$ sur l'altération des performances cognitives et de ce fait, modulait positivement la RC (Wilckens et al., 2018).

Galvin et collaborateurs ont également mis en évidence un index de résilience (Resilience index) basé sur plusieurs éléments comprenant l'activité physique, la stimulation cognitive, la stimulation sociale, l'alimentation, la méditation et l'éducation. Les auteurs ont montré que les patients MA présentant un index de résilience élevé possédaient de meilleures fonctions cognitives et de moindres symptômes anxieux ou dépressifs par rapport à des patients présentant un index bas. Ceci soulignait l'implication potentielle de ces facteurs dans la RC (Galvin et al., 2021).

3. Substrats cérébraux de la résilience cognitive

A. Substrats morphologiques et fonctionnels

L'imagerie cérébrale a permis d'examiner les différences morphologiques existantes entre les individus résilients et non résilients cognitivement à la MA. Une étude longitudinale menée sur plus de 250 patients présentant les lésions de la MA a révélé, par IRM cérébrale, que les patients résilients présentaient une épaisseur corticale supérieure à celle des patients non résilients, ce qui était corrélé à une préservation des fonctions cognitives (Ossenkoppele et al., 2020). Une telle préservation de l'épaisseur corticale a également été rapportée au niveau du sillon temporal supérieur, une aire cérébrale appartenant au cortex multimodal associatif, chez les patients résilients (Perez-Nievas et al., 2013). Dans une autre étude réalisée au sein de la cohorte BioFINDER évaluant par une approche longitudinale l'apparition des troubles cognitifs et des altérations cérébrales morphologiques chez des sujets présentant les marqueurs neuropathologiques de la MA, les auteurs ont mis en évidence une association négative entre la pathologie tau et l'atrophie corticale se traduisant par une atrophie corticale plus marquée chez les patients présentant une pathologie tau importante. Cette association n'a pas été retrouvée chez les patients résilients pour lesquels la relation entre pathologie tau et atrophie corticale était atténuée (Svenningsson et al., 2024).

Sur le plan fonctionnel, il a été montré que la RC était corrélée à une activation plus importante du cortex cingulaire antérieur, évaluée par IRMf au décours d'une tâche cognitive (Colangeli

et al., 2016). Cette observation a été confirmée par d'autres auteurs, grâce à une analyse par TEP utilisant le fluorodeoxyglucose comme marqueur d'activation cérébrale. Une activation métabolique plus importante du cortex cingulaire antérieur et du pôle temporal antérieur a ainsi été observée chez les patients résilients (Arenaza-Urquijo et al., 2019), suggérant un rôle clef de ces structures cérébrale dans la RC. Par une autre approche basée sur l'IRMf de repos, il a récemment été mis en évidence une plus grande ségrégation du connectome cérébral en réseaux fonctionnels distincts chez les patients résilients à la MA, qu'il s'agisse de patients porteurs d'une forme autosomique dominante ou d'une forme sporadique de la MA (Ewers et al., 2021).

B. Substrats cellulaires et moléculaires

A l'échelle cellulaire, des analyses immunohistochimiques réalisées sur des échantillons de cortex de patients atteints de la MA ont mis en évidence une implication des épines dendritiques dans la RC. Ces structures jouent un rôle central dans les contacts synaptiques et la plasticité neuronale. Ainsi, par marquage de protéines pré et post-synaptiques, un maintien de l'intégrité de ces épines dendritiques a été constaté chez des individus résilients à la MA (Arnold et al., 2013). Dans une étude complémentaire, un marquage au Golgi-Cox a permis d'identifier une préservation des épines dendritiques des neurones pyramidaux des couches II et III du cortex préfrontal chez les patients résilients à la MA comparativement aux patients non résilients (Boros et al., 2017). A l'échelle synaptique, des concentrations préservées en synaptophysine, une glycoprotéine transmembranaire présente dans les vésicules présynaptiques, et en PSD-95, une protéine majeure de la densité post-synaptique, ont été rapportées chez les patients résilients par rapports aux patients déments. Ces derniers présentaient une réduction de près de 50% de ces protéines dans le sillon temporal supérieur (Perez-Nievas et al., 2013).

Plusieurs études suggèrent que la neuroinflammation, une composante clef de la MA, se manifestant par l'activation astrocytaire et microgliale, pourrait également déterminer le niveau de RC. Si une augmentation significative du nombre d'astrocytes (marquage GFAP) et de cellules microgliales (marquage CD68) a été constatée dans le sillon temporal supérieur chez les patients non résilients, la réponse astrocytaire et microgliale chez les patients résilients ne différait pas des sujets contrôles (Perez-Nievas et al., 2013). Dans une autre étude, un panel de 27 cytokines a été étudié par un dosage immunologique multiplexé au niveau du cortex entorhinal de patients résilients ou non à la MA (Barroeta-Espar et al., 2019). Un profil distinct d'expression en cytokine a été constaté, en faveur d'une augmentation de l'expression de

cytokines impliquées dans la clairance d'agents pathogènes (tels que l'amyloïde) et/ou la résolution de l'inflammation chez les patients résilients, incluant les IL-1β, IL-6, IL-13, IL-4, IL-10, et IP-10. Cette même étude révèle également une expression accrue de facteurs neurotrophiques (PDGF-bb et FGF) chez les patients résilients, ainsi qu'une réduction de l'expression de chimiokines associées au recrutement microglial (MCP-1 et MIP-1α). Récemment, un article en cours de soumission a mis en évidence une nouvelle technique d'imagerie reposant sur l'utilisation de l'IRM multidimensionnelle afin de cartographier l'astrogliose corticale associée à la neuroinflammation induite par la MA (preprint : Barsoum et al., 2024). Brièvement, des échantillons *post-mortem* de cerveaux humains ont été répartis en 3 groupes : un groupe de sujets contrôles constitué de sujets non-déments et ne présentant aucun marqueurs neuropathologiques de la MA, un groupe de sujets résilients non-déments, possédant les marqueurs neuropathologiques caractéristiques de la MA, et un groupe de sujets déments possédant les marqueurs neuropathologiques de la MA. Sur ces échantillons, les auteurs ont réalisé des immunomarquages $A\beta_{42}$, p-tau et GFAP qui est un marqueur de l'astrogliose. Ils ont ensuite co-enregistré les localisation précises des marquages et des données IRM afin d'établir des corrélations entre les paramètres issus de l'imagerie et les quantifications histologiques. Les auteurs ont pu mettre en évidence une signature distincte d'astrogliose chez les patients résilients à la MA se traduisant par une réduction de l'astrogliose chez les sujets résilients (Barsoum et al., 2024). Cette étude apporte des arguments supplémentaires en faveur d'un rôle central de la neuroinflammation dans la RC dans le contexte de la MA.

A l'échelle neuronale, Mathys et collaborateurs, par une technique de séquençage de l'acide ribonucléique (ARN) de cortex préfrontaux de patients de la cohorte ROS/MAP, ont mis en évidence une cartographie des altérations cellulaires et moléculaires associées à la MA et à la RC dans ce contexte. Les auteurs ont ainsi mis en évidence deux groupes distincts de neurones inhibiteurs significativement plus abondants chez les individus résilients étant identifiés par marquage à la parvalbumine. L'abondance de ces sous-types de neurones inhibiteurs était positivement corrélée avec les scores de cognition globale des patients, indépendamment de la sévérité de la pathologie (Mathys et al., 2023).

C. Substrats génétiques et protéiques

Dans le but d'identifier les facteurs génétiques permettant à certaines personnes de maintenir leurs fonctions cognitives intactes malgré la présence de la MA, de nombreuses études

d'association pangénomique ont été réalisées. L'objectif de ces études est d'identifier si des régions du génome ou certaines variations génétiques appelées polymorphisme nucléotidique simple (SNP ; single nucleotid polymorphism) sont statistiquement plus fréquentes chez des individus présentant la MA ou une RC à la MA, suggérant des associations génétiques. Ces études à grande échelle ont reposé sur l'inclusion de plus de 5000 participants issus de 4 cohortes principales : ADNI : Alzheimer's disease neuroimaging initiative ; A4 study : Anti-amyloid treatment in asymptomatic Alzheimer's disease ; ACT : Adult changes in thought study ; ROS/MAP : Religious orders study / Memory and aging project.

Parmi ces études, il a été mis en évidence que les individus de sexe féminin étaient plus à même de présenter une RC à la MA. En effet, le variant génétique rs827389 identifié uniquement chez les individus de sexe féminin a été significativement corrélé à la RC. Ce SNP est situé dans des boucles de chromatine interagissant avec les promoteurs de nombreux gènes comme le gène *GATA3*, favorisant le développement neuronal, la régulation de la réponse immunitaire et le remaniement de la chromatine. Ce qui fait de ce SNP et du gène *GATA3* deux candidats potentiels à la RC observée chez les femmes atteintes de MA (Eissman et al., 2022).

Outre les différences liées au sexe, il a été mis en évidence que le polymorphisme rs2571244 situé près du gène *ATP8B1* sur le chromosome 18 était associé à une diminution de la RC chez les sujets présentant une MA. Ce variant est associé à la diminution de la méthylation au sein du cortex préfrontal ainsi qu'au métabolisme des acides biliaires au niveau du foie. De ce fait, les auteurs suggèrent que la voie du métabolisme des acides biliaires pourrait être une nouvelle cible potentielle pour de future interventions thérapeutiques dirigées contre la MA (Dumitrescu et al., 2020).

Dans une étude visant à déterminer les variations génétiques entre les individus résilients ou non à la MA, Monsell et collaborateurs ont réalisé un génotypage de 22 gènes connus ou suspectés d'être associés à la MA. Les résultats ont révélé des variations génétiques (rs3764650, rs393152, rs1476679) pour les gènes *ABCA7*, *MAPT*, et *ZCWPW1* entrainant un effet délétère sur la RC chez les individus présentant ces variations, ainsi que la variation génétique (rs9349407) du gène *CD2AP* entrainant un effet bénéfique sur la RC chez les individus possédant cette variation génétique (Monsell et al., 2017). La variation génétique de ces gènes impliqués dans des fonctions biologiques clés tels que le métabolisme lipidique et la réponse microgliale (*ABCA7*), la stabilité des microtubules (*MAPT*), l'organisation du cytosquelette et la phagocytose (*CD2AP*) et dans la régulation de l'expression génique et de la chromatine (*ZCWPW1*) constitue un substrat potentiel de la RC observée chez les individus.

D’autres études se sont intéressées à la caractérisation de la RC dans le cas de la MA autosomique dominante (ADAD), qui est une forme héréditaire de la maladie caractérisée par une apparition précoce des symptômes. La mutation PS1 E280A, mutation touchant le gène codant pour PS1, entraine une production accrue d’$A\beta_{42}$, favorisant la production de plaques amyloïdes. De ce fait, les porteurs développent typiquement un déficit cognitif léger vers 44 ans et une démence vers 49 ans. Une étude pionnière s’est intéressée au cas d’une patiente porteuse de cette mutation, qui n’a développé aucun trouble cognitif jusqu’à l’âge de 70 ans malgré la présence d’une charge amyloïde cérébrale très élevée. Le séquençage de cette patiente a révélé une homozygotie pour le variant *APOE3* Christchurch (*APOE3*, R136SS). L’étude a révélé que cette patiente, de par la présence du variant, possédait une RC génétique à la MA, limitant la neurodégénérescence malgré une accumulation massive d’amyloïde (Arboleda-Velasquez et al., 2019). A la suite de cette découverte d’autres études ont corrélé l’implication du variant *APOE3* Christchurch dans la RC chez des modèles animaux de la MA (Chen et al., 2024; Nelson et al., 2023).

Hormis ces études d’association génétique, des études de criblage protéomique ont également été réalisées chez les patients de ces différentes cohortes dans le but d’identifier des protéines différentiellement régulées chez les individus résilients. De façon similaire aux études d’associations pangénomiques, les études protéomiques reposent sur l’identification d’un ensemble de protéines régulées de façon différentielle au sein d’une structure cérébrale en fonction du phénotype du sujet. Une étude de Yu et collaborateurs s’est intéressée à identifier les protéines corticales associées à la RC dans des échantillons *post-mortem* de patients issus de la cohorte ROS/MAP. Les résultats ont montré que 8 protéines corticales étaient régulées à la hausse (NRN1, ACTN4, EPHX4, RPH3A, SGTB, CPLX1, SH3GL1) alors qu’une protéine corticale (UBA1) était régulée à la baisse dans les échantillons des patients résilients par rapport à leurs contrôles non résilients (Yu et al., 2020). Parmi les fonctions clefs dans lesquelles sont impliquées ces protéines, on peut notamment citer la transmission synaptique (RPH3A, CPLX1, SH3GL1), le métabolisme des acides gras (EPHX4) ou encore la plasticité synaptique et la neurogenèse (NNR1). Cette dernière protéine, la neuritrin (NRN1) a été la plus fortement associée à la RC dans l’étude citée. Il est intéressant de mentionner que NRN1 est induite par le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et que l’effet du BDNF sur la cognition passe en partie par la protéine NRN1, ce qui en fait un acteur central dans le maintien des fonctions cognitives (Yu et al., 2020). Par la suite, l’équipe du Dr Hurst a publié un article centré sur le rôle clef de la protéine NRN1 dans la RC dans le contexte de la MA (Hurst et al.,

2023). Utilisant une méthodologie similaire à l'étude de Yu et collaborateurs, cette étude a d'abord confirmé la régulation à la hausse de cette protéine dans de le cerveau de patients résilients à la MA par rapport à des patients non résilients, au sein de la cohorte ROS/MAP. Lors d'expériences de validation sur des neurones hippocampiques de rat, les chercheurs ont démontré que NRN1 confère une résilience des épines dendritiques face à la toxicité de l'Aβ (Hurst et al., 2023).

Une autre étude de Soldan et collaborateurs s'est intéressée à suivre les participants de la cohorte BIOCARD study. Annuellement, des imageries TEP amyloïdes, TEP tau, ainsi que des prélèvements de LCR ont été réalisés sur des individus qui ont développé une MA symptomatique ou non symptomatique. L'analyse protéomique, par mesure quantitative des peptides, a mis en évidence que les niveaux de NPTX2 dans le LCR des patients étaient associés au délai d'apparition des symptômes cognitifs chez les patients développant une MA. Il en résulte que la baisse longitudinale de NPTX2 était corrélée à la progression de la MA et au déclin cognitif. Il s'avère que la protéine NPTX2 est une protéine synaptique fortement exprimée dans le cortex et l'hippocampe. Elle est impliquée dans la plasticité synaptique, notamment en maintenant l'équilibre entre excitation et inhibition dans les circuits corticaux, ce qui est crucial pour la stabilité des réseaux neuronaux et la prévention de l'hyperexcitabilité. Etant un marqueur indirect de l'intégrité synaptique, les auteurs avancent donc l'hypothèse que NPTX2 contribue à la RC en maintenant l'homéostasie des circuits neuronaux lors des phases précoces de la MA. Cette homéostasie permettrait au cerveau de compenser les premières altérations pathologiques et de retarder l'apparition des symptômes cliniques (Soldan et al., 2023).

Dans une des études précédemment citée, Svenningsson et collaborateurs ont également mis en évidence la présence de biomarqueurs protéiques susceptibles de moduler la RC chez les sujets présentant la MA. En effet, plusieurs interactions négatives significatives ont été retrouvées chez les patients résilients à la MA entre l'imagerie TEP tau et des protéines ayant des implications vasculaires (VEGF-A, VEGF-D), synaptiques (14-3-3ζ/δ), axonales (NfL) et inflammatoires (GFAP, IL-15). Les auteurs ont également mis en évidence une interaction positive entre l'imagerie et la protéine NGF, suggérant l'implication du facteur de croissance neurotrophique dans la RC observée (Svenningsson et al., 2024).

L'étude de la cohorte ADNI a également permis de mettre en évidence que la forme soluble de la protéine TREM2 était plus abondante dans le LCR de patients résilients à la MA par rapport à des patients non résilients. Cette protéine reflète l'activité microgliale en réponse à la

pathologie de la MA. Des niveaux élevés sont associés à une évolution plus lente des déficits cognitifs chez les patients, en particulier durant les stades précoces (Ewers et al., 2019).

L'ensemble de ces travaux suggère donc que les individus résilients cognitivement pourraient bénéficier de variants génétiques et/ou de niveaux d'expression protéiques protecteurs. L'implication de ces protéines dans la RC dans le contexte de la MA a plus largement été abordée dans une récente revue (Ryu et al., 2025). Au-delà de l'identification des gènes et/ou des protéines impliqués dans la RC, il demeure essentiel de comprendre les mécanismes par lesquels ces variations influencent la RC afin de cibler les processus biologiques fondamentaux conférant un maintien des fonctions cognitives.

Cependant, l'étude des substrats de la RC est confrontée à plusieurs limites. Parmi celles-ci figurent notamment l'utilisation d'échantillons de cerveaux *post-mortem*. Cette méthode, bien qu'indispensable, ne permet de visualiser qu'une photographie statique du cerveau à un instant donné, sans pouvoir accéder aux processus dynamiques de la résilience mis en jeu lors de la progression de la MA. De plus, la diversité génétique des patients atteints de la MA peut également être un facteur limitant. La MA est une maladie multifactorielle pour laquelle la composante génétique joue un rôle complexe. Les variations génétiques interindividuelles modulent la susceptibilité et la progression de la MA, rendant parfois difficile l'identification de facteurs universels de résilience. De même, il n'est que très rarement mentionné dans les études cliniques, l'origine génétique ou sporadique de la MA chez les patients recrutés. Enfin, les différents facteurs environnementaux et le mode de vie ne peuvent être contrôlés entre les patients (Perneczky et al., 2019). Le recours à l'utilisation de modèles animaux s'avère donc crucial pour approfondir notre compréhension des mécanismes cérébraux supposément protecteurs qui sous-tendent la RC.

4. Apport des modèles animaux dans l'étude de la RC à la MA

A. Modèles précliniques de la MA

Au-delà de permettre des approches plus invasives, le recours à des modèles animaux est indispensable pour s'affranchir de la grande hétérogénéité des patients recrutés dans les études cliniques. De nombreux modèles animaux ont été développés à ce jour, basés sur les formes génétiques ou sur les formes sporadiques de la maladie. Cependant, de nombreuses questions demeurent quant à la validité de ces modèles, au regard notamment des échecs successifs lors

de la transposition de résultats précliniques prometteurs à une application clinique souvent décevante. Ainsi, une meilleure compréhension des avantages et des inconvénients de chaque modèle est indispensable afin de permettre un choix plus judicieux selon la problématique traitée.

Parmi les modèles animaux les plus utilisés pour étudier la MA figurent les rongeurs (rats, souris). Sur le plan anatomique et fonctionnel, leur cerveau partage des caractéristiques fondamentales avec l'Homme (homologie des structures cérébrales clefs impliquées dans la mémorisation, notamment). L'utilisation des rongeurs est également privilégiée du fait de la facilité de la modulation de leur génome, de la simplicité du contrôle de leur environnement et de leur conditions d'élevage (Neuner et al., 2022; Perneczky et al., 2019).

La majorité des études précliniques de la MA repose sur l'utilisation de modèles murins transgéniques. Ces modèles génétiquement modifiés de la MA présentent des mutations génétiques des protéines impliquées dans la production d'Aβ, notamment le gène codant pour l'APP ainsi que les gènes codant pour les PS1 et PS2. Les mutations associées à la MA dans les gènes APP, PS1 et PS2 favorisent la formation d'$A\beta_{42}$ par la voie β et γ–sécrétase au détriment de la voie α-sécrétase aboutissant à la formation de peptide amyloïde. Cependant, l'utilisation de modèles transgéniques pour modéliser la MA est soumise à plusieurs contraintes. Premièrement, les mutations induites, qu'elles touchent l'APP, la PS1 ou la PS2, s'expriment dès la naissance de l'animal. De ce fait, ces modèles sont pertinents pour exacerber rapidement la pathologie amyloïde, comme les modèles de souris 5xFAD (Gephine et al., 2024; Jawhar et al., 2012; Oakley et al., 2006) ou les modèles APP/PS1 (Arendash et al., 2001; Holcomb et al., 1999). L'aspect temporel concernant l'évolution lente et progressive retrouvée en clinique ne se reflète pas chez ces modèles. Concernant les modèles se basant sur la pathologie tau comme le modèle 3xTg, ils reposent sur des croisements entre plusieurs lignées afin de générer des mutations du gène codant pour la protéine tau, le gène MAPT (Microtubule associated protein tau ; Oddo et al., 2003). Or, en clinique, la pathologie tau est associée à une hyperphosphorylation de la protéine et non à des mutations (Wang et al., 2013). Ensuite, les transgènes surexprimés chez les animaux transgéniques ne le sont pas chez les patients en clinique, ce qui explique pourquoi les concentrations en $A\beta_{42}$ retrouvées dans les modèles précliniques de MA sont souvent beaucoup plus élevées que celles retrouvées en clinique (Audrain et al., 2016). Enfin, les formes génétiques de la MA ne représentent que 1 à 2% des formes totales de la maladie.

De ce fait, d'autres modèles de MA reposant sur une forme sporadique, la plus fréquemment observée en clinique, ont été développés en parallèle. Ces modèles reposent le plus souvent sur l'administration d'une substance, associée ou non à une intervention chirurgicale cérébrale, afin d'induire des symptômes et des changements pathologiques similaires à ceux provoqués par la pathogenèse de la MA (**Tableau 1, Tableau 2**).

Tableau 1 : Tableau non exhaustif des modèles rongeurs non-transgéniques utilisés dans les études précliniques de la maladie d'Alzheimer. Les modèles présentés ne comportent pas d'injection de molécule.

Modèles	Physiopathologie de la MA	Troubles cognitifs	Mécanismes /Administration	Avantages	Inconvénients	Références
Modèle naturel de vieillissement	Hypofonctionnement cholinergique Altérations morphologiques	Déficits d'apprentissage et de mémoire (souris : 18 mois ; rat :24 mois ; singes :16 ans ; Différents labyrinthes, MMW)	Vieillissement naturel Aucune administration	Augmentations des connaissances sur les mécanismes des déficits cognitifs liés à l'âge Comparaison du vieillissement « normal » avec le vieillissement « pathologique »	Durée d'étude très longue Coûts important	(Erickson & Barnes, 2003)
Modèle de sénescence accéléré (SAM ; souris)	Tau hyperphosphorylée, dépôts Aβ murins, dysfonction des neurotransmetteurs (SAMP8), perte neuronale, neuroinflammation (SAMP10)	Déficits d'apprentissage et de mémoire ; Labyrinthe en T, Evitement passif ; (SAMP8 : 6 mois ; SAMP10 :4-6 mois)	Apparition spontanée de phénotype de vieillissement au sein d'une population	Augmentations des connaissances sur les mécanismes des déficits cognitifs liés à l'âge Comparaison du vieillissement « normal » avec le vieillissement « pathologique »	Mauvais modèles pour utiliser des traitements pharmaceutiques Mortalité élevée Pathologie non similaire à la MA	(Butterfield & Poon, 2005; Canudas et al., 2005; Del Valle et al., 2010; Flood et al., 1998; Miyamoto, 1997; Pallas et al., 2008; Suzuki et al., 2022; Van Dam & De Deyn, 2011)
Hypercholestérolémie (rats)	Augmentation de l'expression de l'APP (2 semaines) et des taux d'Aβ murins (3 semaines) Augmentation de pTau Augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (1 semaine) Augmentation de l'apoptose (2 semaines)	Non référencés	Hypercholestérolémie Régime hypercholestérolémique sur plusieurs semaines	Augmentation des taux d'Aβ (A partir de 1 mois après le début du traitement	Pas de pathologie Tau Pas de troubles cognitifs identifiés	(Ullrich et al., 2010; Yang et al., 2017)
Lésion cérébrale traumatique (TBI ; souris et rats)	Augmentation cytokines pro-inflammatoires corticales et activation astrocytaire (3 à 6h post-traitement) Augmentation de l'epression de la protéine amyloïde et de la concentration en $A\beta_{42}$ (3/7 jours post-chirurgie)	Déficits locomoteurs (11 jours post-traitement) Déficits d'apprentissage et de mémoire spatiale en MWM (17 jours). Déficits labyrinthe en Y (10 jours)	Altération vasculaire et inflammatoire	Augmentation des concentrations en $A\beta_{42}$ associés à l'apparition de déficits cognitifs	Ne refléte pas la MA clinique les altérations sont souvent transitoires	(Perez-Polo et al., 2013; Rehman et al., 2018; Shishido et al., 2019; Yu et al., 2012)

Tableau 2 : Tableau non exhaustif des modèles rongeurs non-transgéniques utilisés dans les études précliniques de la maladie d'Alzheimer. Les modèles présentés comportent des injections de molécules.

Modèles	Physiopathologie de la MA	Troubles cognitifs	Mécanismes /Administration	Avantages	Inconvénients	Références
Streptozotocine (souris et rats)	Tau hyperphosphorylé dans l'hippocampe et le cortex (3 semaines) Augmentation des taux d'$A\beta_{40}$ et d'$A\beta_{42}$ murins, dépôts Aβ murins Déficits en insuline Augmentation de la neuroinflammation (7 jours) Perte neuronale (2 semaines) Stress oxydatif Augmentation des taux de MDA, TNF-α et autres cytokines pro-inflammatoires	Déficits d'apprentissage et de mémoire spatiale en MWM, déficits de mémoire de travail en labyrinthe en Y, déficits de mémoire de reconnaissance d'objets (à partir de 2 semaines)	Voie de signalisation de l'insuline et de la neuroinflammation Administration unique ou double, ICV Dose de 1,5 à 3 mg/kg	Modélisation de déficits cognitifs à court et plus longs termes. Dysfonctionnement synaptique et altération de la neurotransmission. Altérations histopathologiques similaires à la MA clinique.	Cancérogène pour l'Homme Solution de STZ instable avec une demi-vie très courte Certaines études évoquent une résistance plus élevée chez les femelles	(Amani et al., 2019; Chen et al., 2013; Halawany et al., 2017; Kamat et al., 2016; Moreira-Silva et al., 2019; Ravelli et al., 2017; Y. Zhang et al., 2018)
Infusion Aβ	Augmentation des taux d'$A\beta_{42}$ murins (2 semaines)	Déficits d'apprentissage et de mémoire (2 semaines, Alternance spontanée en labyrinthe en Y, reconnaissance d'objets, Piscine de Morris)	Dépôts Aβ Injection intrahippocampique ou dans les ventricules Entre 2 et 5 µg par hémisphère	Augmentation des taux d'$A\beta_{42}$ Evaluation préclinique des traitements spécifiques à l'Aβ	Pas d'enchevêtrements neurofibrillaires	(Frautschy et al., 1996; Harkany et al., 2000; Nag et al., 1999; Nakamura et al., 2001; Olariu et al., 2002; Sipos et al., 2007; Vickers et al., 2000; Yamada et al., 2005)
Scopolamine	Hypofonctionnement cholinergique	Déficits cognitifs (labyrinthes, piscines de Morris, Alternances spontanée) Troubles locomoteurs	Atrophie cérébrale Administration unique, IP ou sous-cutanée Entre 05 et 1 mg/kg	Connaissances sur l'implication du système cholinergique dans la cognition Evaluation préclinique de cholinomimétiques	Pas de marqueurs pathologiques de la MA Pas d'évolution de la pathologie	(Abu Almaaty et al., 2021; Attoh-Mensah et al., 2021; Drummond & Wisniewski, 2017; Klinkenberg & Blokland, 2010; Rahimzadegan & Soodi, 2018; Riedel et al., 2009; Xian et al., 2015)
Galactose	Stress oxydatif (8 semaines) Activation microgliale et astrocytaire (6 semaines) Taux anormaux d'acétylcholine	Déficits de mémoire spatiale (6 semaines, Piscine de Morris) Déficits d'alternance spontanée dans le labyrinthe en Y	Stress oxydatif Administration chronique sur plusieurs semaines, sous-cutanée Entre 50 et 150 mg/kg/jour	Reproduit un phénotype de vieillissement cérébral et de déficits cognitifs	Pas d'enchevêtrements neurofibrillaires Pas de pathologie amyloïde Effet sexe important	(Azman & Zakaria, 2019; Haider et al., 2015; Hao et al., 2014; Qu et al., 2016; Sadigh-Eteghad et al., 2017; Shwe et al., 2018)

Tableau 2 (suite) : Tableau non exhaustif des modèles rongeurs non-transgéniques utilisés dans les études précliniques de la maladie d'Alzheimer. Les modèles présentés comportent des injections de molécules.

Modèles	Physiopathologie de la MA	Troubles cognitifs	Mécanismes /Administration	Avantages	Inconvénients	Références
Aluminium	Tau hyperphosphorylée Expression gène APP (4 mois) Augmentation taux $A\beta_{42}$ murins et BACE1 (6 semaines) Stress oxydatif, augmentation MDA dans l'hippocampe et le cortex (60-100 jours)	Déficits d'apprentissage et de mémoire spatiale (6 semaines, Piscine de Morris) Déficits d'alternance spontanée dans le labyrinthe en Y	Désordre lié aux ions métalliques Administration chronique sur quelques jours à plusieurs semaines, ICV ou IP Entre 10 et 100 mg/kg/jour	Evaluation préclinique de la relation entre la dysfonction des ions métalliques et la pathologie de la MA	Pas de plaques amyloïdes ni d'enchevêtrements neurofibrillaires	(Alawdi et al., 2017; Drago et al., 2007; Erazi et al., 2010; Oshima et al., 2013; Prakash & Kumar., 2009; Prakash & Sudhandiran., 2015; Ricchelli et al., 2005; Walton & Wang., 2009; Yu et al., 2014)
Acroléine	Augmentation des taux d'$A\beta_{42}$ murins dans le cortex (2 semaines) Augmentation de l'expression de BACE1 (hippocampe) Tau hyperphosphorylé dans le cortex (2 semaines) Neuroinflammation hippocampique (8 semaines)	Déficits d'apprentissage et de mémoire (8 semaines ; Piscine de Morris)	Non référencé	Augmentation précoce des taux d'Aβ et de tau hyperphosphorylée	Pas d'enchevêtrements neurofibrillaires Pas d'évolution de la pathologie	(Gómez-Ramos et al., 2003; Kuhla et al., 2007; Lopachin et al., 2007)
Rat AAV-AD	Augmentation des taux d'$A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ humains dans l'hippocampe (1 mois) Altération de la plasticité synaptique (3 mois) Tau hyperphosphorylée (8 mois)	Déficits de mémoire spatiale (8 mois ; Piscine de Morris, âge-dépendant)	Injection de vecteurs viraux codant pour les formes mutées humaines de l'APP et de la PS1 Injection intrahippocampique	Evolution progressive de la pathologie similaire à la clinique	Aucune donnée sur la reproductibilité du modèle par une autre équipe	(Audrain et al., 2018; Souchet et al., 2022 a; Souchet et al.,2022 b; Souchet et al., 2018)

Parmi les modèles de MA sporadiques, la majorité des modèles existant présentent des limites importantes qui restreignent leur pertinence pour l'étude complète de la pathologie. Les modèles de vieillissement naturels ou de sénescence accélérée (SAM) ne reproduisent pas fidèlement les lésions neuropathologiques typiques de la MA comme les dépôts amyloïdes ou les enchevêtrements neurofibrillaires. De plus, les modèles SAM présentent une grande hétérogénéité entre les lignées. Les modèles basés sur l'hypercholestérolémie ou l'administration de galactose ou d'aluminium n'induisent pas de pathologie tau, ni de déficits cognitifs marqués, se contentant de reproduire un stress oxydatif ou une neuroinflammation isolée. D'autres modèles, ayant recours à l'administraion de scopolamine ou à des infusions aiguës d'Aβ n'induisent que des effets transitoires, sans représenter l'évolution lente et progressive de la MA, ni les atteintes histopathologiques. Quant aux modèles de traumatisme crânien ou d'exposition à l'acroléine, bien qu'ils induisent certaines altérations observées dans la MA, leurs effets restent limités dans le temps et restent peu spécifiques à la maladie. Face à ces limites, deux modèles en particulier se démarquent par leur capacité à reproduire simultanément les principales altérations caractéristiques de la MA de manière robuste, ou progressive, comme observée en clinique.

Le premier modèle repose sur l'injection intrahippocampique de vecteurs viraux codant pour les formes mutées humaines des gènes de l'APP et de la PS1 (modèle de virus adéno-associé (AAV) ; AAV-APP/PS1) et a été développé non seulement chez la souris mais également le rat par l'équipe du Dr. J. Braudeau. Ce modèle a été conçu suite au constat que les modèles animaux de la MA, en particulier transgéniques, ne reflétaient pas assez fidèlement l'évolution clinique de la pathologie (Souchet et al., 2018). En effet, ce modèle innovant présente une double mutation de l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) codant pour le gène APP751 (mutation suédoise et londonienne) ainsi qu'une mutation au niveau de l'ADNc codant pour le gène PS1 (mutation M146L). Il en résulte que ce modèle est considéré comme une modèle « Alzheimer like » et est décrit dans la littérature comme représentant les phases précoces de l'apparition de la maladie avec une évolution très lente mais progressive (Audrain et al., 2018). Ainsi, la particularité de ce modèle développé notamment chez le rat, repose sur l'apparition progressive de perturbations émotionnelles entre 3 et 8 mois post-injection, accompagnée d'altération des performances de mémoire de référence spatiale à long terme dans le test du labyrinthe aquatique de Morris (MWM). A l'échelle synaptique, une altération de la potentialisation à long terme à partir de 8 mois post-injection a été identifiée. D'un point de vue biochimique, ce modèle développe une amyloïdogenèse hippocampique lente et progressive.

Les taux hippocampiques mesurés ainsi que le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ sont alors similaires à ceux retrouvés en clinique à 30 mois post-injection. A ce délai tardif, les auteurs ont également mis en évidence d'une part une hyperphosphorylation de tous les épitopes de la protéine tau par rapport à des rats contrôles (AAV-PS1) dans l'hippocampe ainsi que la présence de plaques amyloïdes observées au niveau du subiculum, témoignant d'une évolution progressive de la pathologie (Audrain et al., 2018). Deux études complémentaires réalisées à 8 mois post-injection chez ce modèle ont permis de mettre en évidence l'efficacité de deux stratégies thérapeutiques. La première étude a porté sur l'utilisation de la leucettine L41, un inhibiteur sélectif de la kinase DYRK1A, impliquée notamment dans la phosphorylation des résidus de la protéine tau et favorisant son hyperphosphorylation dans le contexte de la MA. Il a été mis en évidence au cours de cette étude que l'injection intrapéritonéale (IP) de leucettine L41 pendant 1 mois chez le rats AAV-APP/PS1 améliorait les performances de mémoire spatiale à long terme dans le test du MWM et diminuait la phosphorylation de la protéine tau hippocampique, sans que cela ne s'accompagne d'une diminution de la concentration en $A\beta_{42,}$ en comparaison de rats AAV-APP/PS1 non traités (Souchet et al., 2022 b). La seconde étude portait sur l'utilisation de la mémantine comme traitement chronique pendant 6 mois dans l'eau de boisson. Les auteurs ont ainsi mis en évidence que cet antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) augmentait les performances de mémoire spatiale à long terme en MWM et diminuait les concentrations hippocampiques en $A\beta_{42}$ par rapport à des rats AAV-APP/PS1 non traités (Souchet et al., 2022 a).

Un second modèle sporadique de MA faisant l'objet d'un grand nombre d'étude est le modèle reposant sur l'injection intracérébroventriculaire (ICV) de streptozotocine (STZ) chez le rat WIS. Tout comme le modèle AAV-APP/PS1, il possède l'avantage de modéliser à la fois la pathologie amyloïde mais aussi la pathologie liée à tau, ce qui n'est pas le cas des autres modèles sporadiques de la MA (**Tableau 1, Tableau 2**). Ces atteintes neuropathologiques sont associées à une altération cognitive objectivée dans de nombreux tests impliquant notamment la région hippocampique, région la plus précocement atteinte en clinique.

La STZ est un antibiotique communément utilisé en laboratoire pour induire le diabète de type 1 chez les animaux par sa toxicité envers les cellules β des îlots de Langerhans (Rakieten et al., 1963). La majorité des études reposant sur l'injection de 3 mg/kg de STZ chez le rat WIS pour modéliser la MA s'accordent sur le fait que les déficits cognitifs et altérations comportementales sont visibles entre 3 et 5 semaines post-injection. Ainsi, les études ont

montré que l'injection de STZ entrainait une hétérogénéité dans l'évaluation du comportement de type anxieux en labyrinthe en croix surélevé (EPM) ou en openfield avec chez certains auteurs une diminution du comportement de type anxieux (Pfutzenreuter et al., 2020) ou bien une augmentation du comportement de type anxieux (Amani et al., 2019 ; Rostami et al., 2017). Bien qu'il existe des contradictions quant à l'effet de l'injection de STZ sur le comportement de type anxieux, les études s'accordent à dire que l'injection de STZ n'entraine pas de modification de l'activité locomotrice que ce soit en openfield ou dans différents labyrinthes (Andrade et al., 2023; Motzko-Soares et al., 2018). De plus, l'injection de 3 mg/kg de STZ entraine une altération de la mémoire de travail spatiale en labyrinthe en Y (Amani et al., 2019), une altération de la mémoire de reconnaissance d'objet en openfield (Andrade et al., 2023; Crunfli et al., 2019; Gáll et al., 2024) ainsi qu'une altération de l'apprentissage spatiale et de la mémoire de référence spatiale dans le test MWM (Amani et al., 2019; Bavarsad et al., 2020; Bokare et al., 2018; Ishrat et al., 2009; Javadpour et al., 2021; Song et al., 2020). A l'échelle cérébrale, ses altérations sont associées à une augmentation des concentrations hippocampique et corticales en $A\beta_{42}$ murin (Choi et al., 2014; Patel et al., 2021; Salkovic-Petrisic et al., 2011; Singh & Singh, 2023) ainsi qu'une augmentation des marqueurs de neuroinflammation tels que le facteur de nécrose tumorale α (TNF-α) dans ces structures (Alluri et al., 2023; Amani et al., 2019).

Ainsi, la capacité de ces deux modèles à reproduire pour le premier, l'évolution lente et progressive de la MA, similaire à la clinique, et pour le second, à reproduire de manière robuste un large éventail d'altérations neuropathologiques et cognitives, en fait des choix préférentiels pour la recherche préclinique.

B. Modèles précliniques d'étude de la RC à la MA

Dans le cadre de l'étude préclinique de la RC, seules deux approches ont été utilisées pour identifier des populations animales résilientes cognitivement à la MA : l'une basée sur l'enrichissement des conditions environnementales, l'autre basée sur l'identification d'une hétérogénéité cognitive au sein d'une même population de rongeurs. Ces deux approches ont principalement été développées sur des modèles transgéniques de la MA.

a. L'hébergement en environnement enrichi

L'hébergement en environnement enrichi (EE), introduit par D. Hebb, consiste à exposer les animaux à un cadre de vie plus stimulant sur le plan moteur, cognitif, social, et sensoriel. Les animaux sont placés dans des espaces de vie plus grands, permettant la mise en place de groupes sociaux plus importants. L'environnement est plus complexe, comprenant différents objets de nature et de formes différentes renouvelés fréquemment afin de stimuler la curiosité des rongeurs. Les recherches ont mis en évidence que les rats placés en EE développent de meilleures capacités cognitives que ceux hébergés en conditions standards, notamment dans des tâches d'apprentissage spatial (Garthe et al., 2016; Nilsson et al. 1999) et de mémoire de reconnaissance d'objets ou de discrimination olfactive (Melani et al., 2017; Rampon et al., 2000). Les effets pro-cognitifs de l'EE sont associés à des modifications morphologiques du cerveau telles qu'une augmentation du volume de l'hippocampe (notamment dans l'aire CA1 et le gyrus dentelé) (Hüttenrauch et al., 2016), ou encore une densité accrue des épines dendritiques et des synapses dans cette structure (Pérez-González et al., 2021; Rampon et al., 2000). L'EE favorise également la neurogenèse hippocampique et la plasticité synaptique (Garthe et al., 2016; Leger et al., 2015; Mahati et al., 2016), augmente la prolifération et la survie cellulaire tout en réduisant l'apoptose. Il stimule l'expression de neurotrophines, comme le BDNF, qui soutiennent la croissance et la plasticité neuronale (Fan et al., 2016; Kazlauckas et al., 2011).

Bien qu'il n'y ait actuellement aucun consensus sur la durée et la modalité d'hébergement en EE nécessaire pour induire les effets pro-cognitifs précédemment cités, le stade de développement de la MA à partir duquel le protocole d'enrichissement est instauré est important (Verret et al., 2013). A titre d'exemple, l'exposition à 10 semaines d'EE instauré avant le développement de la pathologie amyloïde chez la souris Tg2576 (qui débute à 3 mois d'âge) exerce des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives. L'EE réduit la désinhibition comportementale en EPM, et augmente les performances de mémoire de reconnaissance d'objets et de mémoire de référence spatiale en MWM (Verret et al. 2013). Une telle durée d'EE avait déjà montré des effets bénéfiques sur la mémoire chez la souris transgénique APP (Maesako et al., 2012). Cependant, il est important de souligner que dans ces études, l'exposition des animaux à l'hébergement en EE exerce non seulement des effets bénéfiques comportementaux, mais également cérébraux, se traduisant par une réduction des marqueurs neuropathologiques de la MA (concentrations cérébrales en $A\beta_{42}$ et plaques amyloïdes) par rapport aux groupes contrôles. Dans ces conditions, il semble donc que l'EE induise davantage

une résistance à la MA, plutôt qu'une résilience, en favorisant des mécanismes neurobiologiques qui réduisent et/ou limitent la progression de la pathologie.

b. Identification de sous-groupes comme modèle de la résilience

La seconde approche repose sur l'identification de sous-groupes d'animaux résilients au sein d'une population pathologique. Elle s'appuie sur une stratification des performances mnésiques au sein de cette population après l'induction d'événements cérébraux pathologiques reproduisant, en partie, la MA. Cette méthode permet d'identifier des sous-groupes spécifiques, résilients ou non résilients, en fonction de la capacité des animaux à présenter des performances de mémoire préservées ou non, malgré un même niveau d'atteinte cérébrale.

A notre connaissance, ces quelques études ont été exclusivement menées sur des cohortes de souris transgéniques de la MA. Dans une première équipe, Pérez-González et collaborateurs ont utilisé le test du MWM afin d'identifier des sous-populations de souris Tg2576, résilientes ou non, à la pathologie amyloïde. C'est à l'âge de 16 à 18 mois qu'environ 20% des souris Tg2576 de la cohorte (4 souris sur 18) ont été définies comme résilientes, se traduisant par des performances d'apprentissage spatial similaires à celles des souris non transgéniques. A la suite de cette stratification basée sur les performances d'apprentissage, une analyse transcriptomique a été réalisée sur le cerveau de ces animaux. L'acide ribonucléique messager (ARNm) de *PLA2G4E* a été retrouvé surexprimé dans le cerveau des souris résilientes, et l'induction de sa surexpression par administration d'un vecteur viral dans un modèle de souris APP/PS1 a non seulement restauré les déficits mnésiques mais également augmenté la densité des épines dendritiques (Pérez-González et al., 2020). Dans une étude complémentaire reposant sur la même méthode de sélection des animaux résilients, une analyse transcriptomique du cortex préfrontal des souris Tg2576 résilientes a révélé une réduction de l'expression de l'ARNm de CD4, suggérant une réduction de l'afflux de cellules immunitaires périphériques (Pérez-González et al., 2021). Ensemble, ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives quant à l'identification d'animaux résilients parmi une cohorte donnée ainsi que sur les protéines et mécanismes sous-tendant la RC.

Dans une seconde étude, Neuner et collaborateurs se sont appuyés sur l'utilisation du test de conditionnement de peur pour identifier des souris résilientes au sein d'une cohorte de souris 5xFAD âgées de 8 mois. Pour cela, les auteurs ont comparé les performances de rappel (24h après l'exposition à des chocs électriques) des souris par rapport à celles d'un groupe control apparié en âge. Un sous-groupe de souris 5xFAD résilientes a ainsi été identifié, présentant un

pourcentage d'immobilisation similaire au groupe non transgénique. Cette stratification a été suivie par une analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem afin d'identifier des protéines membranaires hippocampiques pouvant sous-tendre le niveau de résilience. L'analyse a révélé 103 protéines différentiellement exprimées chez les souris 5xFAD en fonction de leur statut de résilience. Parmi ces protéines, plusieurs sont impliquées dans l'excitabilité neuronale et la plasticité synaptique. Cette étude a donc fourni une liste de cibles et de voies potentiellement impliquées dans la RC chez la souris 5xFAD (Neuner et al., 2017).

Si ces premières études s'avèrent pionnières dans l'identification de cibles protéiques susceptibles de favoriser la résilience, ces dernières présentent néanmoins plusieurs limites. Les différents tests comportementaux (MWM et conditionnement de peur) utilisés pour sélectionner les animaux résilients reposent en effet sur des composantes aversives et/ou évaluent des types de mémoire n'étant pas les plus précocement impactés dans le contexte de la MA. Une autre limite à ces études est la mise en place de protocoles longs afin de stratifier les performances cognitives, respectivement 16 à 18 mois pour les souris Tg2576 et 8 mois pour les souris 5xFAD. De plus, il est impossible de prédire avec certitude le pourcentage d'animaux qui sera résilient lors de la réalisation du test. Dans les études précédemment citées, le pourcentage d'animaux résilients ne dépassait pas les 30%. De ce fait, il est en amont difficile d'estimer la taille des cohortes nécessaires afin de visualiser des effets robustes et reproductibles L'utilisation d'une telle stratégie pour identifier des animaux résilients nécessite donc d'augmenter la taille des échantillons et ainsi de déroger au principe éthique des 3R visant à réduire le nombre d'animaux utilisés dans la recherche préclinique. Enfin, ces études ont jusqu'à présent été réalisées exclusivement sur des modèles transgéniques de la MA. Il n'est donc pas à exclure que les mécanismes cérébraux supposément impliqués dans la résilience aux formes familiales de la MA diffèrent de ceux impliqués dans les formes sporadiques de la MA.

Face à ces limites méthodologiques et éthiques, le développement de modèles complémentaires s'avère donc essentiel pour approfondir notre compréhension des mécanismes neurobiologiques de la RC. Dans cette perspective, l'utilisation de modèles spontanés de RC constitue une approche prometteuse. Parmi ces modèles potentiels figure le rat LOU/c/jall (LOU), encore largement sous-exploité dans le champ des neurosciences cognitives, qui présente pourtant des caractéristiques neurobiologiques qui en font un candidat pertinent pour l'étude de la RC dans le contexte de la MA.

5. Le rat LOU/c/jall comme modèle de RC dans le contexte de la MA ?

L'origine de la souche de rat Lou remonte au milieu du XXème siècle au sein de l'institut du cancer de l'Université catholique de Louvain, en Belgique. Au sein de population de rats dérivant de la souche de rats Wistar (notée WIS), le Pr Joseph Naisin et ses collègues ont identifié un type particulier de tumeur lymphoïde pouvant sécréter des immunoglobulines et apparaissant au niveau de la zone iléo-cæcale. Cette sous population a alors été maintenu par croissement consanguins et quelques années plus tard, H. Bazin et A. Beckers en ont sélectionné 28 lignées. Au sein de ces différentes lignées, appelés désormais Lou (diminutif de Louvain) / « lettre » (pour les dissocier), l'incidence des tumeurs iléo-cæcales a été étudiée (Bazin et al., 1972). Présentant une incidence élevée pour les tumeurs lymphoïdes iléo-cæcales, la lignée Lou/C se distingue également en termes de poids corporel par rapport à la souche WIS. C'est cette différence qui attirait l'attention du professeur J. Alliot qui a importée en France pour des études métaboliques, lui donnant alors le nom de souche LOU/c/jall (notée LOU dans la suite de ce travail de thèse).

Le rat LOU possède une médiane de vie plus longue que celle du rat WIS, dont il dérive génétiquement. En effet, sa médiane de vie se situe autour de 29 mois tandis que celle du rat WIS se situe autour de 24 mois (Alliot et al., 2002; Ménard et al., 2014). Cette augmentation de médiane de vie s'accompagne d'un maintien des performances cognitives lors du vieillissement. A l'âge de 24 mois, alors que le vieillissement physiologique entraine une chute des performances de mémoire de travail chez le rat WIS dans le test du labyrinthe en Y, les rats LOU présentent des performances de mémoire intactes (Castonguay et al., 2018; Paban et al, 2013). De même, il a été mis en évidence un maintien des performances de mémoire de reconnaissance chez des rats LOU âgés de 24 mois (Kollen et al., 2010) et ce jusqu'à 42 mois (Ménard et al., 2014a), comparativement à la souche de rat Sprague-Dawley, qui présentait des déficits de mémorisation au même âge. En accord avec ces observations, la mémoire spatiale du rat LOU évaluée dans le test du MWM est également préservée au cours du vieillissement (Kollen et al., 2010; Ménard et al., 2014). Enfin, une préservation de la plasticité synaptique hippocampique a également été rapportée chez le rat LOU âgé (Billard et al., 2015; Ménard et al., 2014) et qui pourrait sous-tendre le vieillissement réussi de cette souche. En effet, la plasticité synaptique médiée par les récepteurs mGluR1 est associée à un vieillissement cognitif réussi (Ménard et al., 2014) ainsi qu'à la formation de la mémoire spatiale (Lu et al., 1997) et la mémoire de reconnaissance (Ménard et al., 2013).

La préservation des performances cognitives lors du vieillissement physiologique chez la souche LOU est à mettre en relation avec différents facteurs cérébraux qui pourraient s'avérer être neuroprotecteurs. Un maintien des concentrations hippocampiques de la protéine tyrosine phosphatase enrichie dans le striatum (STEP), une protéine exprimée exclusivement dans le système nerveux et qui régule le fonctionnement synaptique, a par exemple été constaté chez le rat LOU âgé. Des niveaux trop élevés ou trop faibles de STEP contribuent en revanche à altérer les performances cognitives, notamment en diminuant les concentrations en BDNF (Castonguay et al., 2018). Il a également été mis en évidence que l'expression de la prodynorphine, peptide endogène impliqué dans les processus d'apprentissage, était augmentée lors du vieillissement physiologique et qu'elle impactait négativement le fonctionnement des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Chen et al., 1995). Cette augmentation est associée à des troubles de la mémoire chez le rat (Kotz et al., 2004) ainsi que chez l'Homme (Kölsch et al., 2009) et pourrait être impliquée dans la pathogenèse de la MA (Yakovleva et al., 2007). De manière intéressante, cette augmentation n'a pas été observée chez des rats LOU âgés (Ménard et al., 2014a). De même, l'expression des gènes codants pour les récepteurs du glutamate mGluR1α et mGluR5 n'est pas modifiée au cours du vieillissement chez le rat LOU (Ménard et al., 2014).

Sur le plan métabolique, les rats LOU conservent une masse corporelle faible et stable tout au long de leur vieillissement, en particulier chez les femelles (Veyrat-Durebex et al., 1997). Cette homéostasie est associée à une réduction de la consommation alimentaire ainsi qu'à une modification des préférences nutritionnelles, avec une orientation vers les lipides et une diminution de l'attrait pour les régimes riches en glucides et en protéines (Nguema et al., 2004; Veyrat-Durebex et al., 2009).

Sur le plan hormonal, un ralentissement du déclin de l'hormone de croissance (GH) a été observé chez le rat LOU au cours du vieillissement, accompagné d'une diminution plus rapide des niveaux d'IGF-1 et du maintien des concentrations de leptine, contrairement aux rats WIS. Cette modulation de l'axe GH/IGF-1 chez les rats LOU favoriserait une meilleure adaptation des circuits hypothalamiques impliqués dans la régulation de l'appétit. De plus, la stabilité des taux de leptine, contrairement à l'augmentation observée chez les rats WIS, suggère une absence d'obésité liée à l'âge (Kappeler et al., 2004). Par ailleurs, les rats LOU présentent une meilleure tolérance au glucose signifiant que l'organisme des rats LOU régule plus efficacement l'hyperglycémie, et une sensibilité accrue à l'insuline comparativement aux rats WIS, ce qui contribue à leur résistance à l'obésité et au diabète. Cela s'explique par une

orientation préférentielle du métabolisme vers l'oxydation et la dépense énergétique, plutôt que vers le stockage (Veyrat-Durebex et al., 2009).

En résumé, les différences observées entre les rats LOU âgés et les rats âgés couramment utilisés en laboratoire, notamment en termes de plasticité synaptique, s'alignent avec leurs performances comportementales et reflètent probablement un maintien plus efficace de l'homéostisie métabolique. Ce constat ouvre des pistes intéressantes pour explorer plus spécifiquement le rôle de cette homéostasie dans le contexte de la MA. En effet, la restriction calorique compense les modifications de la plasticité synaptique liées à l'âge probablement par le biais d'une protection neuronale contre les agressions engendrées par l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (Eckles-Smith et al., 2000). Il est très probable que l'homéostasie métabolique des rats LOU tout au long de leur vie soit un facteur impliqué dans la préservation de leurs performances cognitives.

Afin d'aller plus loin et identifier les mécanismes cérébraux sous-tendant le vieillissement réussi chez le rat LOU, des études génomiques ont été réalisées. Paban et collaborateurs ont ainsi comparé les profils de séquençage de rats WIS et LOU âgés de 5 et 26 mois (Paban et al, 2013). Les résultats suggèrent que le maintien des performances cognitives observé chez le rat LOU, en particulier de mémoire de travail, est associé à l'expression de gènes spécifiques hippocampiques et frontaux qui ne sont pas retrouvés chez le rat WIS. Dans l'hippocampe, 17 gènes ont été retrouvés comme étant différentiellement exprimés chez la souche LOU. Parmi ces gènes, on retrouve des gènes régulés à la hausse comme le gène codant pour la Galacin-3 ou le gène codant pour la protéine S100-A4 impliqués dans la régulation du système immunitaire. On retrouve également un gène régulé à la baisse (St8sia5), impliqué dans le métabolisme lipidique. Dans le cortex frontal, 73 gènes ont été retrouvés comme étant différentiellement exprimés chez la souche LOU. Parmi ces gènes, on retrouve des gènes régulés à la hausse comme le gène codant pour l'alpha-2-macroglobuline, une protéine impliquée dans le métabolisme protéique, ou le gène codant pour la protéine S100-A4. On retrouve également des gènes régulés à la baisse comme le gène codant pour le récepteur neuromedin-B ou le gène codant pour la protéine SRC-like-adapter, impliqués dans la régulation du système immunitaire. Parmi les autres gènes différentiellement exprimés dans les deux structures, on retrouve des gènes impliqués dans la régénération axonale ainsi que le métabolisme mitochondrial et la survie cellulaire.

La signature génétique, en cohérence avec le profil cognitif préservé du rat LOU, nous ont conduit à formuler l'hypothèse que cette souche pourrait constituer un modèle pertinent de RC dans une situation pathologique mimant la MA

OBJECTIFS

Fortement corrélée aux progrès technologiques et scientifiques, l'espérance de vie augmente au niveau mondial et laisse à prédire un vieillissement global de la population dans les futures décennies. Malheureusement, si le vieillissement est possible en condition saine, il est corrélé à l'apparition de pathologies telle que la MA, pour laquelle l'âge représente l'un des principaux facteurs de risque. Outre le fait que le nombre de patients atteints de la MA devrait tripler d'ici 30 ans dans le monde, atteignant près de 140 millions de patients en 2050 (Comas-Herrera et al., 2024), cette pathologie représente un très fort coût à la fois financier puisqu'il représente plus de 8,7 milliards d'euros selon une étude de la fondation Médéric Alzheimer, mais également social, du fait des répercussions à la fois chez les personnes atteintes mais également chez les accompagnants ; ce qui en fait plus que jamais un enjeu majeur de santé publique. Si de récentes études ont mis en évidence l'effet bénéfique de nouveaux traitements thérapeutiques se basant sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre la pathologie amyloïde (Cummings et al., 2024), il en résulte qu'actuellement, cette pathologie reste incurable. L'échec des stratégies thérapeutiques efficaces en clinique pourrait s'expliquer, entre autres, par la multifactorialité de la pathologie ainsi que par l'hétérogénéité des patients face à la progression de la pathologie. En effet, au sein d'une même population, certains patients atteints de la MA vont développer des symptômes associés à la maladie tels que l'apparition de troubles cognitifs, de l'anxiété, ainsi qu'une perte d'indépendance dans les activités de la vie quotidienne. D'autres patients, présentant pourtant les même lésions cérébrales (plaques amyloïdes, pathologie tau et neuroinflammation), ne développeront aucun symptôme clinique ou bien présenteront un ralentissement dans le développement de ces derniers. Cette moindre vulnérabilité cognitive face aux lésions pathologiques correspond au processus de RC, qui fait l'objet d'un nombre d'études en constante progression cette dernière décennie.

Dans le contexte de la MA, la RC serait sous-tendue par des facteurs interindividuels acquis (prédispositions génétiques), mais également modifiables (niveau d'étude, activité physique), et serait supportée par des substrats cérébraux structurels et fonctionnels, bien que les mécanismes exacts demeurent incompris. Mes travaux de thèse visaient ainsi à **approfondir notre compréhension des mécanismes neuroprotecteurs supportant la RC dans le contexte de la MA chez le rongeur**.

Mon choix s'est porté sur l'utilisation de la souche de rat LOU, décrit comme résistant/résilient aux effets délétères du vieillissement par rapport à la souche WIS dont il dérive. L'idée a donc été de comparer la résistance/résilience ces deux souches face à l'induction d'un contexte pathologique mimant la MA. Trois **objectifs principaux** ont guidé mes travaux de thèse :

1) **Mettre en place un modèle de MA chez le rat WIS** permettant de modéliser les déficits cognitifs et marqueurs neuropathologiques attendus dans la MA, en particulier l'amyloïdogenèse.

2) **Reproduire ce modèle de MA chez le rat LOU et identifier une RC chez cette souche**, en observant un maintien des performances cognitives malgré une atteinte cérébrale identique à celle observée chez le rat WIS.

3) **Identifier les mécanismes neurobiologiques susceptibles de sous-tendre la RC attendue chez le rat LOU**, par rapport au rat WIS.

L'identification de facteurs neurobiologiques protecteurs sous-tendant la RC pourrait favoriser le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, préventives et/ou curatives, adaptées au statut cognitif du patient.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Animaux

Des rats mâles adultes âgés de 2 mois au début des protocoles ont été utilisés : 174 rats de souche WIS non consanguine (RjHan : WI ; JanvierLabs) et 126 rats de souche LOU consanguine (**LOU** ; Centre Universitaire de Ressources Biologiques (CURB), Université de Caen). A leur arrivée, les animaux ont été exposés à une période d'acclimatation d'une semaine à l'animalerie ainsi qu'à des manipulations quotidiennes réalisées par l'expérimentateur afin de réduire le stress lié au transport et aux manipulations.

Les expériences ont été réalisées en conformité avec la directive du Conseil de l'Union Européenne après consultation du Comité d'Ethique Normand en Matière d'Expérimentation Animale (CENOMEXA) et validation du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (Projets autorisés #30530 et #38885).

Hébergement

Les rats ont été hébergés dans des cages en polycarbonate transparent (N=3 par cage ; dimensions : 598×380×200 mm ; surface au sol de 2272 cm^2) enrichies d'un tube en carton, de papier kraft ainsi que de bâtonnets en bois, avec un accès à volonté à l'eau et à la nourriture. Ils ont été maintenus dans une animalerie en cycle normal (lumière de 7h00 à 19h00 ; température 22°C ± 2 °C ; hygrométrie 55 ± 10 %).

Détermination des coordonnées stéréotaxiques

Deux modèles d'amyloïdogenèse cérébrale décrits chez le rat WIS ont été utilisés, basés respectivement sur l'administration de vecteurs viraux dans l'aire CA1 de l'hippocampe (Audrain et al., 2018) et de STZ dans les ventricules latéraux (Lannert & Hoyer, 1998; Mayer et al., 1990).

Afin de s'assurer de la transposition des coordonnées stéréotaxiques entre les deux souches de rats (WIS *versus* LOU), une solution de crésyl violet a été administrée par voie intra-hippocampique ou par voie ICV chez des rats satellites (n=8 rats par souche pour chaque voie d'administration) (**Tableau 3, Figure 6**). Après une mise à mort sans réveil, le site d'administration du colorant a été contrôlé histologiquement.

Tableau 3 : Coordonnées stéréotaxiques utilisées pour cibler l'aire CA1 de l'hippocampe et les ventricules latéraux chez le rat WIS et LOU. Coordonnées établies d'après l'Atlas de Paxinos & Watson (2006).

	Souche	Antéro-postérieur (AP)	Médio-latéral (ML)	Dorso-ventral (DV)	Références
Injection Intra-hippocampique	WIS	-3,6 mm	± 2,5 mm	-3,3 mm	(Audrain et al., 2018)
	LOU	-3,3mm	± 2,5 mm	-3,3 mm	
Injection Intra-Cérébroventriculaire	WIS	-0,8 mm	± 1,5 mm	-3,6 mm	(Lannert & Hoyer, 1998; Mayer et al., 1990)
	LOU	-0,8mm	± 1,5 mm	-3,6 mm	

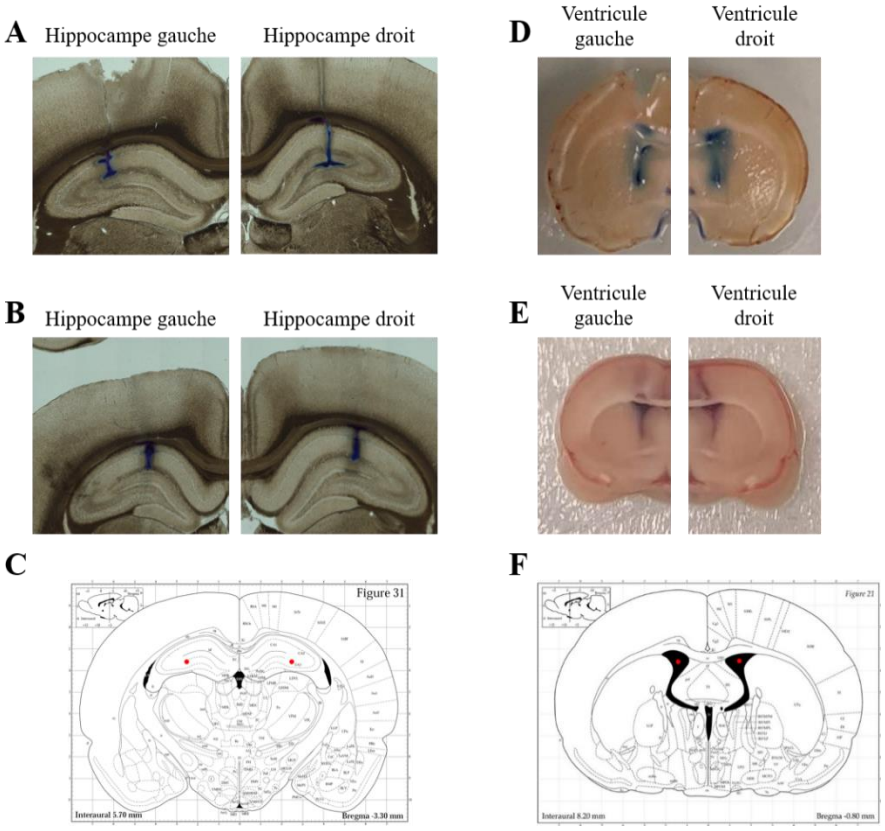


Figure 6 : Observation microscopique d'une coupe transversale de cerveau après administration de crésyl violet chez le rat WIS (**A**) et LOU (**B**) dans l'aire CA1 de l'hippocampe (**C**). Observation à la loupe binoculaire d'une coupe transversale de cerveau après administration de crésyl violet chez le rat WIS (**D**) et LOU (**E**) dans les ventricules latéraux (**F**). (Paxinos & Watson, 2006)

Procédures chirurgicales

Une analgésie préopératoire de l'animal a été induite (Buprénorphine, Axience ; 0,025 mg/kg ; 1 mL/kg, voie intra-péritonéale (i.p), 30 min avant la chirurgie) suivie d'une anesthésie par voie gazeuse (isoflurane induction 5%, maintien 2,5% ; 30% O2, 70% N2O, TemSega®). Le crâne

de l'animal a été rasé et désinfecté (Bétadine® dermique 10%). Un gel hydratant pour les yeux (Lacryvisc®) a été appliqué. L'animal a ensuite été placé dans un cadre stéréotaxique (World Precision Instruments®), la tête maintenue par une barre de gueule et des barres d'oreille préalablement enduites de crème anesthésiante (lidocaïne/prilocaïne 5%, Zentiva®). La température de l'animal a été contrôlée tout au long de la procédure (température rectale maintenue autour de 37°C par un tapis chauffant ; TemSega®).

Une incision longitudinale de 2 à 3 cm de la peau du crâne a été réalisée et les tissus recouvrant l'os du crâne ont été soigneusement écartés. Après identification du bregma, deux perforations crâniennes d'un diamètre de 0,5 mm ont été réalisées à l'aide d'une perceuse à haute vitesse (Phymep®) aux cordonnées stéréotaxiques définies dans le **tableau 3**. Les solutions d'intérêt ont été chargées dans des canules (28 Gauges) connectées à des seringues Hamilton (VWR International® ; 25 µL). A l'aide de micromanipulateurs, les canules ont lentement été insérées aux coordonnées stéréotaxiques souhaitées et 5µl de solution ont été administrés par site (débit de perfusion de 1 µL/min). Les canules ont été maintenues en place pendant 2 minutes après la fin des injections pour éviter tout reflux, avant d'être retirées lentement. Chaque rat a ensuite été suturé (fils Vicryl 4.0 ; Ethicon®), puis de la crème anesthésiante a été appliquée sur le site de suture. Une réhydratation par une administration de sérum physiologique (NaCl 0,9% chauffé à 37°C; 10 mL/kg ; voie i.p) a été réalisée, puis chaque rat a été placé en cage individuelle sous lumière chauffante jusqu'au réveil avant d'être réintroduit dans sa cage d'hébergement. Une seconde injection d'analgésique (Buprénorphine ; 0,025 mg/kg ; 1 mL/kg, voie intra-péritonéale) a été administrée 6 heures après la chirurgie.

Modèles expérimentaux d'amyloïdogenèse

Administration intra-hippocampique bilatérale de vecteurs viraux

Ce modèle a été obtenu suite à une collaboration avec la société AgenT (Audrain et al., 2018; Souchet et al., 2022 a; Souchet et al., 2022 b). Il repose sur l'injection bilatérale intra-hippocampique de virus adénoassociés (AAV2/9) portant des formes mutées des gènes humains codant pour l'APP ainsi que pour la PS1. Ces transgènes possèdent une double mutation Suédoise (mutation des codons 715/715 et 670/671) et Londonienne (mutation codon 717) située sur le gène de l'APP (APP_{sl}), ainsi qu'une mutation M146L pour le gène de la PS1 ($PS1_{M146L}$). Les AAV2/9 porteurs de ces transgènes d'intérêt (APP_{sl} et $PS1_{M146L}$) ont été obtenus

par voie commerciale (Université de Nantes, Capacités Biotherapeutics Solutions) et présentent une transduction efficiente au sein des neurones de l'aire CA1 hippocampique.
Les solutions ont été préparées extemporanément, l'une contenant les AAV2/9 portant les transgènes $PS1_{M146L}$ (groupe contrôle AAV-PS1), l'autre contenant les AAV2/9 portant les transgènes $APP_{sl}/PS1_{M146L}$ (groupe AAV-APP/PS1). Les vecteurs viraux ont été dilués dans une solution de tampon phosphate stérile (PBS 0,1M).

Administration ICV bilatérale de streptozotocine

Ce modèle repose sur l'administration de 3mg/kg de STZ (Crunfli et al., 2019; Mehla et al., 2013; Salkovic-Petrisic et al., 2011). Les solutions ont été préparées extemporanément, l'une composée de liquide cérébrospinal artificiel (aCSF, Tocris®), l'autre de STZ (Merck®) diluée dans de l'aCSF.

Tests comportementaux

Les tests comportementaux se sont déroulés entre 8h00 et 18h00. Les animaux ont été placés dans les pièces expérimentales 30 minutes avant le début de chaque expérience afin de limiter le stress lié au changement d'environnement. Entre chaque animal, les dispositifs expérimentaux ont été soigneusement nettoyés à l'éthanol 70° et séchés afin d'éliminer les indices olfactifs susceptibles de modifier le comportement de l'animal suivant. Ces expériences ont été enregistrées et analysées grâce au logiciel Ethovision XT17®. L'ordre de passage des animaux (contrôle/traité) a été randomisé.

Labyrinthe en croix surélevée

Le dispositif est composé de deux bras ouverts (50×10×1 cm ; 170 lux) croisant deux bras fermés (50×10×42 cm ; 15 lux), reliés par une plateforme centrale (11×10 cm) et surélevés à 50 cm du sol (Pellow et al., 1985). Chaque rat a été placé sur la plateforme centrale, museau face à un bras ouvert, et a été laissé libre d'explorer le labyrinthe durant 5 minutes. Le temps passé dans chaque bras (ouvert ou fermé) et le nombre d'entrées dans ces derniers ont été collectés. Le nombre d'entrées dans les bras ouverts ainsi que le pourcentage de temps passé dans les bras ouverts ont été utilisés pour évaluer le comportement de type anxieux (Rizzolo et al., 2021). Une augmentation de ces paramètres témoigne d'une diminution du comportement de type anxieux. Le nombre total d'entrées dans les bras a été utilisé comme un indice d'activité locomotrice.

Actimétrie

Le dispositif est composé d'une cage en plexiglas (33×21×19 cm), équipée de deux rangées de faisceaux infrarouges parallèles (Imetronic®, Rizzolo et al., 2021). Chaque rat est placé individuellement dans le dispositif durant 24h, avec un accès libre à l'eau et la nourriture. Le passage de l'animal à travers les faisceaux a été enregistré de façon automatisée, permettant d'évaluer l'activité locomotrice horizontale et verticale.

Exploration spontanée en openfield

Le dispositif est composé d'une enceinte carrée en bois peint en noir (100×100×63 ; 40 lux au centre) (Hall, 1934). Chaque rat a été placé dans le dispositif, museau face à une paroi, et a été laissé libre d'explorer l'enceinte pendant 5 minutes. A l'aide du logiciel Ethovision XT 17®, l'openfield a été délimité virtuellement en deux zones : une zone centrale (70×70 cm) et une zone périphérique. La distance totale parcourue dans le dispositif ainsi que les temps et distances parcourus dans les zones centrale et périphérique ont été collectées. La distance totale parcourue a été utilisée pour évaluer l'activité locomotrice. Le temps passé et la distance parcourue dans la zone centrale, zone la plus anxiogène du dispositif, ont été utilisés pour évaluer le comportement de type anxieux.

Reconnaissance d'objet nouveau en openfield

Le test de reconnaissance d'objet nouveau a été réalisé dans le dispositif d'openfield décrit précédemment (Ennaceur & Delacour, 1988). Après une phase de familiarisation au dispositif (2 sessions d'exploration libre de 10 minutes, espacées de 6h), une phase de test a été menée le lendemain. Lors de la session d'acquisition, deux objets identiques (canettes de Coca-Cola® ou petites bouteilles de lait) ont été placés dans les coins du dispositif, à une distance de 55 cm l'un de l'autre. L'animal a été laissé libre d'explorer ces deux objets durant un maximum de 10 minutes. Le temps d'exploration de chaque objet (museau du rat situé à moins de 2 cm de l'objet, accompagné d'un mouvement de reniflement) a été collecté, jusqu'à atteindre un critère d'exploration cumulé des deux objets de 20 secondes, à partir duquel la session a été interrompue. Après un intervalle de 6 heures durant lequel le rat a été replacé dans sa cage d'hébergement, une session de rétention a été réalisée en remplaçant l'un des deux objets par un objet nouveau. Le temps d'exploration de chacun des deux objets a été mesuré durant 10 minutes. La nature (canette ou bouteille) et la position (droite ou gauche) des objets ont été randomisés. Le temps d'exploration de l'objet nouveau a ensuite été exprimé en pourcentage d'exploration :

$$\text{Pourcentage d}'\text{ exploration} = \frac{\text{Temps d}'\text{ exploration de l}'\text{ objet nouveau (s)}}{\text{temps d}'\text{ exploration des deux objets (s)}} \times 100$$

Ce pourcentage d'exploration a été utilisé comme indice d'évaluation des performances de mémoire de reconnaissance, une valeur significativement supérieure à 50% (valeur théorique liée au hasard) indiquant des performances de mémoire intactes.

Labyrinthe en Y

Le dispositif consiste en un labyrinthe en Y en bois peint en noir (49×15,5×31 cm ; 60 lux) comprenant trois bras (A, B, C) de taille identique (Anisman, 1975). Chaque rat a été placé dans un bras du dispositif (bras de départ, face à la paroi) pour une durée d'exploration libre de 8 minutes. Le nombre et la séquence des entrées dans les trois bras ont été collectés (une entrée étant définie comme un franchissement des quatre pattes de l'animal dans un bras). Le nombre total d'entrées dans les bras a été utilisé comme un indice d'activité locomotrice. Une alternance étant définie comme la visite consécutive de 3 bras différents (exemple : ABC ou BCA ou ACB), un pourcentage d'alternance a été calculé par la formule suivante :

$$\text{Alternances (\%)} = \frac{\text{Nombre d}'\text{ alternances réalisées}}{\text{Nombre total d}'\text{ entrées} - 2} \times 100$$

Le pourcentage d'alternance a été utilisé pour évaluer les performances de mémoire de travail (Paban et al, 2013), une valeur significativement supérieure à 50% (valeur théorique liée au hasard) indiquant des performances de mémoire intactes.

Labyrinthe aquatique de Morris

Le MWM (Morris, 1981) évalue l'apprentissage et la mémoire spatiale (Morris, 1984). Le dispositif se compose d'un bassin circulaire (180 cm de diamètre et 50 cm de profondeur), rempli d'eau opacifiée (température de 21°C) et divisé en quatre quadrants (Nord-Est/Sud-Est/Sud-Ouest/Nord-Ouest). Autour de ce bassin se trouvent de nombreux indices visuels affichés sur les murs de la pièce expérimentale permettant à l'animal de se construire une représentation mentale de son environnement. Au cours de la phase d'apprentissage, une plateforme (18 cm de diamètre ; immergée à 1 cm de la surface de l'eau) a été disposée dans le quadrant Nord-Est (NE) du bassin. Chaque jour, les rats ont été exposés à plusieurs essais de 90 secondes chacun. Au cours de chaque essai, le rat a été placé dans le bassin suivant une position de départ pseudo-randomisée (Sud-Est/Sud-Ouest/Nord-Ouest). Après avoir trouvé la plateforme (ou à la fin des 90 secondes écoulées), l'animal a été maintenu sur celle-ci durant 20 secondes de renforcement. Au cours de ces essais d'apprentissage, le temps nécessaire pour

atteindre la plateforme ainsi que la distance parcourue ont été enregistrés et utilisés pour évaluer les performances d'apprentissage. Après le dernier essai d'apprentissage, un ou plusieurs essais de 60 secondes de rétention ont été réalisés, en retirant la plateforme du bassin et en positionnant le rat dans le quadrant Sud-Ouest. Le temps passé et la distance parcourue dans le quadrant NE ont été enregistrés et utilisés pour évaluer les performances de mémoire de référence spatiale. Un pourcentage de temps passé dans ce quadrant significativement supérieur à la valeur théorique de 25 % reflète des performances de mémoire intactes. Deux protocoles différents ont été utilisés selon le modèle expérimental de MA étudié :

- Le protocole utilisé dans le cadre de l'administration intra-hippocampique de vecteurs viraux AAV-APP/PS1 a été adapté de la publication d'Audrain et collaborateurs (Audrain et al., 2018). Il comprenait une phase d'apprentissage de 5 jours comprenant 3 essais de 90 secondes par jour, espacés de 20 min chacun, sous une luminosité de 350 lux. Après le dernier essai d'apprentissage, 3 essais de rétention ont été réalisés à 4h, 72h et 120h, pour évaluer les performances de mémoire de référence spatiale à court (4h) et long terme (72h et 120h).
- Le protocole utilisé dans le cadre de l'administration ICV de STZ comprenait une phase d'apprentissage de 4 jours comprenant 3 essais consécutifs de 90 secondes par jour, sous une luminosité de 280 lux, suivis d'un essai de rétention réalisé 4h après le dernier essai d'apprentissage.

Tests biochimiques

Mise à mort, prélèvements cérébraux et plasmatiques

Les animaux ont été profondément anesthésiés à l'isoflurane 5% avant d'être mis à mort par dislocation cervicale suivie d'une décapitation. Après prélèvement du cerveau, les structures cérébrales d'intérêt (hippocampe, cortex) ont été isolées et placées dans un tube Eppendorf® avant d'être congelées dans de l'azote liquide puis conservées à -80°C, en vue de la réalisation de dosages biochimiques. Des prélèvements sanguins ont également été collectés. Après homogénéisation et centrifugation (22°C, 3000g, 10 minutes), les surnageants plasmatiques ont été isolés puis stockés à -16°C dans des tubes héparinés et fluorés afin de réaliser des dosages de fructosamines et de glycémie respectivement.

Préparation des échantillons cérébraux et dosage protéique de Bradford

Les échantillons hippocampiques et corticaux ont été traités avec un tampon de lyse TRIS-HCl contenant du Triton (1%), du TRIS base (100 mM), du NaCL (150mM) ainsi que des inhibiteurs de protéases et de phosphatases (ROCHE). Ils ont ensuite été homogénéisés manuellement à l'aide d'un pilon, puis centrifugés (4°C, 9000g, 20 minutes). Le surnageant obtenu, contenant les fractions protéiques cytosoliques, a été collecté en vue des analyses biochimiques et protéomiques.

La concentration en protéines totales des échantillons, essentielle à la normalisation des dosages biochimiques, a été déterminée par la méthode de Bradford. Cette technique repose sur l'interaction du réactif de Bradford avec des acides aminés spécifiques des protéines, induisant un changement de coloration proportionnel à la concentration protéique. Une gamme étalon de solutions d'albumine de sérum bovin (BSA) de concentrations connues a été utilisée pour établir une courbe de calibration. Les concentrations protéiques des échantillons ont ensuite été extrapolées en mesurant l'absorbance à 595 nm à l'aide d'un lecteur spectrophotométrique (TECAN® ; 3×3 lectures par puits).

Dosages biochimiques des fractions cytosoliques hippocampiques et corticales

Les dosages biochimiques ont été réalisés au moyen de kits ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) commerciaux.

- Les concentrations en peptide Aβ (40 et 42) humain et murin ont été déterminées au moyen des kits « V-PLEX Aβ peptide panel (6E10) » (K15200E ; Meso Scale Discovery®) et « V-PLEX Aβ peptide panel 1 (4G8) » (K15199E ; Meso Scale Discovery®), respectivement. Ces dosages ont été réalisés par la plateforme de cytométrie et immunobiologie de l'institut Cochin à Paris ainsi qu'au centre de ressources biologiques – InnovaBio du CHU de Caen. Les concentrations en peptide Aβ (40 et 42) humain et murin ont été exprimées en pg/mg de protéine.
- Les concentrations en malondialdéhyde (MDA), produit issu de l'action des dérivés réactifs de l'oxygène sur les acides gras polyinsaturés et couramment utilisé pour évaluer le stress oxydant, ont été déterminées au moyen du kit « Lipid Peroxidation (MDA) assay kit » (ab233471, Abcam®). Les concentrations en MDA ont été exprimées en pg/mg de protéines.

- Les concentrations en facteur de nécrose tumorale-alpha (TNFα) ont été déterminées au moyen du kit « Rat TNF-α ELISA kit » (865.000.096, Diaclone®). Les concentrations en TNFα ont été exprimées en pg/mg de protéine.
- Les concentrations en facteur neurotrophique issu du cerveau (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) ont été déterminées à l'aide du kit « HTRF BDNF 62 BDNF PEG » (PerkinElmer®). Les concentrations en BDNF ont été exprimées en pg/mg de protéine.

Analyse protéomique des fractions cytosoliques hippocampiques et corticales

Cette analyse a été réalisée par la plateforme PROTEGEN de l'Université de Caen. Cinq µg de chaque extrait de surnageants contenant les fractions protéiques cytosoliques hippocampiques et corticales ont été préparés à l'aide d'un protocole modifié de préparation d'échantillons assistée par gel (Fischer & Kessler, 2015). Les fractions protéiques ont subi une étape de protéolyse par l'ajout de trypsine/Lys-C durant une nuit à 37°C afin d'hydrolyser les liaisons peptidiques avant d'être analysés par chromatographie.

L'étape de chromatographie a été réalisée sur un système de chromatographie liquide en nano-flux à ultra-haute pression NanoElute (Bruker Daltonics). Les fractions protéiques (environ 100 ng) ont été mises en solution dans un solvant, puis, ce mélange a été introduit dans un flux liquide appelé phase mobile composé de de 0,1 % d'acide formique, 99,9 % d'eau (v/v) et de 0,1 % d'acide formique dans 99,9 % d'acétonitrile-acétate (v/v). Ce flux, propulsé par une pompe à haute pression, a traversé une pré-colonne (C18 pepmap 100 ; 5mm x 300µm ; Thermo Scientific) puis une colonne chromatographique (Reprosil ; 25cm x 57µm) garnie de billes de silices poreuses (Ionopticks ; 1,6µm C18), supports de la phase stationnaire et permettant une séparation des composés des fractions protéiques en fonction de leur taille et de leur affinité à la phase stationnaire.

Une fois séparés, les différents composés des fractions protéiques ont été analysés par spectrométrie. Les expériences de spectrométrie de masse ont été réalisées à l'aide d'un spectromètre de masse à temps de vol à mobilité ionique piégée (TIMS-TOF ; Trapped ion mobility spectrometry-Time of flight ; Bruker Daltonics), possédant une source d'ions nano électrospray modifiée (CaptiveSpray, Bruker Daltonics). Cette étape de spectrométrie consistait en deux parties. Dans un premier temps, les molécules ionisées ont été piégées à l'intérieur du spectromètre à l'aide d'un champ électromagnétique (tension de pulvérisation de 1400 avec une température capillaire de 180°C ; TIMS). Puis, un flux d'azote a permis de faire migrer ces molécules en fonction de leur taille et de leur mobilité ionique (TOF). Ainsi, plusieurs molécules ayant la même taille et le même poids ont pu être séparées en fonction de leur

disposition spatiale. Les spectres de masse ont été acquis en mode positif dans la gamme de masse de 100 à 1700m/z et dans la fenêtre 0,60 à 1,60 1/k0.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide d'une approche d'acquisition indépendante de données (DIA-NN ; version 1.8.2) basée sur l'utilisation de réseaux neuronaux. Cette approche avait deux objectifs principaux. Le premier était l'utilisation d'une base de données préexistante *Rattus rattus* afin de générer et faire correspondre les bases de données. Le second était la quantification sans marquage, utilisant les chromatogrammes d'ions extraits (XIC). Cette technique a permis d'extraire et d'isoler l'intensité d'un ion spécifique à partir d'une série de spectre de masse, permettant de suivre un composé d'intérêt au sein d'un mélange complexe. Les paramètres de prédiction appliqués étaient les paramètres par défauts (temps de rétention : 0,0 ; précision de la masse d'extraction : 0,0), permettant au système d'effectuer automatiquement des corrections de masse et de temps de rétention, optimisant ainsi la précision d'analyse. Les six fragments les plus intenses, selon leur correspondance avec la bibliothèque *Rattus rattus*, ont été utilisés pour l'identification et la quantification des peptides. Le taux de fausse découverte (FDR) a été fixé à 1% au niveau du précurseur peptidique. Le filtrage des données a été basé sur un FDR de 1%. Les modifications peptidiques variables autorisées étaient les suivantes : Nterm-acétylation et oxydation. Les modifications peptidiques fixes autorisées était les suivantes : C-Propionoamide. L'option de digestion enzymatique « Trypsine/P » a été sélectionnée. Cette option est couramment utilisée dans les analyses protéomiques pour obtenir des peptides de taille appropriée pur l'analyse par spectrométrie de masse. Une méthode de normalisation croisée basée sur le temps de rétention a été appliquée. Cette méthode permet de comparer les temps de rétention observés des peptides avec ceux attendus ou prédéfinis selon la bibliothèque utilisée (*Rattus rattus*).

Pour quantifier les niveaux relatifs d'abondance des protéines entre les différents groupes, les données provenant de l'acquisition indépendante des données par les réseaux neuronaux ont ensuite été analysées à l'aide d'une extension pour l'analyse d'enrichissement différentiel de la protéomique du logiciel R. Les protéines ayant été identifiées dans 2 des 3 répétitions d'au moins une condition ont été filtrées, les données manquantes ont été imputées à partir du logiciel PERSEUS en utilisant la distribution normale. PERSEUS est une plateforme logicielle puissante et polyvalente conçue pour l'analyse des données protéomiques et omiques à grande échelle. Elle fournit des outils pour l'analyse des données quantitatives, la normalisation ainsi que la reconnaissance de motifs et de séries. L'analyse d'enrichissement différentiel a été basée sur des modèles linéaires et sur la statistique empirique de Bayes.

Dosages biochimiques plasmatiques

Les échantillons plasmatiques ont fait l'objet d'un dosage de la glycémie et des fructosamines par le service de biochimie du CHU de Caen Normandie.

- La glycémie a été évaluée par réaction enzymatique au moyen du test de l'hexokinase (DxC 700 AU, Beckman-Coulter Instruments). Les résultats du dosage plasmatique de la glycémie ont été exprimés en g/L
- La concentration en fructosamines a été déterminée par réaction colorimétrique (Konelab, Thermo Fisher Diagnostic) et utilisée comme marqueur du contrôle glycémique à court terme (2-3 semaines). La concentration plasmatique en fructosamine a été exprimée en μM.

Analyses statistiques

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Rstudio© 4.3.2. Après analyse de la normalité des données ainsi que de l'homogénéité des variances (respectivement, par le test de Shapiro-Wilk et le test de Levene), une représentation graphique a été réalisée à l'aide du logiciel Graphpad Prism® 8.3.0 (moyenne ± erreur standard à la moyenne (ESM) pour les données suivant une loi normale et présentant des variances homogènes, médiane ± quartiles pour les données ne présentant pas l'une ou l'autre de ces caractéristiques de normalité et d'homogénéité des variances). Les différentes analyses statistiques utilisées (paramétriques ou non paramétriques) sont résumées dans le **tableau 4.** Le seuil de significativité retenu est de $p<0,05$. Des analyses de variance (ANOVA) ont été réalisées afin de comparer les moyennes et variances de plus de deux échantillons. Les tests *post-hoc* correspondant n'ont été réalisés que si l'ANOVA révélait au moins une différence significative pour l'un des facteurs ainsi qu'une interaction entre au moins deux facteurs.

Tableau 4 : Les analyses statistiques ont été effectuées en prenant en compte trois facteurs principaux, le traitement, la souche et le temps.

	Analyses paramétriques				Analyses non paramétriques					
					Variances homogènes			Variances non homogènes		
	2 Facteurs		Plus de 2 Facteurs		2 Facteurs	Plus de 2 Facteurs		2 Facteurs	Plus de 2 Facteurs	
	Indépendants	Répétées	Indépendants	Répétées	Indépendants	Indépendants	Répétées	Indépendants	Indépendants	Répétées
Test	ANOVA 2 facteurs	ANOVA à mesures répétées	ANOVA à trois dimensions	ANOVA à trois dimensions pour mesure appariées et indépendantes	ANOVA par permutation	ANOVA par permutation	ANOVA à mesures répétées	ANOVA par rang	ANOVA par rang	ANOVA à mesures répétées
Post hoc	Tukey	Dunn-Šidák	Tukey	Dunn-Šidák	Comparaison par paires	Comparaison par paires	Comparaison par paires	Comparaison par rangs	Comparaison par rangs	Comparaison par paires
Comparaison par rapport à une valeur théorique	Test t univarié				Test en rangs signé de Wilcoxon					
Corrélation	Corrélation de Bravais-Pearson				Corrélation de Spearman					
Outliers	Test de ROUT									

RÉSULTATS

Mes travaux de thèse visent à identifier et mieux appréhender les mécanismes neurobiologiques sous-tendant la RC, dans le cadre de la MA. La première étape essentielle pour mener à bien ce projet a consisté à développer un **modèle innovant de RC.** Pour cela, nous avons soumis une **souche de rats (LOU**), décrite comme présentant un vieillissement réussi (Alliot et al., 2002; Paban et al, 2013), à deux modèles expérimentaux mimant les formes sporadiques de la MA. Les deux modèles testés ont été les suivants :

- L'administration intra-hippocampique de vecteurs viraux AAV-APP/PS1 (contenant des transgènes codant pour les formes humaines mutées de l'APP et de la PS1)

- L'administration ICV de STZ

Mon hypothèse de travail était que le rat LOU présenterait un niveau d'atteinte histologique similaire au rat WIS (dont il dérive), mais avec des altérations comportementales moins marquées. Ainsi, le rat WIS a été utilisé comme contrôle positif du modèle d'amyloïdogenèse, représentant une population de sujets ayant un bas niveau de RC.

Modèle viral d'Amyloïdogenèse (AAV-APP/PS1)

N'ayant que peu de recul sur le modèle AAV-APP/PS1 au commencement de ma thèse, nous avons en premier lieu réalisé deux études préalables, avant d'entreprendre une étude comparative des effets entres les deux souches de rats (LOU *versus* WIS). Les deux premières études ont été réalisées sur la souche WIS, identique à la publication princeps du modèle (Audrain et al., 2018). Dans la troisième étude, le modèle a été appliqué à la souche LOU. Les résultats qui suivent retracent successivement les données obtenues au cours de ces trois études :

- Etude 1 : Détermination de la charge virale permettant d'induire une amyloïdogenèse.

- Etude 2 : Mise en place du modèle AAV-AAP/PS1 chez le rat WIS, avec évaluation des altérations comportementales au regard de la littérature.

- Etude 3 : Comparaison inter-souche (LOU *versus* WIS) des effets d'une administration intra-hippocampique de vecteurs viraux AAV-APP/PS1.

Etude n°1 : Détermination de la charge virale permettant d'induire une amyloïdogenèse

Protocole expérimental :

Trois quantités croissantes de génomes viraux (vg) AAV-APP/PS1 ont été testées (**Tableau 5**) sur une cohorte de 32 rats (16 rats WIS, 16 rats LOU). Un mois après administration intra-hippocampique, les animaux ont été mis à mort et les concentrations intra-hippocampiques en peptide 42 humain ont été quantifiées.

Résultats :

Les trois quantités virales se sont révélées efficaces pour induire une amyloïdogenèse comparable à celle décrite dans la littérature (**Figure 7**). Ainsi, la plus faible a été retenue pour la suite des travaux ($PS1_{M146L}$: 2,50E+09 vg/site ; APP_{sl} : 5,00E+09 vg/site).

Tableau 5 : Quantités de génomes viraux par site d'injection (vg/site) utilisées.

	Contrôle	Quantité faible	Quantité intermédiaire	Quantité élevée
$PS1_{M146L}$ (vg/site)	0	2,50E+09	5,00E+09	8,50E+09
APP_{sl} (vg/site)	0	5,00E+09	1,00E+10	1,70E+10
Nombre de rats WIS injectés	4	4	4	4
Nombre de rats LOU injectés	4	4	4	4

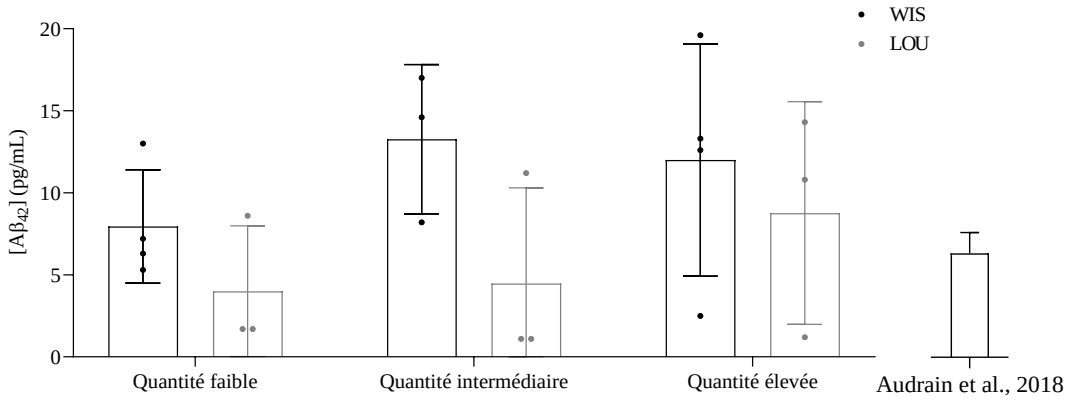


Figure 7 : Concentrations en peptide $A\beta_{42}$ hippocampique (pg/ml) mesurées chez les rats WIS et LOU, en fonction de la quantité de génomes viraux administrée (faible, intermédiaire et élevée), en comparaison des données de la littérature (Audrain et al., 2018). Les concentrations en peptide Aβ42 chez les groupes contrôles n'ayant pas été détectées, ces données n'ont pas été représentées (n=3-4 rats par souche par condition).

Etude n°2 : Mise en place du modèle AAV-APP/PS1 chez le rat WIS

Protocole expérimental :

Cette seconde étude visait à reproduire les altérations comportementales suite à l'administration des AAV-APP/PS1 chez le rat WIS, telles que décrites dans la publication princeps du modèle (Audrain et al., 2018). L'évaluation comportementale a été réalisée à 4 mois post-injection (délai auquel des effets anxiogéniques débutent, d'après la littérature, dans le test d'openfield) et à 8 mois post-injection (délai auquel des déficits de mémoire spatiale apparaissent dans le test du MWM) (**Figure 8**).

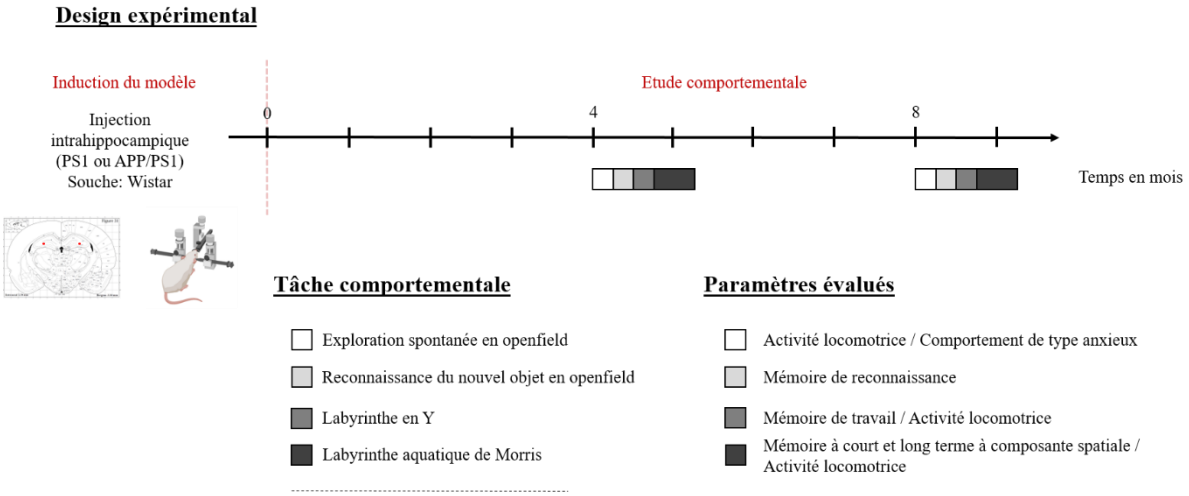


Figure 8 : **Protocole expérimental.** Le modèle d'amyloïdogenèse induit par injection intrahippocampique bilatérale d'AAV-APP/PS1 a été réalisé chez le rat WIS (n=24 rats AAV-PS1 et n=24 rats AAV-APP/PS1). Une batterie de tests comportementaux (évaluant la locomotion, le comportement de type anxieux et la mémoire) a été réalisée à 4 et 8 mois post-injection virale.

Résultats :

Activité locomotrice : L'ensemble des tests mnésiques réalisés (openfield, alternance spontanée et MWM) reposent sur une activité exploratoire des animaux. Les paramètres reflétant le niveau d'activité locomotrice des animaux ont été étudiés dans chacun d'entre eux. Quel que soit le délai post-injection virale, nos résultats indiquent une augmentation de la distance parcourue en openfield, ainsi qu'une tendance à l'augmentation du nombre d'entrées dans les bras du labyrinthe en Y chez les rats WIS traités par les AAV-APP/PS1 en comparaison des rats contrôles (AAV-PS1) (ANOVA à mesures répétées : $F_{(1,46)}$=15,96 et $F_{(1,45)}$=3,80, p<0,001 et p=0,058, respectivement) (**Figure 9.A et 9.B**). Concernant le test du MWM, le traitement (AAV-AAP/PS1 *versus* AAV-PS1) n'a pas modifié la vitesse moyenne de nage des animaux (ANOVA par rang : ATS=3,37, p>0,05). Par ailleurs, une diminution de ces paramètres d'activité locomotrice dans le test de l'openfield (ANOVA à mesures répétées :

$F_{(1,44)}$=8,85, p<0,01) et le test du MWM (ANOVA par rang : ATS=16,03, p<0,001) a été observé entre la première et la deuxième session (4 *versus* 8 mois post-injection) (**Figure 9.A** et 10.**C**).

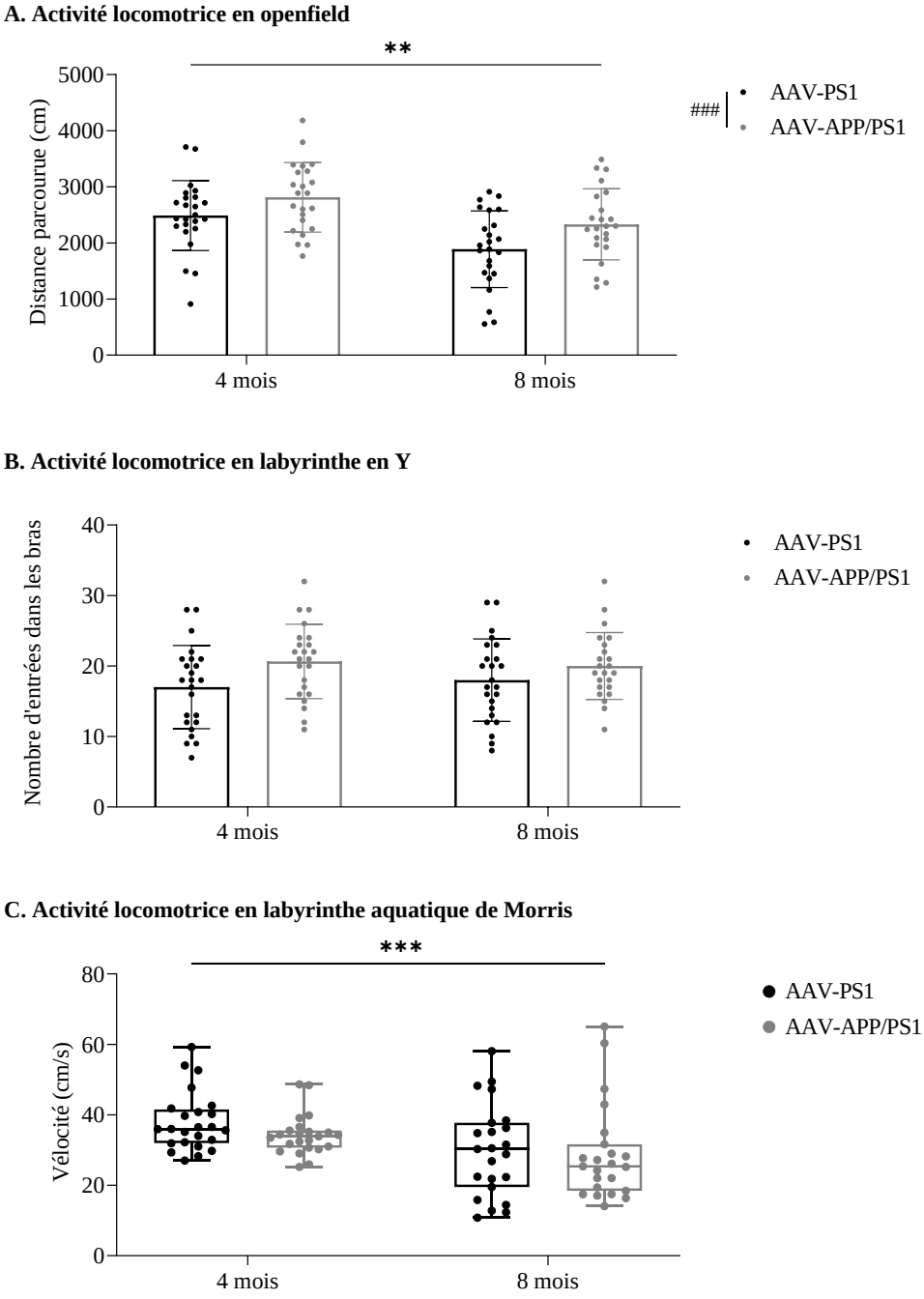
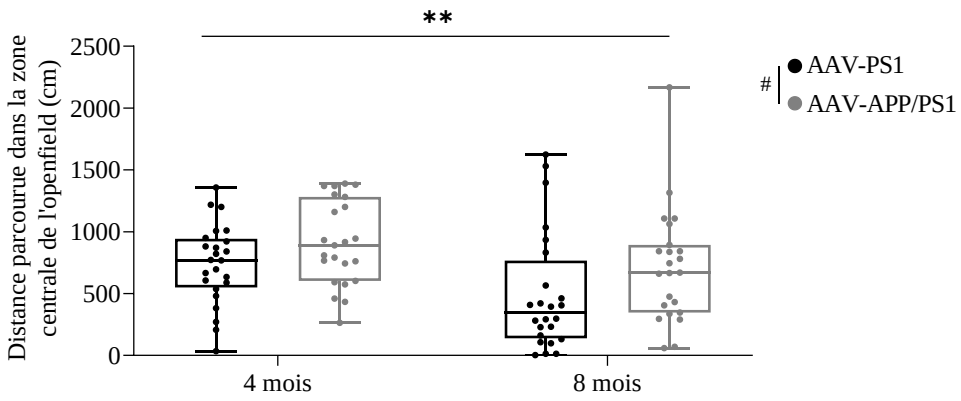


Figure 9 : **Evaluation du niveau d'activité locomotrice**. **A**. Distance parcourue dans l'openfield. **B.** Nombre d'entrées dans les bras du labyrinthe en Y. **C.** Vitesse moyenne de nage dans le MWM. (n=23-24 rats AAV-PS1 ; n=23-24 rats AAV-APP/PS1 ; #p<0,05 effet traitement ; ***p<0,001 effet temps ; (A et B) moyennes ± ESM ; (C) médianes ± quartiles).

Comportement de type anxieux : Quel que soit le délai post-injection virale, nos résultats montrent une augmentation de la distance parcourue au centre de l'openfield chez les rats WIS traités par les AAV-APP/PS1 (ANOVA par permutations : ATS=5,60, p<0,05) (**Figure 10.A**). Par ailleurs, quel que soit le groupe considéré (AAV-PS1 et AAV-APP/PS1), la distance parcourue dans la zone centrale de l'openfield diminue entre la première la deuxième session de test (4 *versus* 8 mois) (ANOVA par permutations : ATS=9,62, p<0,01, **Figure 10.A**). En revanche, bien qu'une tendance soit observée, nos résultats n'ont pas indiqué d'effet du traitement (ANOVA par permutations : ATS=3,50, p=0,061) ou d'effet du temps (ANOVA par permutations : ATS=0,0014, p>0,05 ; **Figure 10.B)** sur le temps passé au centre de l'openfield, laissant supposer l'absence d'apparition de comportement de type anxieux chez les animaux traités.

A. Comportement de type anxieux en openfield



B. Comportement de type anxieux en openfield

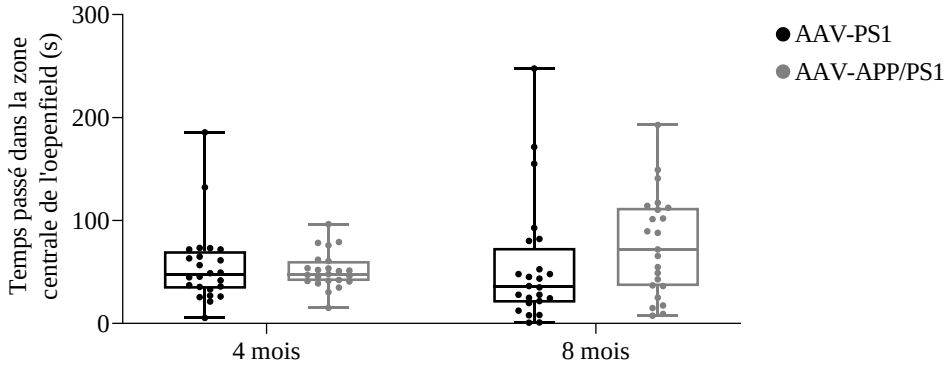
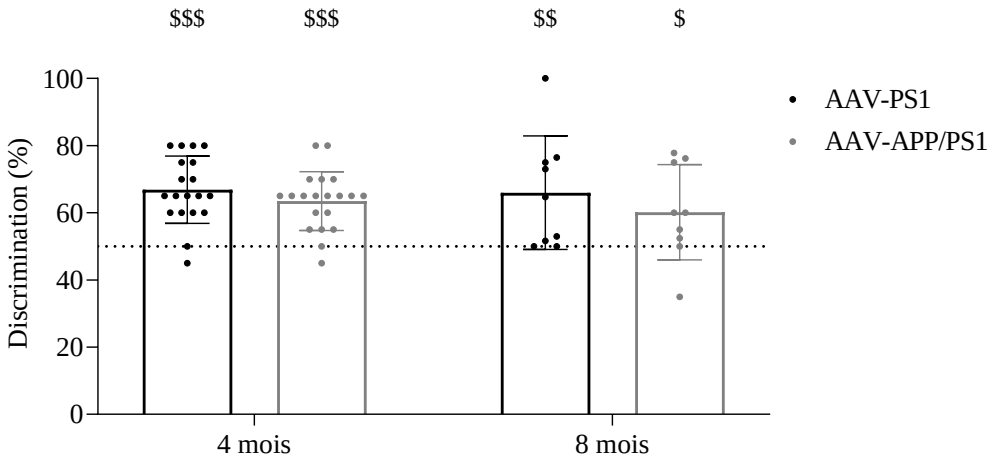


Figure 10 : **Evaluation du comportement de type anxieux**. **A**. Distance parcourue et **B.** Temps passé dans la zone centrale de l'openfield. (n=23-24 rats AAV-PS1; n=23-24 rats AAV-APP/PS1 ; #p<0,05 effet traitement ; **p<0,01 effet temps ; médianes ± quartiles).

Performances cognitives : Les performances cognitives des animaux ont été évaluées dans le test de reconnaissance d'objets en openfield, évaluant la mémoire de reconnaissance, le labyrinthe en Y, évaluant la mémoire de travail, ainsi que le test du MWM, évaluant les performances d'apprentissage et de mémoire spatiale.

A. Mémoire de reconnaissance d'objets en openfield



B. Mémoire de travail en labyrinthe en Y

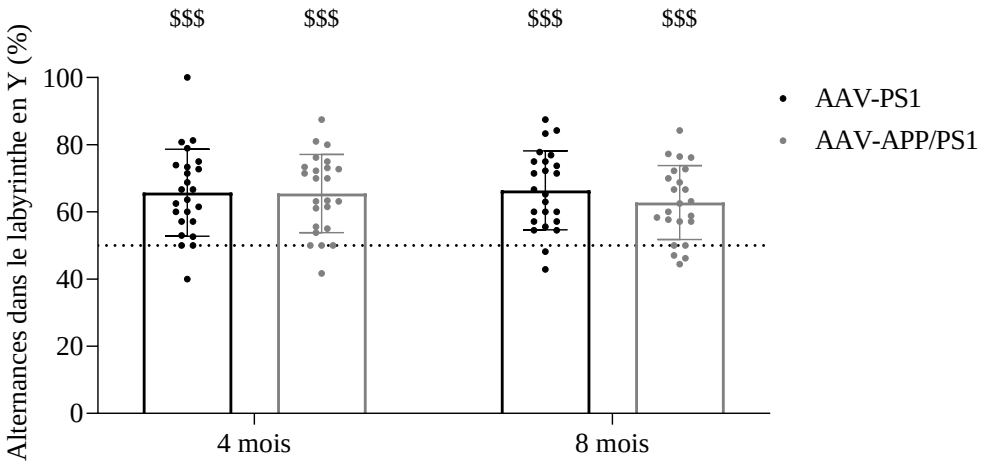


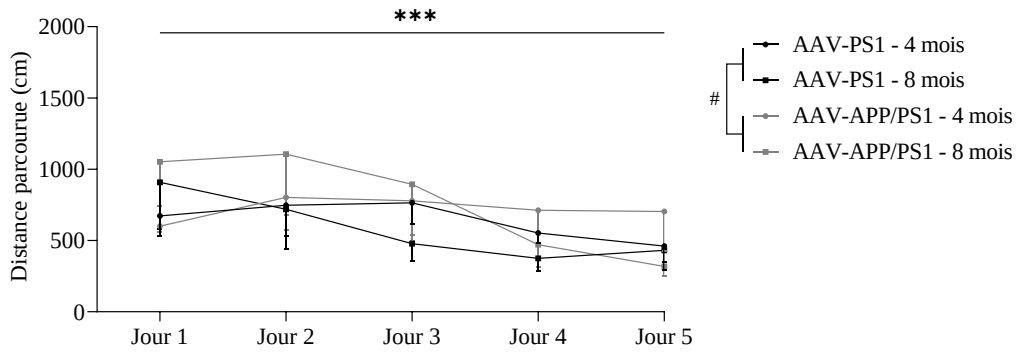
Figure 11 : **Evaluation des performances de mémoire de reconnaissance d'objets et de mémoire de travail**. **A.** Pourcentage de discrimination de l'objet nouveau. **B**. Pourcentage d'alternances spontanées dans le test du labyrinthe en Y. (n=9-24 rats AAV-PS1; n=9-23 rats AAV-APP/PS1 ; $p<0,05 - $$p<0,01 - $$$p<0,001 significativement supérieur à 50% ; moyennes ± ESM).

Quel que soit le délai post-injection virale, nos résultats ne montrent aucun effet du traitement (AAV-APP/PS1 *versus* AAV-PS1), ni sur le pourcentage de discrimination du nouvel objet

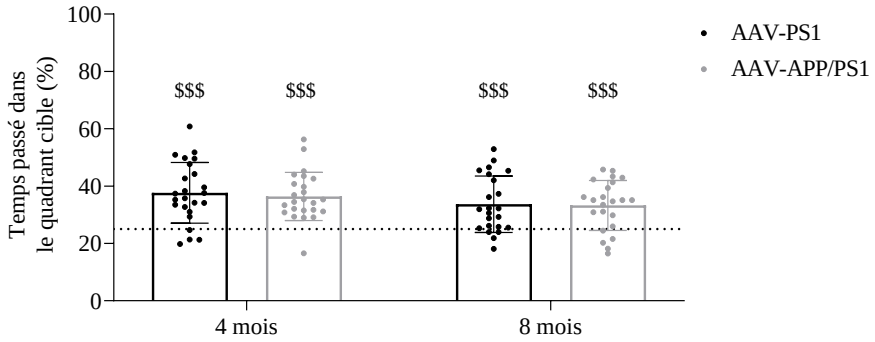
(ANOVA à mesures répétées : $F_{(1,53)}$=1,91, p>0,05) (**Figure 11.A**), ni sur le pourcentage d'alternance (ANOVA à mesures répétées : $F_{(1,46)}$=0,53, p>0,05) (**Figure 11.B**). Par ailleurs, en comparaison à la valeur théorique de 50% (niveau chance), l'analyse statistique révèle des performances de discrimination du nouvel objet (**Figure 11.A**) significativement supérieures pour tous les groupes (t-tests univariés : $t_{(1,18)}$=7,32, p<0,001 ; $t_{(1,19)}$=6,90, p<0,001 ; $t_{(1,8)}$=2,83, p<0,01 ; $t_{(1,8)}$=2,15, p<0,05 , respectivement pour les groupes AAV-PS1 et AAV-APP/PS1 à 4 mois puis à 8 mois post-injection virale). De façon similaire, les performances d'alternances spontanées (**Figure 11.B**) sont significativement supérieures à la valeur théorique de 50% (t-tests univariés : $t_{(1,23)}$=5,94, p<0,001 ; $t_{(1,23)}$=5,61, p<0,001 ; $t_{(1,23)}$=6,84, p<0,001 ; $t_{(1,22)}$=5,57, p<0,001, respectivement pour les groupes AAV-PS1 et AAV-APP/PS1 à 4 mois puis à 8 mois post-injection virale).

Dans le test du MWM, nos analyses ont révélé un effet du traitement sur la distance parcourue dans l'enceinte au cours de la phase d'apprentissage (ANOVA à mesures répétées : ATS=5,57, p<0,05 ; **Figure 12.A**), témoignant de performances d'apprentissage plus faibles chez les animaux AAV-APP/PS1. Nos résultats ont également montré un effet du temps (ATS=11,38, p<0,001), indiquant une diminution de la distance parcourue en fonction des jours d'apprentissage. Le traitement n'a pas induit d'altération du pourcentage de temps passé dans le quadrant cible à court ou à long terme (ANOVA à mesures répétées : $F_{(1,46)}$=0,16, p>0,05 et $F_{(1,46)}$=0,01, p>0,05, respectivement ; **Figure 12.B et 12.C**). Au délai de 4h, le pourcentage de temps passé dans le quadrant cible est significativement supérieur à la valeur théorique de 25% pour l'ensemble des groupes (t-tests univariés : $t_{(1,23)}$=5,84, p<0,001 ; $t_{(1,23)}$=6,65, p<0,001 ; $t_{(1,22)}$=4,22, p<0,001 ; $t_{(1,22)}$=4,53, p<0,001, respectivement pour les groupes AAV-PS1 et AAV-APP/PS1 à 4 et 8 mois post-injection virale ; **Figure 12.B**), témoignant d'une mémoire à court terme préservée. Aux délais de 72 et 120h, seuls les groupes testés à 4 mois post-injection virale présentent un pourcentage de temps passé dans le quadrant cible supérieur à 25% (t-tests univariés : $t_{(1,23)}$=2,07, p<0,05 ; $t_{(1,23)}$=2,19, p<0,05 ; $t_{(1,22)}$=1,07, p>0,05 ; $t_{(1,22)}$=1,01, p>0,05, respectivement pour les groupes AAV-PS1 et AAV-APP/PS1 à 4 et 8 mois post-injection virale ; **Figure 12.C**), suggérant un oubli de la location de la plateforme chez les groupes testés 8 mois après injection virale. Concernant la distance parcourue dans le quadrant cible, aucun effet traitement n'a été constaté, ni à 4 mois (ANOVA par permutations : ATS=0,18, p>0,05 et ATS=1,22, p>0,05, pour les délais de 4h et la moyenne de 72 et 120h ; respectivement), ni à 8 mois post-injection virale (ANOVA par rang : ATS=0,26, p>0,05 et ATS=0,12, p>0,05, pour les délais de 4h et la moyenne de 72 et 120h ; respectivement) (*Données non présentées*).

A. Apprentissage en labyrinthe aquatique de Morris



B. Mémoire spatiale en labyrinthe aquatique de Morris - 4H



C. Mémoire spatiale en labyrinthe aquatique de Morris - Moyenne 72+120H

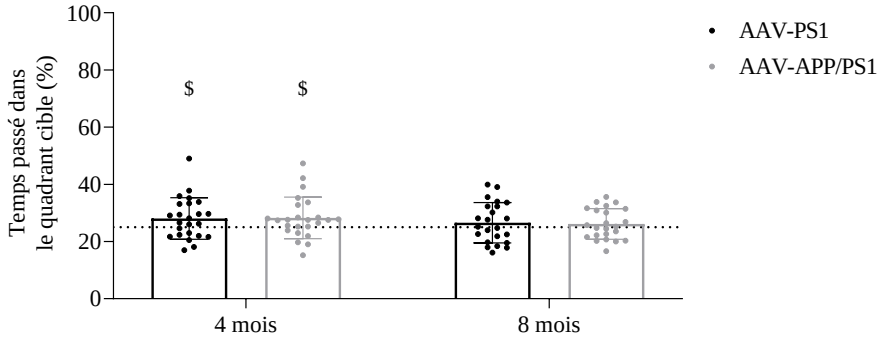


Figure 12 : **Performances d'apprentissage et de mémoire spatiale dans le test du MWM**. **A**. Distance parcourue pour atteindre la plateforme lors de la phase d'apprentissage. **B et C.** Pourcentage de temps passé dans le quadrant cible lors de la phase de rétention au délai de 4h (mémoire à court terme), et aux délais de 72 et 120h (mémoire à long terme) après le dernier essai d'apprentissage, respectivement. (n=23 rats AAV-PS1 ; n=23 rats AAV-APP/PS1 ; #p<0,05 effet traitement ; ***p<0,001 effet temps ; $p<0,05 - $$$p<0,001 significativement supérieur à 25% ; (**A**) médianes ± quartiles ; (**B et C**) moyennes ± ESM).

Discussion des études 1 et 2 :

Le modèle AAV-APP/PS1 est décrit comme un modèle développant une amyloïdogenèse lente, similaire à la clinique (Audrain et al., 2018). Sur le plan biochimique, notre première étude nous a permis de confirmer l'induction d'une amyloïdogenèse hippocampique (évaluée à 1 mois post-injection de virus AAV-APP/PS1) (**Tableau 6),** permettant d'atteindre des concentrations en peptide Aβ42 comparables à celles de la littérature. Ceci nous a permis de confirmer l'efficience de transduction des vecteurs viraux chez le rat WIS et le rat LOU.

Sur le plan comportemental, nous avons observé chez nos animaux AAV-APP/PS1 une augmentation de l'activité locomotrice (observable dans trois tests comportementaux) ainsi qu'un ralentissement de l'apprentissage spatial avec toutefois des performances de mémoire spatiale à court terme (délai de 4h) conservées. L'hyperactivité observée dans notre étude n'avait pas été décrite dans la publication princeps du modèle AAV-AAP/PS1 (Audrain et al., 2018). De même, tandis qu'un comportement émotionnel exacerbé avait été décrit dans cet article chez les animaux traités aux AAV-APP/PS1 dans le test de l'openfield, nous avons au contraire observé une tendance à la diminution du comportement de type anxieux chez les animaux traités (p=0,061).

Les performances de mémoire de reconnaissance et de mémoire de travail ne semblent pas être affectées dans le modèle AAV-APP/PS1, ce qui est conforme aux données existantes d'après les auteurs du modèle. L'absence d'altération de ces deux types de mémoire n'est cependant pas en accord avec les troubles cognitifs décrits chez le patient Alzheimer. Au-delà d'une critique sur la transposition du modèle, l'absence d'altération est sans doute à mettre en lien avec la charge virale utilisée dans notre étude (cf. discussion ci-dessous). Enfin, concernant l'apprentissage spatial évalué dans le MWM, nos résultats mettent en évidence de moins bonnes performances chez les animaux traités AAV-APP/PS1. En revanche, nous n'avons pas été en mesure de mettre en évidence un déficit de mémoire spatiale à long terme (moyennes des performances à 72 et 120h) lors de l'épreuve de rétention. En effet, nos résultats n'ont pas montré de diminution du pourcentage de temps passé ou de la distance parcourue dans le quadrant cible chez les rats traités AAV-APP/PS1 comparés aux rats contrôles. Ces résultats ne sont pas en accord avec les données de la publication princeps mettant en évidence une altération des performances de mémoire de référence spatiale chez les animaux AAV-APP/PS1 par rapport aux animaux témoins à 8 mois post-injection virale (Audrain et al., 2018).

Dans l'ensemble, nos résultats diffèrent des travaux d'Audrain et collaborateurs, à la fois sur le plan histologique (niveau amyloïdogenèse hippocampique), ainsi que sur le plan comportemental. L'une des hypothèses pouvant rendre compte de ces différences réside dans

la charge virale utilisée et injectée à nos animaux, certainement suffisante pour induire une amyloïdogenèse hippocampique (étude n°1) mais visiblement sans effet sur les performances de mémoire (étude n°2). Nous avons donc fait l'hypothèse que l'utilisation d'une charge virale plus importante exercerait des effets comportementaux plus marqués. Nous avons donc conduit une troisième étude en utilisant la charge virale la plus élevée testée (PS1M146L : 8,50E+09 ; APPsl : 1,70E+10 vg/site ; **Tableau 5**). Du fait de la lourdeur des expérimentations et de l'attente nécessaire pour observer des effets comportementaux, en particulier sur la mémoire (8 mois), nous avons choisi d'induire ce modèle AAV-APP/PS1 à la fois chez le rat WIS et le rat LOU.

Tableau 6. Tableau récapitulatif des effets biochimiques et comportementaux d'une administration de virus AAV-APP/PS1 chez le rat WIS. Les résultats sont exprimés chez les animaux ayant reçu le traitement AAV-APP/PS1 en comparaison des animaux contrôles AAV-PS1. ↔ : pas de différence ; ↗ : augmentation ; ↘ : diminution ; En rouge, les observations attendues selon les données de la littérature (Audrain et al., 2018; Souchet et al., 2022 a; Souchet et al., 2022 b).

Analyse *ex-vivo*			**1 mois**	
Amyloïdogenèse hippocampique		**Aβ1-42**	↗↗↗	
Analyse *in vivo*				
Fonction évaluée		**Test comportemental et paramètre**	**4 mois**	**8 mois**
Activité locomotrice		**Open Field** *(distance parcourue)*	↗	↗↗
		Labyrinthe en Y *(nombre d'entrées)*	↗	↗
		Piscine de Morris *(vitesse de nage)*	↔	↔
Comportement de type anxieux		**Open Field** *(distance parcourue dans la zone centrale)*	↗	↗
		Open Field *(temps passé dans la zone centrale)*	↔ ↘ p=0.08	↔ ↘
Performances de mémoire	**Mémoire de travail**	**Alternance spontanée en labyrinthe en Y** *(pourcentage d'alternance spontanée)*	↔ ↔	↔ ↔
	Mémoire de reconnaissance	**Test de reconnaissance d'objet nouveau** *(pourcentage d'exploration de l'objet nouveau)*	↔ ↔	↔ ↔
	Apprentissage spatial	**Labyrinthe aquatique de Morris** *(distance parcourue)*	↘ ↔	↘ ↔
	Mémoire spatiale à court terme	**Labyrinthe aquatique de Morris** *(pourcentage de temps passé dans le quadrant cible)*	↔ ↔	↔ ↔
		Labyrinthe aquatique de Morris *(distance parcourue dans le quadrant cible)*	↔ ↔	↔ ↔
	Mémoire spatiale à long terme	**Labyrinthe aquatique de Morris** *(pourcentage de temps passé dans le quadrant cible)*	↔ ↔	↔ ↘
		Labyrinthe aquatique de Morris *(distance parcourue dans le quadrant cible)*	↔ ↔	↔ ↘

Etude n°3 : Comparaison inter-souche (LOU *versus* WIS) des effets d'une administration intra-hippocampique de vecteurs viraux AAV-APP/PS1

Protocole expérimental :

Cette étude visait à reproduire les altérations comportementales suite à l'administration des AAV-APP/PS1 chez le rat WIS, telles que décrites dans la publication princeps du modèle (Audrain et al., 2018), en utilisant une charge virale supérieure à celle utilisée dans l'étude 2 (PS1M146L : 8,50E+09 ; APPsl : 1,70E+10 vg/site). Il s'agissait dans le même temps de comparer ces effets comportementaux avec la souche LOU.

Une évaluation comportementale identique à l'étude n°2 a été réalisée (**Figure 13**).

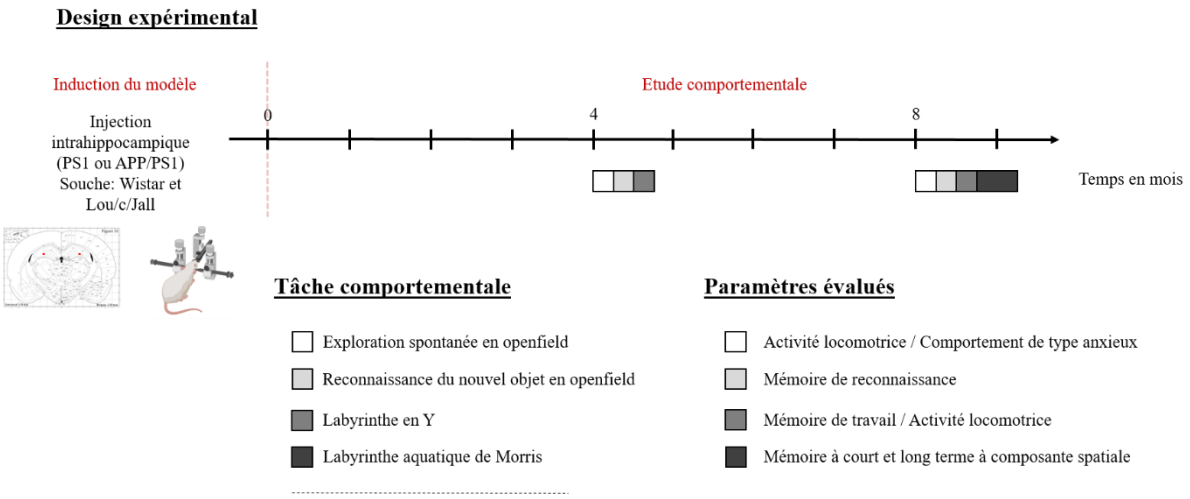


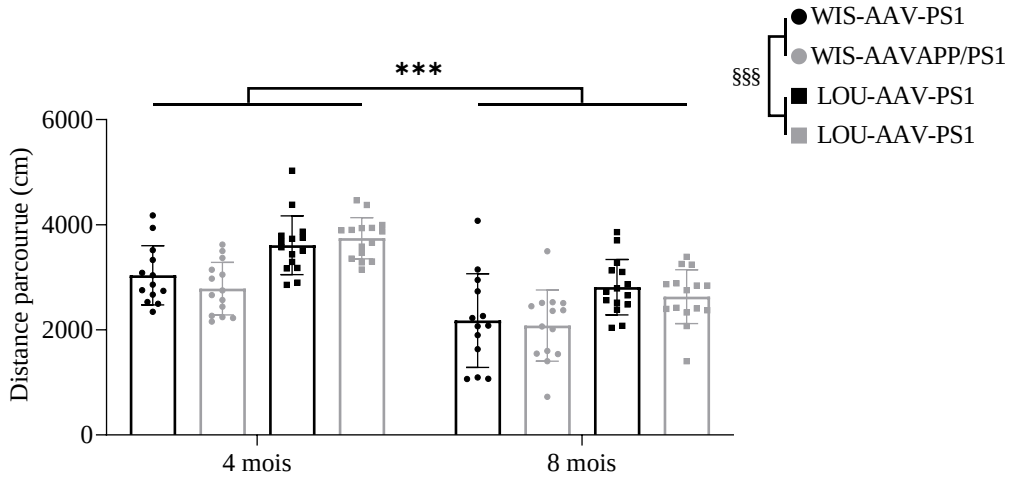
Figure 13 : **Protocole expérimental.** Le modèle d'amyloïdogenèse induit par injection intrahippocampique bilatérale d'AAV-APP/PS1 a été réalisé chez le rat WIS (AAV-PS1, n=15 rats ; AAV-APP/PS1, n=15 rats) et le rat LOU (AAV-PS1, n=15 rats ; AAV-APP/PS1, n=15 rats). Une batterie de tests comportementaux (évaluant la locomotion, le comportement de type anxieux et la mémoire) a été réalisée à 4 mois et répétée à 8 mois post-injection virale. Le test du labyrinthe aquatique de Morris n'a été réalisé qu'à 8 mois post-injection virale. Deux adaptations du protocole ont été réalisées. La première est que la période d'apprentissage s'est constituée de 4 sessions consécutives de 90 secondes par jour durant 4 jours. La seconde est que deux probes tests ont été réalisés, 4h et 24h après la dernière session d'apprentissage.

Résultats :

Activité locomotrice : Aucun effet du traitement (AAV-APP/PS1 *versus* AAV-PS1) n'a été observé sur l'activité locomotrice des animaux, évaluée par la mesure de la distance parcourue en openfield et le nombre d'entrées dans les bras du labyrinthe en Y (ANOVA à mesures répétées : $F_{(1,54)}$=0,80 ; p>0,05 et ANOVA par permutations : ATS=0,03 ; p>0,05 ; **Figure 14.A**

et 14.B). En revanche, ces deux paramètres sont significativement réduits entre la première et la deuxième session de test (4 *versus* 8 mois post-injection virale), pour tous les groupes ($F_{(1,53)}$=70,92 ; p<0,001 et ATS=8,98 ; p<0,01, respectivement). A noter que les rats LOU présentent une activité locomotrice supérieure aux rats WIS dans ces deux tests respectivement, $F_{(1,54)}$=34,90 et ATS=41,99 ; p<0,001).

A. Activité locomotrice en openfield



B. Activité locomotrice dans le labyrinthe en Y

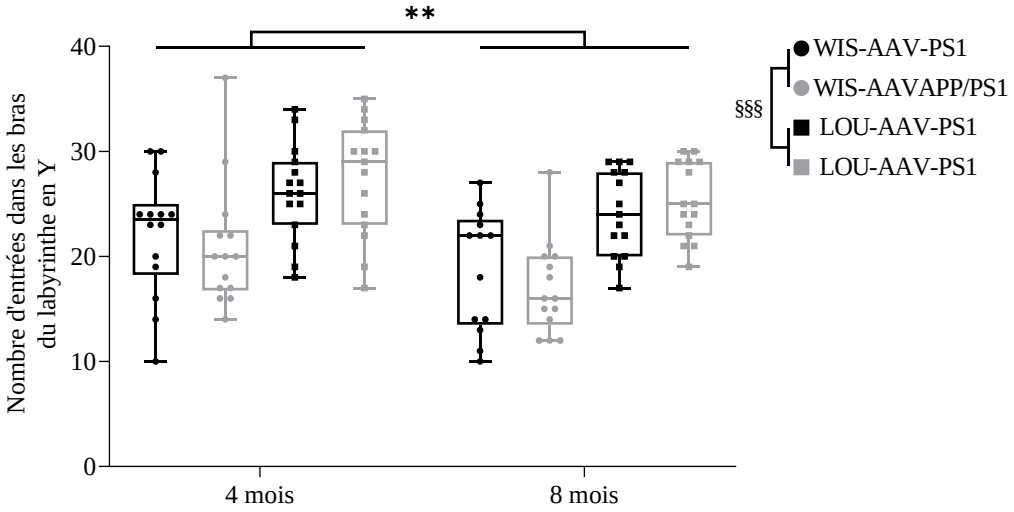
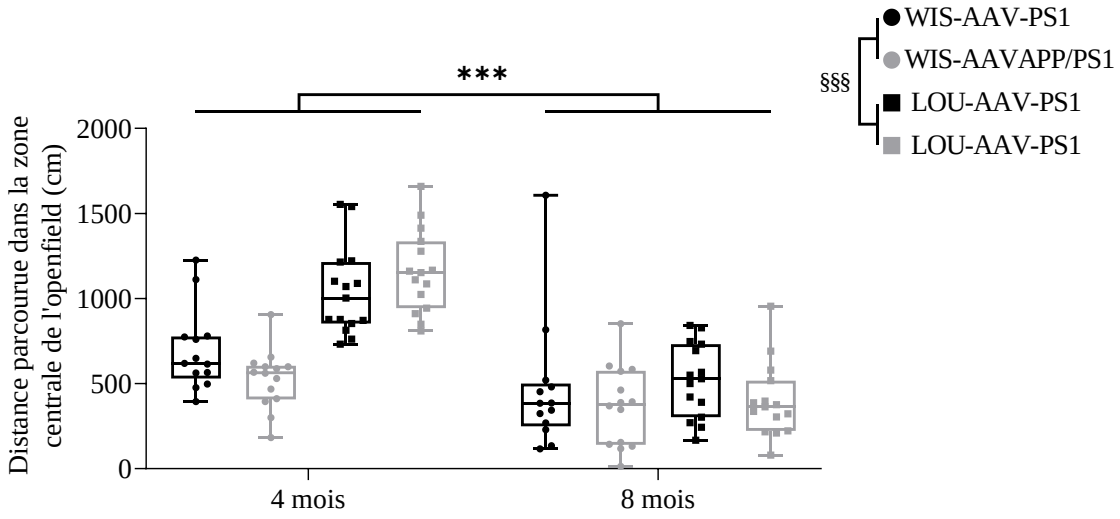


Figure 14 : **Evaluation de l'activité locomotrice**. **A**. Distance parcourue dans l'openfield. **B.** Nombre d'entrées dans les bras du labyrinthe en Y. (n=14 WIS-AAV-PS1; n=14 WIS-AAV-APP/PS1 ; n=15 LOU-AAV-PS1 ; n=15 LOU-AAV-APP/PS1 ; $$$p<0,001 effet souche ; **p<0,01 - ***p<0,001 effet temps ; (**A**) moyennes ± ESM, (**B**) médianes ± quartiles).

Comportement de type anxieux : Aucun effet du traitement n'a été observé sur la distance parcourue ou le temps passé dans la zone centrale de l'openfield (ANOVA par permutation : ATS=2,54 ; p>0,05 et ATS=1,77 ; p>0,05 ; **Figure 15.A et 15.B**). Entre les deux sessions (4 et 8 mois post-injection virale), ces deux paramètres sont significativement diminués (ATS =96,83 ; p<0,001 et ATS =58,25 ; p<0,001), traduisant une augmentation du comportement de type anxieux au cours du temps. Par ailleurs, ces paramètres sont significativement plus élevés chez les rats LOU (respectivement, ATS=24,79 et ATS=36,65; p<0,001). Ainsi, quel que le soit le traitement considéré, les rats LOU semblent avoir un niveau d'anxiété moins marqué que la souche dont ils dérivent (WIS).

A. Comportement de type anxieux en openfield



B. Comportement de type anxieux en openfield

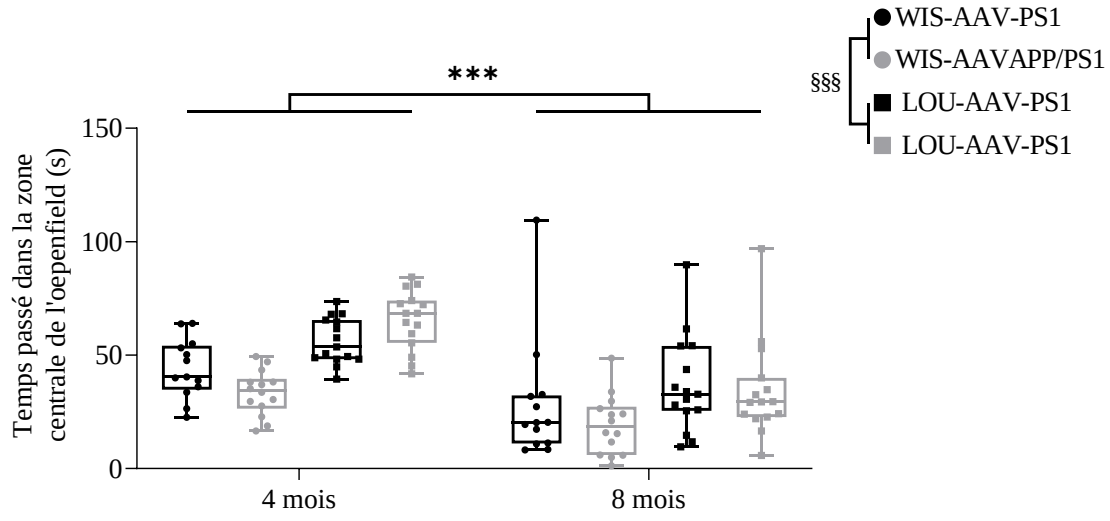


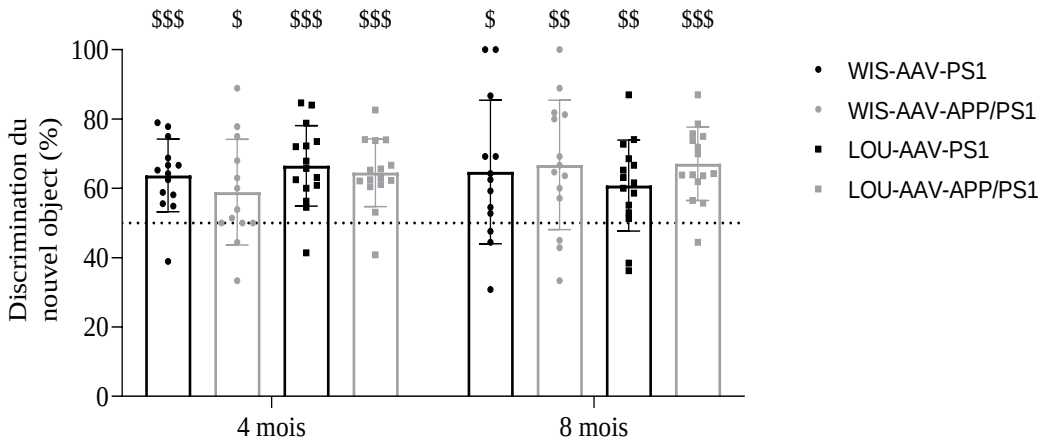
Figure 15 : **Evaluation du comportement de type anxieux**. **A**. Distance parcourue et **B.** Temps passé dans la zone centrale de l'openfield (n=14 WIS-AAV-PS1; n=14 WIS-AAV-APP/PS1 ; n=15 LOU-AAV-PS1 ; n=15 LOU-AAV-APP/PS1 ; $$$p<0,001 effet souche ; ***p<0,001 effet temps ; médianes ± quartiles).

Performances cognitives : Concernant le test de reconnaissance d'objets, nos résultats n'ont pas révélé d'effet du traitement (ANOVA à mesures répétées : $F_{(1,54)}$=0,02 ; p>0,05), ni de la souche ($F_{(1,54)}$=0,19 ; p>0,05), ni du temps ($F_{(1,52)}$=0,31, p>0,05 ; **Figure 16.A)**. L'index de

discrimination de l'objet nouveau est significativement supérieur à la valeur théorique de 50% à 4 mois (t-tests univariés : $t_{(1,13)}$=4,91, p<0,001 ; $t_{(1,12)}$=2,10, p<0,05 ; $t_{(1,14)}$=5,51, p<0,001 ; $t_{(1,14)}$=5,75, p<0,001 ; respectivement pour les groupes WIS-AAV-PS1, WIS-AAV-APP/PS1 et LOU-AAV-PS1, LOU-AAV-APP/PS1), et à 8 mois post-injection virale (t-tests univariés : $t_{(1,12)}$=2,56, p<0,05 ; $t_{(1,13)}$=3,36, p<0,01 ; $t_{(1,14)}$=3,18, p<0,01 ; $t_{(1,14)}$=6,26, p<0,001 ; respectivement pour les groupes WIS-AAV-PS1, WIS-AAV-APP/PS1 et LOU-AAV-PS1, LOU-AAV-APP/PS1), témoignant d'une mémoire de reconnaissance préservée.

Dans le test du labyrinthe en Y, aucune différence significative n'a été observée sur le pourcentage d'alternances spontanées (ANOVA à mesures répétées : pas d'effet traitement, $F_{(1,54)}$=0,01, p>0,05 ; pas d'effet souche, $F_{(1,54)}$=0,18, p>0,05 ; ni du temps, $F_{(1,53)}$=0,00, p>0,05 ; **Figure 16.B**). En comparaison de la valeur théorique de 50%, ce pourcentage est significativement supérieur pour l'ensemble des groupes à 4 mois (t-tests univariés : $t_{(1,13)}$=4,76, p<0,001 ; $t_{(1,13)}$=4,72, p<0,001 ; $t_{(1,14)}$=2,86 , p<0,01 ; $t_{(1,14)}$=6,47, p<0,001 ; respectivement pour les groupes WIS-AAV-PS1, WIS-AAV-APP/PS1 et LOU-AAV-PS1, LOU-AAV-APP/PS1), et à 8 mois post-injection virale (t-tests univariés : $t_{(1,12)}$=7,38, p<0,001 ; $t_{(1,13)}$=3,68, p<0,01 ; $t_{(1,14)}$=3,98, p<0,001 ; $t_{(1,14)}$=6,21, p<0,001 ; respectivement pour les groupes WIS-AAV-PS1, WIS-AAV-APP/PS1 et LOU-AAV-PS1, LOU-AAV-APP/PS1), témoignant d'une mémoire de travail préservée.

A. Mémoire de reconnaissance d'objects en openfield



B. Mémoire de travail en labyrinthe en Y

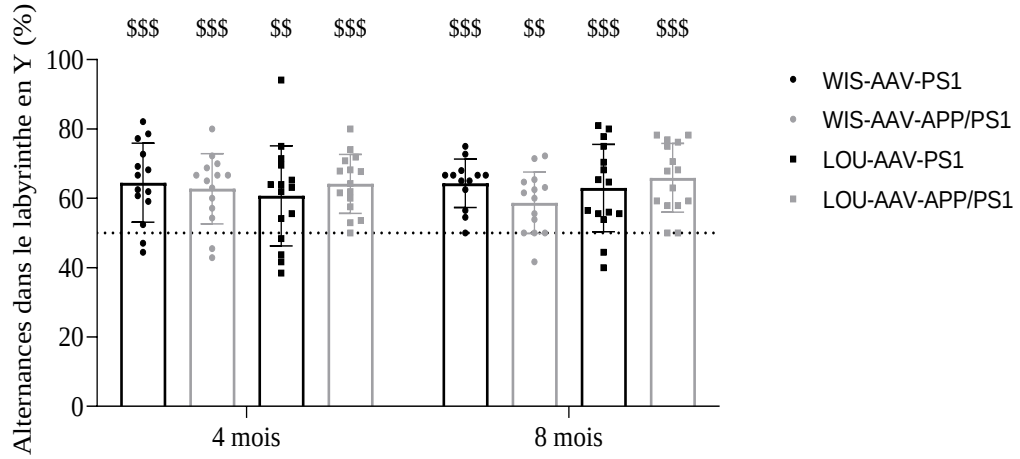


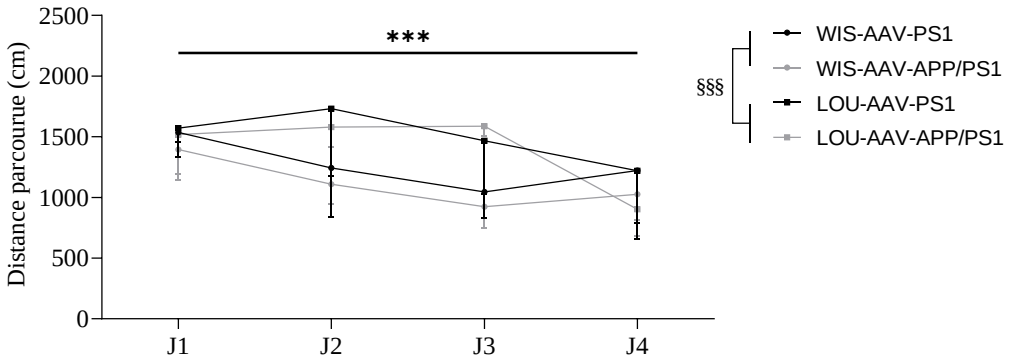
Figure 16 : **Evaluation des performances de mémoire de reconnaissance d'objets et de mémoire de travail**. **A.** Pourcentage de discrimination de l'objet nouveau. **B**. Pourcentage d'alternances spontanées dans le test du labyrinthe en Y. (n=14 WIS-AAV-PS1; n=14 WIS-AAV-APP/PS1 ; n=15 LOU-AAV-PS1 ; n=15 LOU-AAV-APP/PS1 ; $p<0,05 - $$p<0,01 - $$$p<0,001 significativement supérieur à 50% ; moyennes ± ESM).

Les performances d'apprentissage et de mémoire spatiale ont été évaluées dans le test du MWM à 8 mois post-injection virale, uniquement. Au cours de la phase d'apprentissage, une diminution de la distance parcourue pour atteindre la plateforme au cours du temps a été constatée (ANOVA par permutations : ATS=13,50, p<0,001 ; **Figure 17.A**), témoignant d'un apprentissage effectif de la localisation de la plateforme pour l'ensemble des groupes. En revanche, cet apprentissage s'avère moindre chez la souche LOU, par rapport à la souche WIS

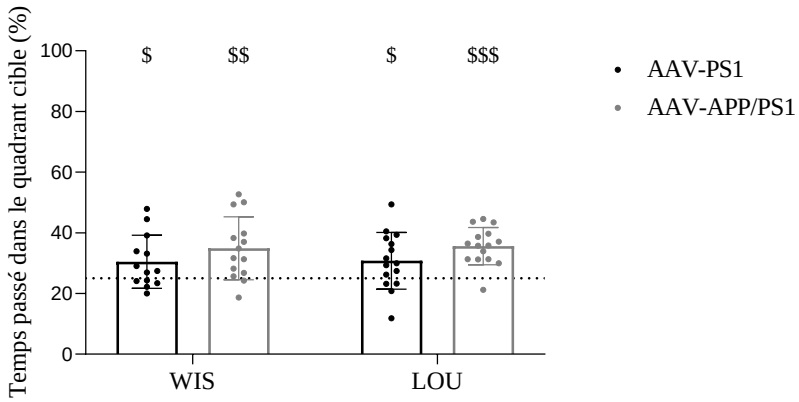
(effet souche, ATS=20,67, p<0,001). Au cours de la phase de rétention (4h après le dernier essai d'apprentissage), aucun effet du traitement, ni de la souche, n'ont été constatés sur le pourcentage de temps passé dans le quadrant cible (ANOVA à deux facteurs : $F_{(1,53)}$=3,96, p>0,05 ; $F_{(1,53)}$=0,05, p>0,05 ; respectivement ; **Figure 17.B**) ni sur la distance parcourue dans ce quadrant (ANOVA à deux facteurs : pas d'effet traitement, $F_{(1,53)}$=2,50, p>0,05 ; ni d'effet souche, $F_{(1,53)}$=1,89, p>0,05). Pour l'ensemble des groupes, les pourcentages de temps passés dans le quadrant cible sont significativement supérieurs à 25% (t-tests univariés : $t_{(1,12)}$=2,24, p<0,05 ; $t_{(1,13)}$=3,58, p<0,01 ; $t_{(1,14)}$=2,40, p<0,05 ; $t_{(1,14)}$=6,66, p>0,001 ; respectivement pour les groupes WIS-AAV-PS1, WIS-AAV-APP/PS1 et LOU-AAV-PS1, LOU-AAV-APP/PS1), témoignant de performances de mémoire à court terme préservées.

En allongeant le délai de rétention à 24h, aucun effet du traitement n'a été constaté sur le pourcentage de temps passé, ni sur la distance parcourue dans le quadrant cible (ANOVA à deux facteurs : $F_{(1,53)}$=0,71, p>0,05 ; $F_{(1,53)}$=1,06, p>0,05 ; respectivement ; **Figure 17.C**). Pour l'ensemble des groupes, les pourcentages de temps passé dans le quadrant cible sont significativement supérieurs à 25% (t-tests univariés : $t_{(1,12)}$=3,02, p<0,01 ; $t_{(1,13)}$=5,29, p<0,001 ; $t_{(1,14)}$=4,31, p<0,001 ; $t_{(1,14)}$=3,44, p<0,01 ; respectivement pour les groupes WIS-AAV-PS1, WIS-AAV-APP/PS1 et LOU-AAV-PS1, LOU-AAV-APP/PS1), indiquant une préservation des performances de mémoire à long terme.

A. Apprentissage en labyrinthe aquatique de Morris



B. Mémoire spatiale en labyrinthe aquatique de Morris - 4H



C. Mémoire spatiale en labyrinthe aquatique de Morris - 24H

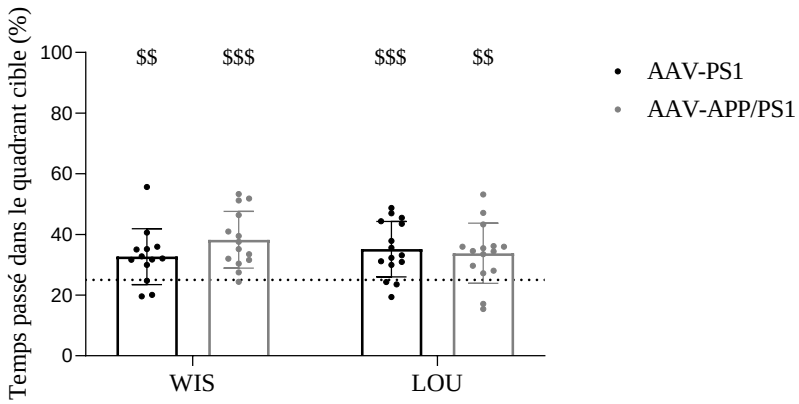


Figure 17 : **Performances d'apprentissage et de mémoire spatiale dans le test du MWM**. **A**. Distance parcourue pour atteindre la plateforme lors de la phase d'apprentissage. **B et C.** Pourcentage de temps passé dans le quadrant cible lors de la phase de rétention aux délais de 4h et 24h après le dernier essai d'apprentissage, respectivement. (n=13/14 WIS-AAV-PS1; n=13/14 WIS-AAV-APP/PS1 ; n=15 LOU-AAV-PS1 ; n=15 LOU-AAV-APP/PS1 ; ***p<0,001 effet temps ; §§§p<0,001 effet souche ; $p<0,05 - $$p<0,01 - $$$p<0,001 significativement supérieur à 25% ; (**A**) médianes ± quartiles ; (**B et C**) moyennes ± ESM).

Amyloïdogenèse hippocampique : A l'issue de la batterie de tests comportementaux, les rats ont été mis à mort et les hippocampes prélevés en vue de dosages biochimiques en peptide Aβ42. Des concentrations significativement supérieures ont été observées chez les animaux AAV-APP/PS1 par rapport aux animaux témoins AAV-PS1 (ANOVA par permutations : ATS=82,87, p<0,001 , p<0,001 ; **Figure 18**). Les résultats ont révélé une intéraction objectivant cette augmentation des concentrations chez les rats WIS et LOU traités (interaction souche×traitement : t.ratio=6,65, p<0,001 ; t.ratio=5,38, p<0,001, respectivement). En revanche, il est à noter que les concentrations obtenues sont inférieures à celles qui avaient été observées dans l'étude n°1 (3,45 versus 6,42 pg/mL en moyenne chez les rats WIS traités).

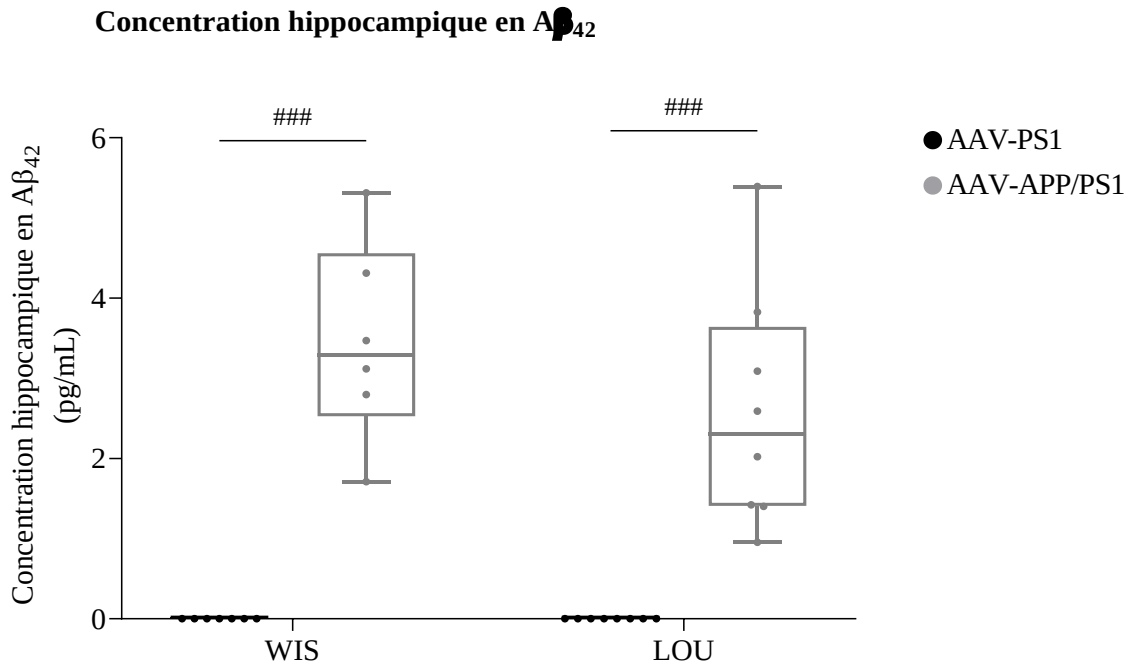


Figure 18 : **Evaluation de l'amyloïdogenèse hippocampique à 12 mois post-administration virale**. (n=7 WIS-AAV-PS1; n=6 WIS-AAV-APP/PS1 ; n=8 LOU-AAV-PS1 ; n=8 LOU-AAV-APP/PS1 ; ###p<0,001 effet traitement ; médianes ± quartiles).

Discussion :

Les résultats obtenus sont résumés dans le **Tableau 7**. Bien que la présence de formes amyloïdes ait été observée au niveau hippocampique, l'évaluation comportementale ne nous a pas permis de mettre en évidence d'altération significative des capacités mnésiques.

D'un point de vue histopathologique, la charge amyloïde retrouvée dans nos échantillons de rats WIS traités à 12 mois est de 3,45 pg/mL en moyenne. Cette concentration inférieure aux valeurs précédemment retrouvées dans la littérature (20,94 pg/mL) chez des rats WIS traités à 8 mois(Audrain et al., 2018).

D'un point de vue comportemental, en accord avec la littérature, nous n'observons pas de modification du niveau d'activité locomotrice chez nos rats AAV-APP/PS1 (Audrain et al., 2018). De même, le traitement n'affecte pas la diminution d'activité locomotrice induite par le vieillissement, qui est observée de façon similaire chez les deux groupes d'animaux (AAV-APP/PS1 *versus* AAV-PS1). On pourra par ailleurs noter que, conformément à la littérature (Soulage et al., 2008), les rats LOU présentent un niveau d'activité locomotrice supérieur à celui des rats WIS. Concernant le comportement de type anxieux, à l'image de ce que nous observions dans l'étude précédente, celui-ci diminue au cours du temps et ce, quelle que soit la souche de rat considérée. Cette observation est en accord avec une publication du laboratoire (Rizzolo et al., 2021). Au-delà d'un effet du vieillissement *per se*, cette diminution du comportement de type anxieux au cours du temps pourrait être liée à la répétition des expérimentations, témoignant donc d'une habituation aux dispositifs utilisés dans cette étude longitudinale. Enfin, contrairement aux données de la littérature, nous n'observons aucun effet du traitement sur les capacités mnésiques de nos animaux. En effet, les performances à la fois de mémoire de travail, de reconnaissance ou encore de mémoire spatiale ne semblent pas être altérées par le traitement aux AAV-APP/PS1.

Le modèle AAV-APP/PS1 a été développé afin d'induire un amyloïdogenèse plus comparable à ce qui est observée chez le patient en clinique, à la fois en termes de concentrations centrales en Aβ42 et de cinétique d'apparition. Cependant, à l'aide de ce modèle, nous n'avons pas réussi à observer au sein du laboratoire des altérations cognitives majeures. De ce fait, un changement de modèle sporadique de MA a dû être opéré afin de poursuivre mes travaux, dont l'objectif demeure l'étude des mécanismes sous-jacent de la RC.

Tableau 7. Comparaison inter-souche des effets d'une administration de virus AAV-APP/PS1.
Les résultats obtenus chez les animaux ayant reçu le virus AAV-AAP/PS1 sont exprimés en comparaison des groupes contrôles (AAV-PS1) de la souche correspondante. ↔ : absence de déficit ; ↗ : augmentation ; ↘ : diminution. En rouge, les observations attendues selon la littérature (Audrain et al., 2018; Souchet et al., 2022 a; Souchet et al., 2022 b).

Analyse *ex-vivo*			**12 mois**			
			WISTAR		**LOU**	
Amyloïdogenèse hippocampique		**Aβ1-42**	↗ ↗↗		↗	
Analyse *in vivo*						
Fonction évaluée		**Test comportemental et paramètre**	**4 mois**		**8 mois**	
			WIS	**LOU**	**WIS**	**LOU**
Activité locomotrice		**Openfield** *(distance parcourue)*	↔	↔	↔	↔
		Labyrinthe en Y *(nombre d'entrées)*	↔	↔	↔	↔
Comportement de type anxieux		**Open Field** *(distance parcourue dans la zone centrale)*	↔	↔	↔	↔
		Open Field *(temps passé dans la zone centrale)*	↔ ↘ p=0.08	↔	↔ ↘	↔
Performances de mémoire	**Mémoire de travail**	**Alternance spontanée en labyrinthe en Y** *(pourcentage d'alternance spontanée)*	↔ ↔	↔	↔ ↔	↔
	Mémoire de reconnaissance	**Test de reconnaissance d'objet nouveau** *(pourcentage d'exploration de l'objet nouveau)*	↔ ↔	↔	↔ ↔	↔
	Apprentissage spatial	**Labyrinthe aquatique de Morris** *(distance parcourue)*	↔ ↔	↔	↔ ↔	↔
	Mémoire spatiale à long terme	**Labyrinthe aquatique de Morris** *(pourcentage de temps passé dans le quadrant cible)*	↔ ↔	↔	↔ ↘	↔
		Labyrinthe aquatique de Morris *(distance parcourue dans le quadrant cible)*	↔ ↔	↔	↔ ↘	↔

Modèle pharmacologique d'amyloïdogenèse (Streptozotocine)

Suite à l'absence de déficit induit lors de la réalisation du modèle AAV-PS1, nous avons changé de modèle sporadique de MA. Notre choix s'est porté sur le modèle STZ qui apparaissait d'une part simple à réaliser, et d'autre part plus largement décrit dans la littérature. En effet, plusieurs études ont mis en évidence la présence de marqueurs neuropathologiques de la MA chez le rat WIS, 1 mois après l'administration ICV d'une dose unique (3 mg/kg) de STZ (Grieb, 2016; Mehla et al., 2013a; Moreira-Silva et al., 2019). De plus, ces altérations (concentrations élevées en peptide $A\beta_{42}$ ou en marqueurs neuroinflammatoires) sont associées (Moreira-Silva et al., 2018, 2019 ; Silva et al., 2023), et parfois corrélées (Andrade et al., 2023) à une altération des performances de mémoire de travail, de mémoire de reconnaissance et de mémoire spatiale 1 mois après l'injection. Deux études ont ici été réalisées :

- Etude 4 : Mise en place du modèle STZ et comparaison inter-souche (LOU *versus* WIS), avec évaluation des altérations comportementales et cérébrales au regard de la littérature.

- Etude 5 : Identification des mécanismes neurobiologiques de la RC à l'aide du modèle STZ appliqué à la souche LOU.

Etude n°4 : Mise en place du modèle STZ et comparaison inter-souche (LOU *versus* WIS)

Protocole expérimental :

Cette étude visait à reproduire les altérations comportementales et cérébrales suite à l'administration ICV de STZ (3 mg/kg) chez le rat WIS. Il s'agissait dans le même temps de comparer ces effets avec la souche LOU. Sur la base de la littérature (Amani et al., 2019; Andrade et al., 2023; Moreira-Silva et al., 2018; Song et al., 2020), une évaluation comportementale a été réalisée à 5 semaines post-injection, afin d'examiner l'activité locomotrice, le comportement de type anxieux, ainsi que les performances de mémoire des animaux. A la fin de l'évaluation comportementale (10 semaines post-injection), les animaux ont été mis à mort pour la réalisation d'analyses *ex-vivo* (**Figure 19**).

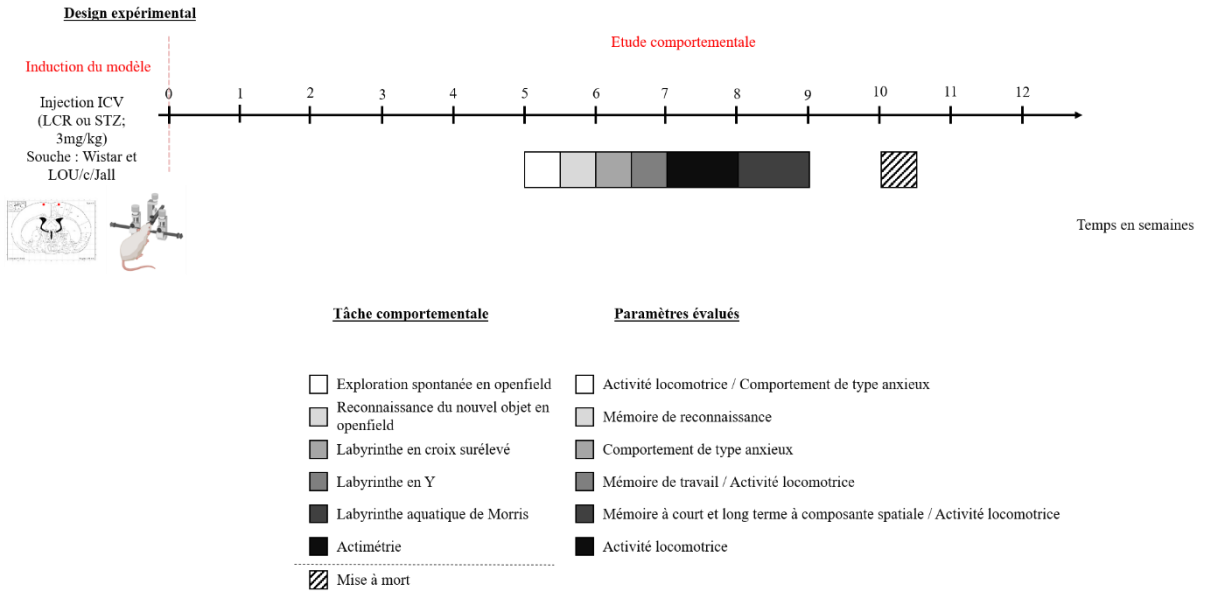


Figure 19 : **Protocole expérimental.** Le modèle d'amyloïdogenèse induit par injection ICV bilatérale de STZ a été réalisé chez le rat WIS (n=17 rats LCR ; n=17 rats STZ) et le rat LOU (n=14 rats LCR ; n=14 rats STZ). Une batterie de tests comportementaux (évaluant la locomotion, le comportement de type anxieux et la mémoire) a été réalisée entre 5 et 9 semaines post-injection de STZ.

Résultats :

Activité locomotrice : Aucun effet du traitement (STZ *versus* LCR) n'a été observé sur l'activité locomotrice des animaux évaluée dans le test de l'openfield (ANOVA par permutations : ATS=0,00, p>0,05), de l'actimétrie (ATS=0,53, p>0,05), du labyrinthe en Y (ATS=0,01, p>0,05) et dans l'EPM (ATS=0,07, p>0,05). Une augmentation de l'activité

locomotrice a été constatée chez la souche LOU, par rapport à la souche WIS, dans le test de l'openfield (ANOVA par permutations : ATS=5,19, p<0,05 ; **Figure 20.A**), de l'actimétrie (ATS=18,14, p<0,001 ; **Figure 20.B**), et du labyrinthe en Y (ATS=10,29, p<0,01 ; **Figure 20.C**). Aucune variation de l'activité locomotrice entre les souches n'a été observée dans le test de l'EPM (ATS=2,34, p>0,05) (**Figure 20.D**).

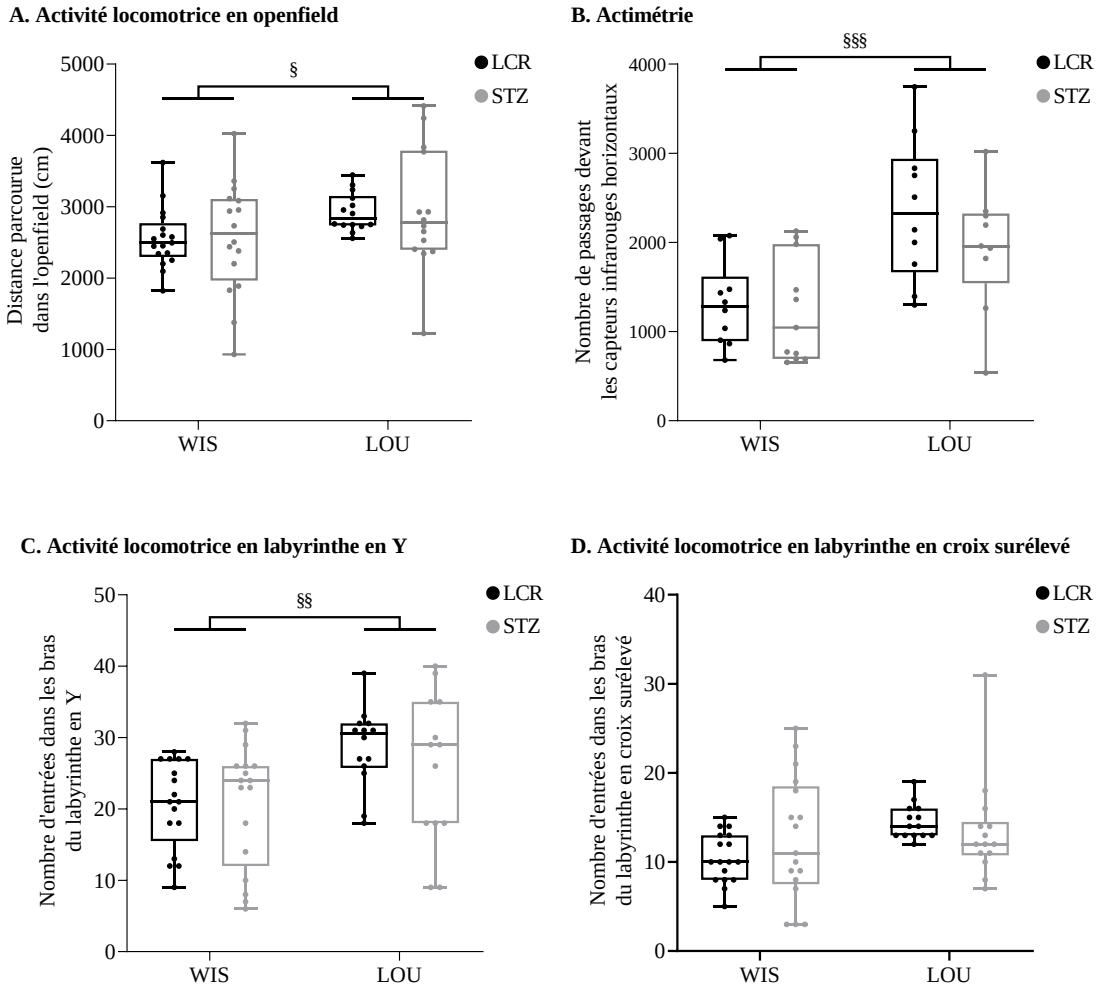


Figure 20 : **Evaluation de l'activité locomotrice**. **A.** Distance parcourue dans l'openfield. **B.** Nombre de passages devant les capteurs horizontaux dans le test d'actimétrie. **C.** Nombre d'entrées dans les bras du labyrinthe en Y. **D.** Nombre d'entrées dans les bras du labyrinthe en croix surélevé. (n=11-17 WIS-LCR ; n=10-17 WIS-STZ ; n=9-14 LOU-LCR ; n=10-14 LOU-STZ ;§p<0,05- §§p<0,01- §§§p<0,001 effet souche ; Médianes ± quartiles).

Comportement de type anxieux : Le comportement de type anxieux a été évalué dans deux tests complémentaires, le test d'openfield et le test de la croix surélevée. Au cours du test de l'openfield, nos résultats n'ont pas montré d'effet du traitement sur la distance parcourue ou le

temps passé dans la zone centrale (respectivement, ANOVA à deux facteurs : $F_{(1,57)}$=3,96, p>0,05 et ANOVA par rangs : ATS=0,77, p>0,05 ; **Figure 21.A et 21.B**). Concernant la distance parcourue dans la zone centrale, nos résultats ont montré une augmentation de la distance parcourue entre les rats témoins WIS et LOU (interaction souche×traitement : $F_{(1,57)}$=13,91, p<0,001 ; comparaisons multiples par permutation ; différence moyenne = 351,3, p<0,001, ajustement FDR) ainsi qu'une diminution de la distance parcourue dans la zone centrale chez les rats LOU traités par rapport à leurs témoins (interaction souche×traitement : $F_{(1,57)}$=13,91, p<0,001 ; comparaisons multiples par permutation ; différence moyenne = 204,1, p<0,01, ajustement FDR). A noter, les rats LOU présentent un phénotype globalement moins anxieux par rapport aux rats WIS, se traduisant par une distance parcourue et un temps passé dans la zone centrale significativement plus élevés (respectivement, ANOVA à deux facteurs : $F_{(1,57)}$=37,39, p<0,001 et ANOVA par rangs: ATS=26,55, p<0,001). Dans le test du labyrinthe en croix surélevé, aucun effet ni du traitement, ni de la souche, n'a été observé sur le pourcentage de temps passé (ANOVA à deux facteurs : $F_{(1,55)}$=2,86, p>0,05 et $F_{(1,55)}$=0,32, p>0,05, respectivement ; **Figure 21.C**) et le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts (ANOVA par permutations : ATS=0,39, p>0,05 et ATS=2,06, p>0,05, respectivement ; **Figure 21.D**).

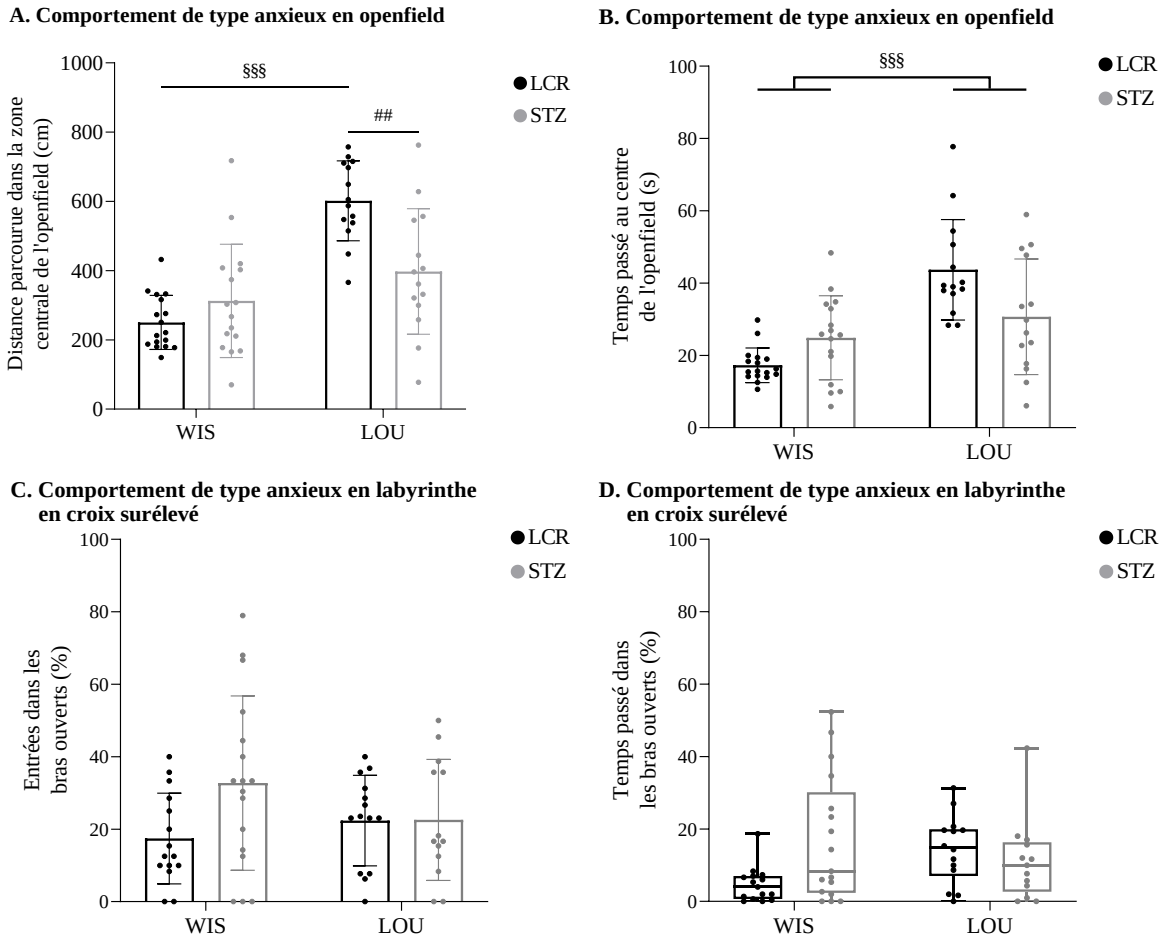
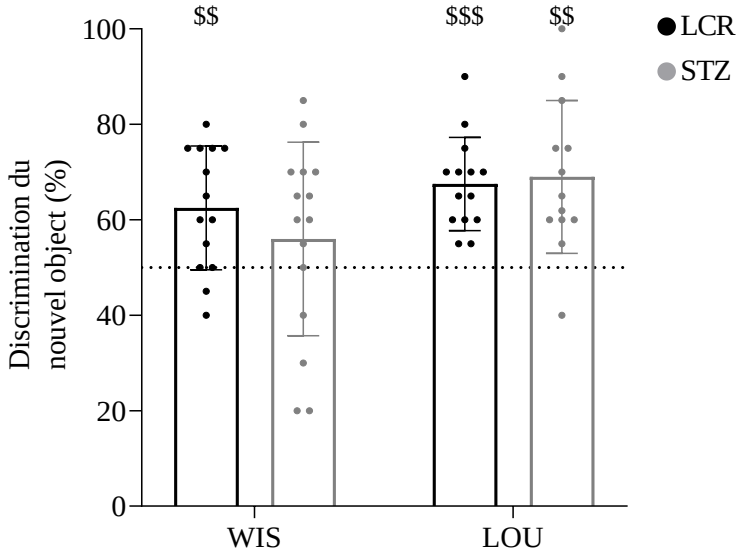


Figure 21 : **Evaluation du comportement de type anxieux**. **A. et B.** Distance parcourue et temps passé dans la zone centrale de l'openfield. **C et D.** Pourcentages d'entrées et de temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe en croix surélevé. (n=17 WIS-LCR ; n=17 WIS-STZ ; n=14 LOU-LCR ; n=14 LOU-STZ ; §§§p<0,001 effet souche ; ##p<0,01 effet traitement ; (**A et D**) médianes ± quartiles ; (**B et C**) moyennes ± ESM).

Performances cognitives : Dans le test de reconnaissance d'objet, aucun effet du traitement n'a été mis en évidence sur le pourcentage d'exploration du nouvel objet (ANOVA à deux facteurs : $F_{(1,58)}=0,79$, $p>0,05$; **Figure 22.A**). En revanche, ce pourcentage est significativement supérieur à la valeur théorique de 50%, et ce, pour tous les groupes (t-tests univariés : $t_{(1,13)}=3,61$, $p<0,01$; $t_{(1,13)}=6,71$, $p<0,001$; $t_{(1,13)}=3,55$, $p<0,01$; respectivement pour les groupes WIS-LCR, LOU-LCR et LOU-STZ), à l'exception des rats WIS traités par la STZ ($t_{(1,14)}=0,91$, $p>0,05$; LOU-STZ ; **Figure 22.A**). Ces résultats révèlent un déficit de mémoire de reconnaissance uniquement chez les animaux WIS-STZ.

Dans le test du labyrinthe en Y, l'analyse du pourcentage d'alternance n'a pas révélé d'effet significatif du traitement ou de la souche (ANOVA par permutations : respectivement, ATS=1,08, $p>0,05$ et ATS=0,40, $p>0,05$; **Figure 22.B**). Par comparaison à la valeur de 50%, tous les groupes d'animaux, à l'exception du groupe WIS traité à la STZ, présentent un pourcentage d'alternances significativement supérieur à 50% (t-tests univariés et tests de Wilcoxon univariés : $t_{(1,16)}=3,86$, $p<0,001$; $t_{(1,16)}=1,51$, $p>0,05$; $t_{(1,13)}=4,10$, $p<0,001$; $t_{(1,13)}=2,75$, $p<0,01$; respectivement pour les groupes WIS-LCR, WIS-STZ, LOU-LCR et LOU-STZ).

A. Mémoire de reconnaissance d'objets en openfield



B. Mémoire de travail en labyrinthe en Y

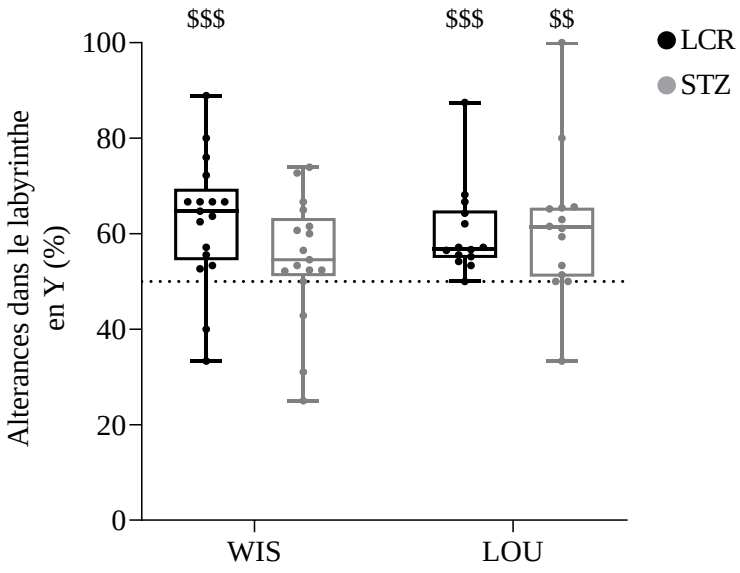


Figure 22 : **Evaluation des performances de mémoire de reconnaissance d'objets et de mémoire de travail**. **A.** Pourcentage de discrimination de l'objet nouveau. **B**. Pourcentage d'alternances spontanées dans le test du labyrinthe en Y. (n=17 WIS-LCR ; n=17 WIS-STZ ; n=14 LOU-LCR ; n=14 LOU-STZ ; $$p<0,01 - $$$p<0,001 significativement supérieur à 50% ; (**A**) moyennes ± ESM ; (**B**) médianes ± quartiles).

Dans le test du MWM, tous les groupes d'animaux ont présenté un apprentissage effectif, se traduisant par une réduction de la distance parcourue pour atteindre la plateforme au cours des jours d'apprentissage (ANOVA par permutations : ATS=19,24, p<0,001 ; **Figure 23.A**). Toutefois, la STZ a significativement altéré cet apprentissage, et ce quelle que soit la souche de rat considérée (ATS=8,48, p<0,01 ; ATS=2,48, p>0,05; **Figure 23.A**).

Au cours des sessions de rétention, aucun effet du traitement n'a été détecté sur les performances de mémoire spatiale (ANOVA à deux facteurs : $F_{(1,58)}$=3,64, p>0,05 ; $F_{(1,58)}$=0,12, p>0,05, aux délais de 4h et de 72-120h, respectivement ; **Figure 23.B et 23.C**). Le pourcentage de temps passé dans le quadrant cible était significativement supérieur à la valeur théorique de 25%, pour l'ensemble des groupes (t-tests univariés, $t_{(1,16)}$=7,23, p<0,001 ; $t_{(1,16)}$=5,68, p<0,001 ; $t_{(1,13)}$=5,54, p<0,001 ; $t_{(1,13)}$=4,31, p<0,001 ; respectivement pour les groupes WIS-LCR, WIS-STZ, LOU-LCR et LOU-STZ au délai de 4h ; et $t_{(1,16)}$=3,29, p<0,01 ; $t_{(1,16)}$=1,95, p<0,05 ; $t_{(1,13)}$=4,03, p<0,001 ; $t_{(1,13)}$=3,09, p<0,01 ; respectivement pour les groupes WIS-LCR, WIS-STZ, LOU-LCR et LOU-STZ au délais de 72-120h), indiquant un maintien des performances de rappel.

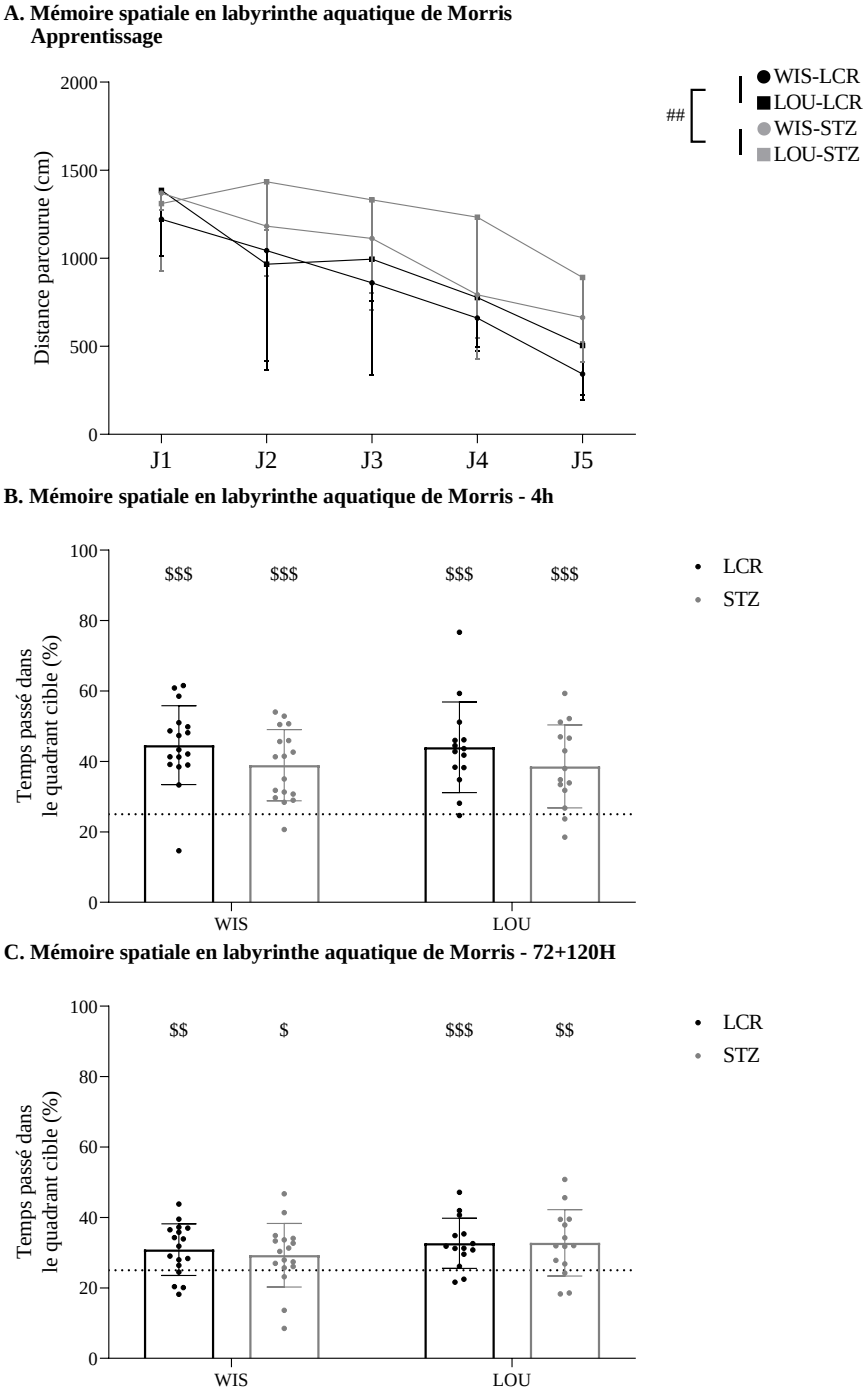


Figure 23 : **Evaluation des performances d'apprentissage et de mémoire spatiale dans le test du MWM**. **A**. Distance parcourue pour atteindre la plateforme lors de la phase d'apprentissage. **B et C.** Pourcentages de temps passé dans le quadrant cible lors de la phase de rétention au délai de 4h (mémoire à court terme), et aux délais de 72 et 120h (mémoire à long terme) après le dernier essai d'apprentissage, respectivement. (n=17 WIS-LCR; n=17 WIS-STZ ; n=14 LOU-LCR ; n=14 LOU-STZ ; ##p<0,01 effet traitement ; $p<0,05 - $$p<0,01 - $$$p<0,001 significativement supérieur à 25% ; (**A**) médianes ± quartiles ; (**B et C**) moyennes ± ESM).

Amyloïdogenèse : Après une période de 10 semaines après injection de STZ, les résultats n'ont pas mis en évidence d'amyloïdogenèse significative au niveau de l'hippocampe et du cortex chez les animaux traités par la STZ (ANOVA par permutations : ATS=0,87, p>0,05 et ATS=2,01, p>0,05, respectivement) (**Figure 24.A** et **24.B**). Aucune différence inter-souche n'a été constatée dans ces structures cérébrales (ATS=3,78, p>0,05 et ATS=0,17, p>0,05, respectivement).

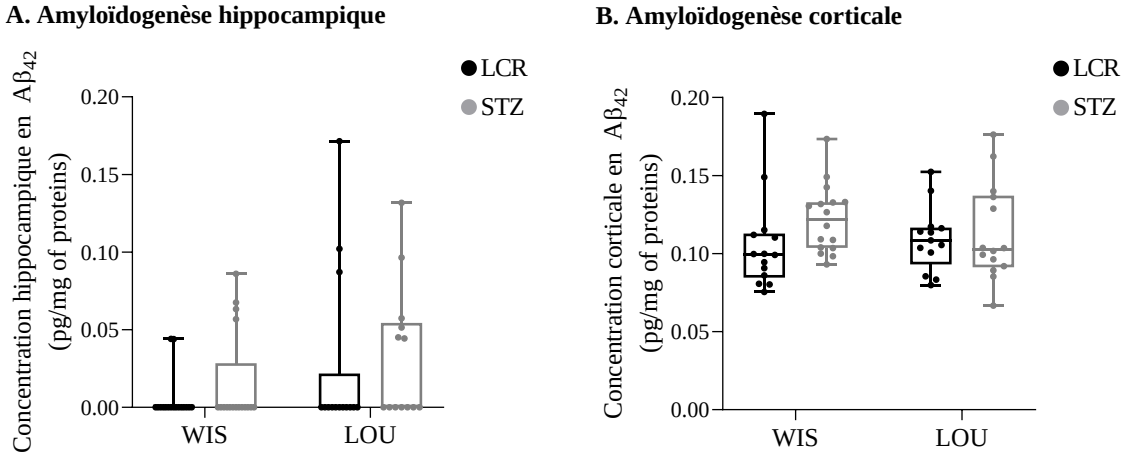


Figure 24 : Evaluation de l'amyloïdogenèse. A et B. Concentrations hippocampique et corticale en $A\beta_{42}$ murin (n=17 WIS-LCR ; n=17 WIS-STZ ; n=14 LOU-LCR ; n=14 LOU-STZ ; médianes ± quartiles)

Marqueurs neuropathologiques : Aucun effet du traitement (STZ), ni de la souche, n'ont été détectés sur les concentrations hippocampiques et corticales en BDNF (ANOVA par permutations : pas d'effet traitement ATS=0,00, p>0,05 ; pas d'effet souche ATS=0,08, p>0,05 ; ANOVA à deux facteurs : pas d'effet traitement $F_{(1,53)}$=0,01, p>0,05 ; pas d'effet souche $F_{(1,53)}$=1,21, p>0,05 ; respectivement ; **Figure 25.A et 25.B**). Aucun effet de la STZ n'a été observé sur les concentrations cérébrales en facteur TNF-α (ANOVA à deux facteurs : $F_{(1,58)}$=1,53, p>0,05 et ANOVA par permutations : ATS=0,02, p>0,05 ; au niveau hippocampique et cortical, respectivement ; **Figure 25.C et 25.D.**). Les rats LOU présentent une concentration en TNF-α corticale diminuée par rapport aux rats WIS, et ce indépendamment du traitement administré (effet souche : ATS=6,87 ; p<0,05 et interaction souche×traitement : p<0,05 ; comparaisons multiples de Holm-Bonferroni : p<0,01 ; **Figure 25.D**), ce qui suggère une moindre neuroinflammation corticale chez le rat LOU par rapport aux rats WIS.

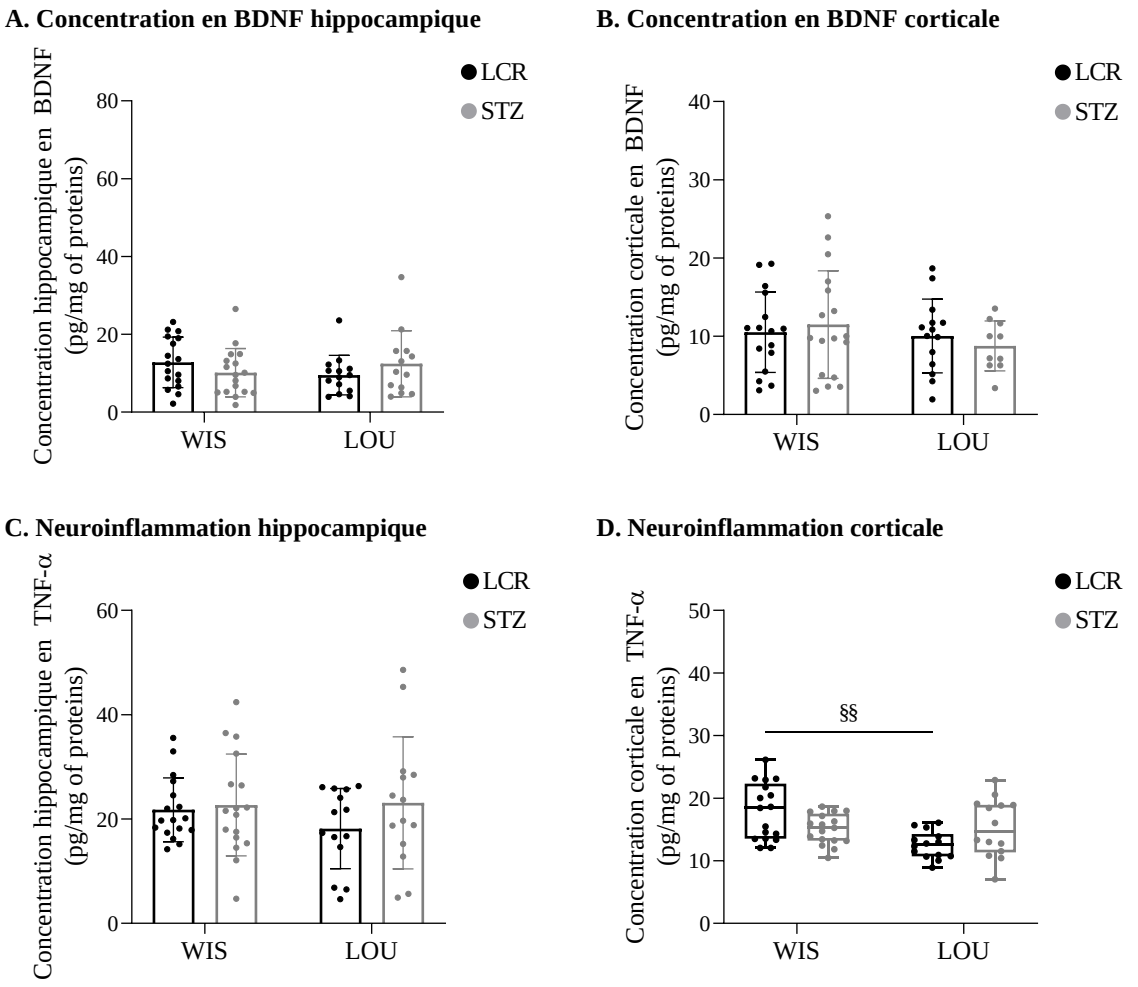


Figure 25 : Evaluation des marqueurs neuropathologiques du modèle STZ. A et B. Concentrations hippocampique et corticale en BDNF. **C et D**. Concentrations hippocampique et corticale TNF-α. (n=17 WIS-LCR ; n=17 WIS-STZ ; n=14 LOU-LCR ; n=14 LOU-STZ ; $$ p<0,01, effet souche ; (**A, B et C**) moyennes ± ESM ; (**D**) médianes ± quartiles).

Discussion :

Les résultats comportementaux et biochimiques de l'étude 4 sont résumés dans les **Tableaux 8 et 9**. Nos résultats n'ont pas montré d'altération du comportement de type anxieux ni dans le test du labyrinthe en croix surélevé, ni dans celui de l'openfield, comme il est communément le cas suite à l'administration de STZ (Gáll et al., 2024; Mehla, Pahuja, Gupta, et al., 2013; Moreira-Silva et al., 2018). Conformément à la littérature, nos résultats ont mis en évidence une altération de la mémoire de travail dans le labyrinthe en Y (Amani et al., 2019), une altération de la mémoire de reconnaissance d'objets en openfield (Crunfli et al., 2019; Moreira-Silva et al., 2018), ainsi qu'une altération de l'apprentissage lors du test de MWM chez les animaux

WIS traités par la STZ. Ensemble, ces résultats nous ont permis de valider comportementalement notre modèle de MA et de valider notre premier objectif.

Comme discutée au cours de l'étude 3, bien que le traitement à la STZ ait altéré la distance parcourue dans la zone centrale de l'openfield chez les rats LOU uniquement, nos résultats ont mis en évidence une diminution du comportement de type anxieux chez la souche LOU se traduisant par une augmentation du temps passé au centre de l'openfield. De façon intéressante, ils ont également mis en évidence un maintien des performances de mémoire de travail et de mémoire de reconnaissance chez cette souche laissant supposer que même en condition pathologique induite par notre modèle de MA, ces rats présentaient une préservation des performances cognitives.

Afin de valider cette hypothèse, et ainsi de pouvoir valider notre second objectif, nous avons évalué l'évolution les marqueurs neuropathologiques caractéristiques du modèle MA, 10 semaines après l'induction du modèle. Malheureusement, nos résultats n'ont pas mis en évidence d'amyloïdogenèse hippocampique ou corticale comme retrouvée dans la littérature, de même que les marqueurs évaluant la neuroinflammation. De ce fait, bien que le modèle LOU ait présenté une préservation des performances cognitives dans le contexte de MA induite par la STZ, nous n'avons pas pu valider notre modèle de RC car l'atteinte neuropathologique n'a pas pu être objectivée. Cette absence d'atteinte cérébrale pourrait être liée au délai écoulé entre l'administration de STZ et les prélèvements cérébraux (10 semaines dans notre étude, contre 4 semaines dans la majorité des études de la littérature).

De ce fait, nous avons décidé de répliquer cette étude avec une seconde cohorte d'animaux afin d'une part, de confirmer la moindre atteinte mnésique chez le rat LOU dans le test d'alternance spontanée et le test de reconnaissance d'objet, et d'autre part, d'examiner l'apparition de marqueurs neuropathologiques induits par la STZ à un temps plus court après l'administration de STZ (4 semaines), comme plus communément référencé dans la littérature. L'objectif final était de mettre en place un modèle de RC dans le contexte de la MA pour en étudier les mécanismes neuroprotecteurs.

Tableau 8. Comparaison inter-souche des effets du traitement à la STZ sur les paramètres comportementaux. Les résultats obtenus chez les animaux traités par la STZ sont exprimés en comparaison des groupes contrôle (LCR) de la souche correspondante. ↔ : absence de déficit ; ↗ : augmentation ; ↘ : diminution. En rouge, les observations attendues selon la littérature (Amani et al., 2019; Andrade et al., 2023; Moreira-Silva et al., 2018; Song et al., 2020).

Analyse *in vivo*			**Effet traitement (STZ)**	
Fonction évaluée		**Test comportemental et paramètre**	**WIS**	**LOU**
Activité locomotrice		**Openfield** *(distance parcourue)*	↔ ↔	↔
		Actimétrie *(Croisements des faisceaux horizontaux)*	↔ ↔	↔
		Labyrinthe en Y *(nombre d'entrées)*	↔ ↔	↔
		Labyrinthe en croix surélevé *(nombre d'entrées)*	↔ ↔	↔
Comportement de type anxieux		**Openfield** *(distance parcourue dans la zone centrale)*	↔ ↔	↘
		Openfield *(temps passé dans la zone centrale)*	↔ ↔ ou ↘	↔
		Labyrinthe en croix surélevé *(pourcentage d'entrées dans les bras ouverts)*	↔ ↔ ou ↘	↔
		Labyrinthe en croix surélevé *(pourcentage de temps passé dans les bras ouverts)*	↔ ↔ ou ↘	↔
Performances de mémoire	**Mémoire de travail**	**Alternance spontanée en labyrinthe en Y** *(pourcentage d'alternance spontanée)*	↘ ↘	↔
	Mémoire de reconnaissance	**Test de reconnaissance d'objet nouveau** *(pourcentage d'exploration de l'objet nouveau)*	↘ ↘	↔
	Apprentissage spatial	**Labyrinthe aquatique de Morris** *(distance parcourue)*	↘ ↘	↘
	Mémoire spatiale à court terme	**Labyrinthe aquatique de Morris** *(pourcentage de temps passé dans le quadrant cible)*	↔ ↘	↔
	Mémoire spatiale à long terme	**Labyrinthe aquatique de Morris** *(pourcentage de temps passé dans le quadrant cible)*	↔ ↘ (24h – 48h)	↔

Tableau 9. Comparaison inter-souche des effets du traitement à la STZ sur les paramètres biochimiques. Les résultats obtenus chez les animaux traités par la STZ sont exprimés en comparaison des groupes contrôle (LCR) de la souche correspondante. ↔ : absence de déficit ; ↗ : augmentation ; ↘ : diminution. En rouge, les observations attendues selon la littérature (Andrade et al., 2023; Bavarsad et al., 2020; Lu et al., 2017; Noor et al., 2022; Shalaby et al., 2019; Tiwari et al., 2021).

Analyse *ex vivo* (10 semaines post injection de STZ)		**Effet traitement (STZ)**	
		WIS	**LOU**
Concentrations en peptide A β 42 murin	**Hippocampique**	↔ ↗	↔
	Corticale	↔ ↗	↔
Concentrations en BDNF	**Hippocampique**	↔ ↘	↔
	Corticale	↔ ↘	↔
Concentrations en TNF α	**Hippocampique**	↔ ↗	↔
	Corticale	↔ ↗	↔

Etude n°5 : Identification des mécanismes neurobiologiques sous-tendant la RC et étude des voies de signalisation impliquées

Protocole expérimental :

Une seconde cohorte de quatre groupes d'animaux a été constituée (rats WIS et LOU, recevant une injection ICV de LCR ou de STZ). Ces animaux ont été exposés à une courte série de tests comportementaux 4 semaines après l'administration de STZ, puis ont été mis à mort à la suite du dernier test cognitif afin de réaliser des analyses cérébrales biochimiques *ex vivo*. Les tests comportementaux ont été sélectionnés en fonction des déficits cognitifs attendus et identifiés dans l'étude précédente (étude n°4). Ils portaient sur l'évaluation des capacités locomotrices et du comportement anxieux en openfield, la mémoire de travail dans le labyrinthe en Y et la mémoire de reconnaissance dans le test de reconnaissance d'objets en openfield (**Figure 26**).

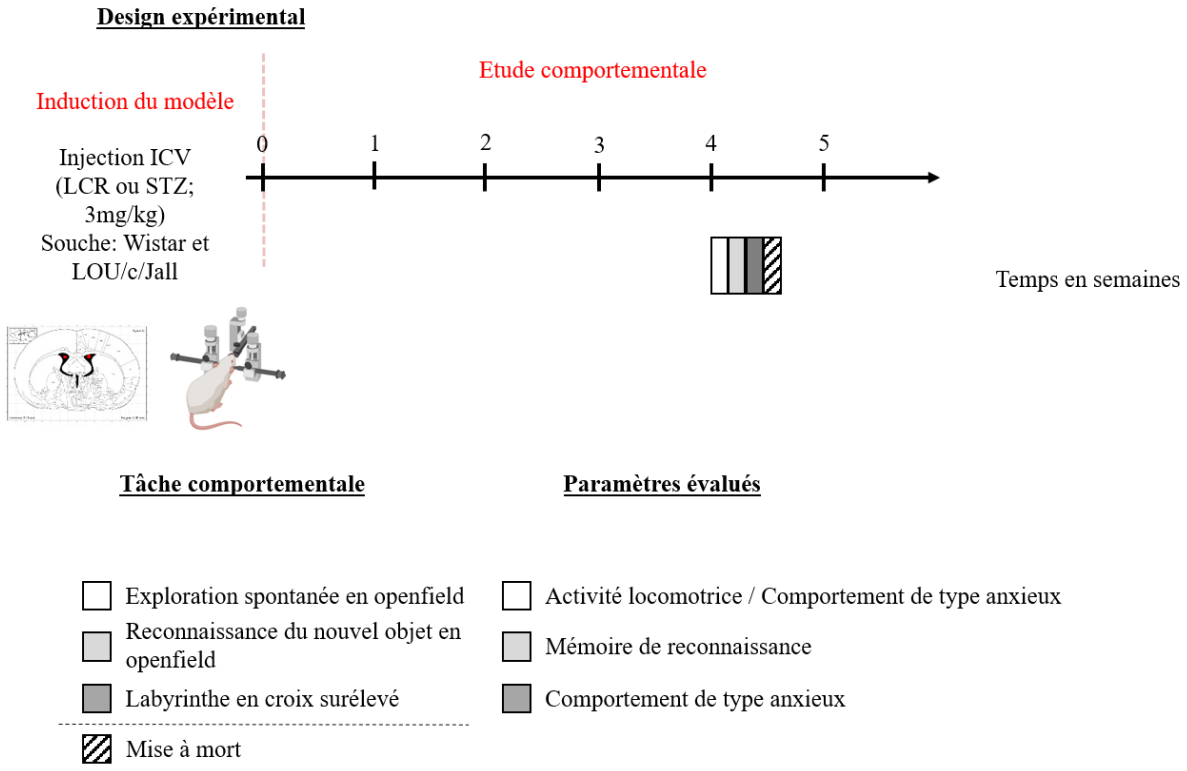


Figure 26 : **Protocole expérimental.** Le modèle d'amyloïdogenèse induit par injection ICV bilatérale de STZ a été réalisé chez le rat WIS (n=19 rats LCR ; n=19 rats STZ) et le rat LOU (n=19 rats LCR ; n=18 rats STZ). Une série de tests comportementaux (évaluant la locomotion, le comportement de type anxieux et la mémoire) suivie d'études cérébrales biochimiques ont été réalisées 4 semaines post-injection de STZ.

LOU/c/jall rat as a model of cognitive resilience in the context of sporadic Alzheimer's disease

Lucas Gephine[1], Sophie Corvaisier[1], Benoît Bernay[2], Thomas Freret[1*] and Marianne Leger[1*]

[1]Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE, CYCERON, CHU Caen, 14000 Caen, France

2Plateforme Proteogen SFR ICORE 4206, UNICAEN, 14000 Caen, France

*Corresponding author: Marianne Leger and Thomas Freret

Address: COMETE UMR-S 1075 INSERM-Unicaen, Université de Caen Normandie, UFR SANTE, Bâtiment GMPc, Campus CYCERON-GANIL, Bd Henri Becquerel, CS 14032 Caen Cedex 5, France

Phone number: +33 2 31 56 68 76

E-mail address: marianne.leger@unicaen.fr and thomas.freret@unicaen.fr

STRUCTURED ABSTRACT

INTRODUCTION

Cognitive resilience (CR) describes the mismatch between brain lesions and cognitive impairment in Alzheimer's disease (AD), yet its biological basis remains unclear. This study aimed to model CR using LOU/c/jall rats, a strain associated with successful aging, in comparison to standard Wistar rats.

METHODS

Both groups received intracerebroventricular injections of streptozotocin (STZ; 3 mg/kg), a compound that induces sporadic AD-like pathology. One month later, cognitive, neuropathological and proteomic assessments were performed.

RESULTS

Our results showed that STZ-injected Wistar (WIS) exhibited greater cognitive deficits than LOU/c/jall (LOU=), despite similar brain alterations, revealing for the first time CR in the LOU strain. Proteomic analysis identified differentially expressed proteins involved in the AD pathway between the two strains, which may be candidates for CR.

DISCUSSION

Understanding the role of these proteins in AD could improve our understanding of the brain mechanisms underlying CR and guide the development of more targeted therapeutic strategies.

BACKGROUND

Cognitive resilience (CR) describes the phenomenon where individuals show no cognitive impairment despite exhibiting the neurobiological signs of Alzheimer's disease (AD), such as amyloid plaques and tau tangles [1]. A growing body of research has confirmed that many people with these pathological hallmarks remain non-demented as they age, which introduces significant inter-individual variability in cognitive outcomes. This variability poses a challenge for developing effective AD treatments [2,3]. However, studying CR in clinical settings is limited due to the need for *post-mortem* tissue and the time-sensitive progression of AD. Consequently, animal models have become invaluable for exploring the mechanisms underlying CR.

Two primary strategies are used to investigate CR in animal models. The first involves environmental interventions such as the enriched environment (EE), which includes increased social interaction, cognitive challenges, novelty and physical activity. Rodents housed in EE show delayed disease progression and preserved cognitive function [4,5]. These effects are associated with increase hippocampal neurogenesis and the balance of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursos, pro-BDNF. While BDNF supports neuronal plasticity and cognitive function [6,7], pro-BDNF has neurotoxic roles [8].

The second approach involves identifying naturally resilient animals within AD models. For instance, Tg2576 mice, a genetic AD model, can be aged to distinguish between resilient and non-resilient subgroups. Resilient Tg2576 mice retain spatial memory performance similar to healthy controls, unlike their non-resilient counterparts who show deficits in tasks like the Morris Water Maze (MWM) [9,10]. These resilient mice exhibit enhanced synaptic protein expression and reduced neuroinflammation, which contribute to preserved hippocampal function. Similarly, 5xFAD mice resilient to memory impairments in contextual fear conditioning task show distinct hippocampal protein expression profiles linked to neuronal excitability and plasticity [11].

Despite these insights, genetic AD models account for only about 1% of human cases and do not capture the complexity of sporadic AD [12]. Moreover, predicting which animals will show resilience in these models requires long aging periods and remains imprecise. One of the most commonly used sporadic models is the intracerebroventricular (ICV) administration of streptozotocin (STZ). One month after STZ administration, hallmarks of AD, including β-amyloid accumulation, phosphorylated tau protein, and neuroinflammation were observed in both the hippocampus and cortical regions [13]. These cerebral changes were associated with significant behavioural impairments. Enhanced anxiety-like behaviour has been observed between 2 and 4 weeks post-injection, as assessed using the elevated plus maze test [14,15].

Furthermore, deficits in recognition memory [16], spatial memory [15,17], as well as working memory performance have been reported using the novel object recognition test (NORT), the MWM, and spontaneous alternation in Y-maze test [15], respectively. Despite its relevance in mimicking AD-like features, this sporadic model has not yet been used to investigate CR.

Interestingly, LOU/c/jall (LOU) rats, which are genetically related to WIS rats, naturally restrict their caloric intake and exhibit traits associated with successful aging. These include lower fat mass, extended lifespan, preserved cognitive abilities, and reduced anxiety [18–20]. Genetic analysis has identified a set of genes in the hippocampus and in the frontal cortex that may be associated with the preservation of the cognitive abilities during aging [21]. These findings led us to hypothesize that the LOU rat may serve as a model of CR in the context of AD[21].

Therefore, the aim of our study was to model the heterogeneity of CR by combining a model of successful aging with a rat model of sporadic AD. Using a behavioural and biochemical approach, we hypothesized that LOU rats would demonstrate CR to the STZ treatment compared to WIS rats. Using proteomic analysis, we sought to identify proteins of interest potentially involved in this CR observed in the LOU strain. This approach may facilitate the elucidation of the neuroprotective mechanisms underlying the CR, thereby informing future therapeutic strategies.

METHODS

Animals

All experiments were performed on 2 months old male WIS rats (n=38 ; "WIS" group; Janvier Labs, France) and age-matched LOU rats (n=37 ; "LOU" group; CURB, Caen, France). The rats were housed in transparent polycarbonate cages manufactured by Tecniplast® (598x380x200cm, 3 rats per cage; containing nesting material and cardboard tube) in a controlled environment (22 ± 2°C, 55 ± 10% humidity) under a normal 12:12h light/dark cycle (light on at 7:30 AM). Food and water were available *ad libitum*. All the experiments were carried out in accordance with the national and European regulations concerning animal experimentation (EU directive N°2010/63; project authorisation number APAFIS#38885).

Experimental design

Upon their arrival, the rats were first acclimated to the animal facilities for one week and handled on a daily basis before undergoing sporadic AD model surgery. WIS and LOU rats were randomly assigned to either the STZ group or the artificial cerebrospinal fluid (aCSF)

group (**Figure 1**). Behavioural study and brain collection was performed 1 month after surgery (n=19 WIS-aCSF; n=19 WIS-STZ; n=19 LOU-aCSF; n=18 LOU-STZ).

Surgery

The surgical procedure was conducted under deep analgesia (buprenorphine; 0.025mg/kg; subcutaneous route; 30min prior to surgery) and anaesthesia (induction: 5% isoflurane for induction and 2.5% isoflurane for maintenance in a 30% O_2, 70% N_2O mixture) in a stereotaxic frame (World Precision Instruments®). The rat was placed on a heating pad (rectal temperature was maintained at 37°C; TemSega®) and its ears and eyes were protected with anesthetic cream (lidocaine/prilocaine 5%, Zentiva®) and moisturizing gel (Lacryvisc®), respectively. The incision site was first shaved and disinfected (Betadine skin 10%). A longitudinal incision was then made to expose the skull. Once the bregma was identified, 0.5mm diameter cranial perforations were made bilaterally using a high-speed drill (Phymep®) to target the lateral ventricles (AP=-0.8 mm, DV=-3.6mm dorsoventrally, ML=+/-1.5mm from the bregma)[22]. The solutions (aCSF or STZ 3mg/kg[13]), were loaded into a cannula connected to a Hamilton syringe (VWR International®; 25µL). The solutions were injected at a perfusion rate of 1µL/min (5µl per ventricle). The cannulas were maintained 2min in position after the end of the injections and were then slowly removed to prevent any reflux of the solutions. The rats were subsequently sutured with Vicryl 4.0 sutures (Ethicon®) and placed in an individual cage under heated light until they awoke, at which point they were returned to their original housing cage. A second injection of analgesic (buprenorphine, 0.025mg/kg subcutaneous route) was administrated 6h after the surgical procedure.

Behavioural experiments

Openfield test

The spontaneous exploration and anxiety-like behaviour of animals were assessed in an OF apparatus (100×100×60cm) made of wood and painted black. Each rat was placed in the OF and allowed to explore freely for 5min. Using Noldus Ethovision XT 17® software, the area was virtually delimited into a central zone (70×70cm) and a peripheral zone. The total distance covered in the device, as well as the times and distances covered in the central and peripheral zones, were collected. Animals spending more time in the central zone of the open field were considered less anxious.

Novel object recognition test (NORT)

The recognition memory of animals was evaluated in the same OF arena previously described. On day 1, each rat was first familiarized to the OF for 10min (2 sessions/day – the first session was used to assess spontaneous exploration and anxiety-like behaviour). On day 2, each rat was exposed to two distinct 10min sessions, with a 6h inter-session interval during which the rat returned to its home cage. During the sample session, each rat was allowed to freely explore 2 identical objects placed 55cm apart, in close proximity to the corners. During the test session, the rat was allowed to freely explore a copy of one of the previous objects (the familiar object) and a new object (the novel object). The position of the objects (left or right) and their nature (coke can or milk bottle) were randomized. Between each session, the objects and apparatus were carefully cleaned with 70° ethanol to remove olfactory cues.

The time spent to explore each object (*i.e.* defined by active sniffing of the object at a distance below 2cm) during each session was manually measured. The exploration time of the novel object was then expressed as a percentage:

$$\text{Novel object exploration (\%)} = \frac{\text{Time to explore the novel object (s)}}{\text{Time to explore both objects (s)}} \times 100$$

A percentage of exploration of the novel object significantly higher than 50% (theoretical value linked to chance) was interpreted as reflecting intact recognition memory performance.

Spontaneous alternation test

The spatial working memory was assessed as described before[21], in a three-arm maze (50x15x32cm each; 60lux) made of wood and painted in black. Each rat was placed in the starting arm, with the head facing the wall, and was allowed to freely explore the maze during 8min. The number of alternations and the order of arm entries were collected and used to determine the percentage of alternation:

$$\text{Alternations (\%)} = \frac{\text{Number of alternations}}{\text{Number of possible alternations}} \times 100$$

A percentage of alternation that was significantly higher than 50% (theoretical value related to chance) was interpreted as reflecting intact working memory performance.

Ex-vivo analysis

Tissue collection and sample preparation

Following the administration of an anaesthetic overdose (isoflurane 5% in O_2, 70% N_2O mixture), the rats were dislocated and decapitated. The brain was extracted and the cortex and

hippocampus were isolated. The tissues were frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C until biochemical analysis. The hippocampus and cortex were homogenized with a 20mM Tris-HCL lysis buffer (pH=7.5) containing 150mM NaCl and a cocktail of protease and phosphatase inhibitors (cOmplete Mini and PhosSTOP, respectively; Roche®). Following a 30min incubation period at 4°C, the samples were centrifuged (4°C, 10 000 RPM, 20min) to separate the supernatant, which was then stored at -80°C until analysis.

Biochemical analysis

The concentration of amyloid ($A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$) was quantified using the MSD V-plex (K15199E) Aβ peptide panel kit (Meso Scale Diagnostic). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) concentration was determined using HTRF BDNF kit (PerkinElmer, 62BDNFPEG). The results were normalized to the total protein amount. All ELISAs were conducted with the instructions provided by the manufacturer.

Proteomic analysis

Five µg of each protein extract were prepared using a modified Gel-aided sample preparation protocol[23]. Samples were digested with trypsin/Lys-C overnight at 37°C. For nano-liquid chromatography fragmentation, protein or peptide samples were first desalted and concentrated onto a µC18 Omix (Agilent) before analysis.

The chromatography step was performed on a NanoElute (Bruker Daltonics) ultra-high-pressure nano flow chromatography system. Approximatively 100ng of each peptide sample were concentrated onto a C18 pepmap 100 (5mm x 300µm i.d.) precolumn (Thermo Scientific) and separated at 50°C onto a reversed phase Reprosil column (25cm x 75µm i.d.) packed with 1.6µm C18 coated porous silica beads (Ionopticks). Mobile phases consisted of 0.1% formic acid, 99.9% water (v/v) (A) and 0.1% formic acid in 99.9% acetonitrileacetr (v/v) (B). The nanoflow rate was set at 250nl/min, and the gradient profile was as follows: from 2 to 30% B within 70min, followed by an increase to 37% B within 5min and further to 85% within 5min and reequilibration.

Mass spectrometry experiments were carried out on a trapped ion mobility spectrometry-time of flight pro mass spectrometer (Bruker Daltonics) with a modified nano electrospray ion source (CaptiveSpray, Bruker Daltonics). A 1400 spray voltage with a capillary temperature of 180°C was typically employed for ionizing. MS spectra were acquired in the positive mode in the mass range from 100 to 1700m/z and 0.60 to 1.60 1/k0 window. In the experiments described here, the mass spectrometer was operated in parallel accumulation serial fragmentation with data

independent acquisition mode with exclusion of single charged peptides. The data independent acquisition scheme consisted of 16 variable windows ranging from 300 to 1300m/z.

Protein identification

Database searching and label free quantification (using XIC) was performed using a data-independent acquisition by neural networks (version 1.8.2)[24]. An updated *Rattus rattus* database was used for library-free search / library generation. For retention time prediction and extraction mass accuracy, we used the default parameter 0.0, which means data-independent acquisition by neural networks performed automatic mass and retention time correction. Top six fragments (ranked by their library intensities) were used for peptide identification and quantification. The false discovery rate was set to 1% at the peptide precursor level. The variable modifications allowed were as follows: Nterm-acetylation and Oxidation. In addition, C-Propionoamide was set as fix modification. "Trypsin/P" was selected. Data were filtering according to a false discovery rate of 1%. Cross-run normalisation was performed using retention time-dependent.

Identification of differentially expressed proteins

To quantify the relative levels of protein abundance between different groups, data from data-independent acquisition by neural networks were then analysed using a package for differential enrichment analysis of proteomics from R. Briefly, proteins that are identified in 2 out of 3 replicates of at least one condition were filtered, missing data were imputed from PERSEUS using normal distribution and differential enrichment analysis was based on linear models and empirical Bayes statistic.

Statistical analysis

Statistical analysis and graphical representations were performed using RStudio® and GraphPad Prism®, respectively. Prior to analysis, the homogeneity of variances (Levene's test) and normality of the data (Shapiro-Wilk test) were first assessed. When these two assumptions were met, data were analysed using parametric statistical tests of analysis of variance (ANOVA, with the strain and treatment as main factors) and represented as mean ± standard error of the mean (SEM). Otherwise, non-parametric equivalent statistical tests were employed (Mann-Whitney tests and two-way non-parametric statistics tests for independent data (R package "permuco" and "Rfit") followed by Holm test for multiples comparisons) and the data were represented as median ± quartiles. Finally, comparisons with the chance level (50%) were analysed using univariate t-tests or Wilcoxon signed rank tests. For proteomic statistical

analyses, a 1.2-fold increase in relative abundance and a 0.05 p-value were used to determine enriched proteins.

RESULTS

LOU rats showed reduced anxiety like behaviour compared to WIS rats independently of treatment

The NORT and Y-Maze paradigms rely on exploratory activity, which is influenced by the locomotor activity of each animal. To see whether the treatment could influence this locomotor activity, we evaluated the total distance moved in the arena of the openfield (OF) in STZ and artificial cerebrospinal fluid (aCSF)-injected control rats. The total distance moved in the arena of the OF did not differ between groups (**Figure 2.A**). However, LOU rats spent more time in the centre of the OF than WIS rats (2-way nonparametric statistics for independent data: strain effect, $F=7.24$, $p<0.01$, **Figure 2.B**), suggesting a reduced anxiety-like behaviour.

LOU rats showed preserved working and recognition memory performances compared to WIS rats after STZ treatment

In the Y-maze, LOU rats showed a higher percentage of spontaneous alternation than WIS rats (2-way nonparametric statistics for independent data: strain effect, $F=9.58$, $p<0.01$). In addition, STZ injection induced a decrease in the percentage of alternations in both strains compared to aCSF groups (2-way nonparametric statistics for independent data: treatment effect, $F=26.89$, $p<0.001$). Compared to the theoretical value of 50% of performance, STZ induced a significant deficit in alternation percentage in the WIS strain but not in the LOU strain (Wilcoxon signed rank test: $p<0.001$ for WIS-aCSF, LOU-aCSF, and LOU-STZ groups, compared to 50%, **Figure 2.C**).

During the NORT test session, the percentage of time spent to explore the novel object was higher in LOU rats than in WIS rats (2-way nonparametric statistics for independent data: strain effect, $F=4.16$, $p<0.05$). STZ injection induced an overall decrease in the exploration of the novel object (treatment effect, $F=16.55$, $p<0.001$). Compared to the theoretical value of 50% of exploration, all groups showed a significant preference for the novel object (Wilcoxon signed rank test: $p<0.001$ for WIS-aCSF and LOU-aCSF groups, $p<0.01$ for LOU-STZ group, compared to 50%, **Figure 2.D**), except the WIS-STZ group, which showed a recognition memory deficit.

LOU rats showed similar $A\beta_{42}$ and BDNF levels to WIS rats after STZ treatment

Injection of STZ induced an increase in $A\beta_{42}$ production (observed in hippocampus and cortex, 2-way nonparametric statistics for independent data: treatment effect, $F=9.53$, $p<0.01$, and $F=4.91$, $p<0.05$, respectively; **Figure 2.E and F**) and BDNF concentration (2-way ANOVA: treatment effect, $F_{(1,35)}=4.28$, $p<0.05$, and $F_{(1,35)}=8.01$, $p<0.01$, respectively; **Figure 2.G and H**) in both strains. No strain effect was observed.

Proteomic analysis

A proteomic analysis was conducted on hippocampal and cortical samples to examine protein regulation in STZ-injected compared to aCSF-injected rats in each strain. In WIS rats, 8281 protein groups were identified and quantified in the cortex, with 459 (5.5%) showing significant up- or down-regulation. In the hippocampus, 7853 protein groups were identified and quantified, with 375 proteins (4.8%) showing significant changes in regulation. Similarly, in LOU rats, 8294 protein groups were identified and quantified in the cortex, with 398 (4.8%) exhibiting significant up- or down-regulation. In the hippocampus, 898 protein groups (11.8%) were significantly up- or down-regulated among the 7598 protein groups identified and quantified. All the proteins identified and quantified can be find in the *Supplementary data*.

In the cortex, 13 proteins common to both strains were identified as being differentially regulated after STZ injection. Notably, 8 of these 13 proteins were oppositely regulated between the two strains. Specifically, Hbb, Ufsp2, Odr4, Pycr2, Scpep1 and Ptp4a1 were up-regulated in the WIS strain, while Cyp4x1 and Slc2a6 were down-regulated in the WIS strain (**Figure 3.A** and **3.B**).

In the hippocampus, 49 proteins common to both strains were found to be differentially regulated after STZ injection. Among these, 26 were oppositely regulated between the two strains. Map1a, Gabra3, Fxyd6, Ift22, Ufsp2, Tmem35a, Coq4, Gca, Usp11, Inpp5k, Coro2a, Psd3, Dnajc16 and Tars3 were up-regulated in the WIS strain, while Rpl39, Dhodh, Sirt2, Map7, Opalin, Gprc5b, Jpt2, Bcar1, Actr10, Nudt12, Ina and Pyurf were down-regulated in the WIS strain (**Figure 3.C** and **3.D**).

To investigate which of these differentially regulated proteins might be involved in the mechanisms underlying CR, we carried out a literature search specifically on the 34 proteins that were differentially regulated after STZ injection. Interestingly, 3 cortical and 10 hippocampal proteins (**Table 1 and 2**, respectively) have already been studied in the context of AD pathology.

DISCUSSION

By combining for the first time a model of sporadic AD with a rat model of successful aging, we demonstrated that the LOU strain exhibited CR to AD pathology. Indeed, we showed that the LOU strain maintained cognitive performance after ICV injection of STZ compared to WIS, in the presence of similar brain amyloidogenesis.

Locomotor activity and anxiety-like behavior were unaffected by STZ injection in both strains, consistent with the prior findings using the openfield test [15,25]. Although increased anxiety has been reported using the elevated plus maze [15], it was not observed here. LOU rats exhibited lower anxiety levels than WIS rats regardless of treatment, aligning with their known phenotype [20]. These behavioral differences did not impact memory assessments.

We observed significantly elevated beta-amyloid peptide concentrations in the hippocampus and cortex of WIS-treated animals, which is consistent with the literature on this model [26,27]. Interestingly, STZ treatment induced a similar increase in brain beta-amyloid peptide concentrations in LOU rats, supporting our CR hypothesis in this strain.

In order to identify resilient subjects, the majority of studies mainly use two behavioural tests which are the MWM and the contextual fear conditioning [9–11,28]. Unfortunately, the MWM protocol we used did not allow us to identify resilient animals among those treated with STZ, even if the STZ is known to induce spatial memory impairments in this task [14,29,30] (*data not shown*). Moreover, our research has shown that STZ model was not referenced to induce deficits in the contextual fear conditioning [16,31,32]. Consequently, we chose to use two other less aversive experimental protocols in which STZ injection was known to induce deficits. Spatial working memory and recognition memory were assessed through the measurement of spontaneous alternation (Y-Maze) and the spontaneous objects exploration (NORT), respectively. For both tasks, our results indicated that the aCSF groups exhibited intact memory performance, as their percentage of alternation and novel object discrimination were significantly higher than the chance level [21,33]. As anticipated in this AD model [13,15], STZ treatment reduced both working and recognition memory performances in both strains. Nevertheless, the percentage of alternation in the LOU-STZ group remained above the chance level, suggesting some preservation of memory, compared to WIS rats. Taken together, our results from the Y-maze and the NORT suggest that LOU rats displayed better memory preservation than WIS rats following STZ treatment.

Our results therefore showed that cognitive performances were maintained in LOU-treated rat in the presence of neuropathological hallmarks similar to those found in the WIS-treated rat

confirming our initial hypothesis that the LOU strain could be a CR strain in the context of AD induced by STZ.

One hypothesis to explain the CR involves hippocampal and cortical BDNF levels, a neurotrophin essential for synaptic plasticity, immune regulation, and memory [34,35]. LOU rats show higher BDNF levels than WIS rats, possibly contributing to their successful aging profile [36]. WIS rats, by contrast, develop more neurotoxic pro-BDNF during aging [8]. Contrary to prior reports of reduced BDNF in STZ-treated WIS rats [30], our study found increased BDNF levels, possibly due to different STZ dosing. Clinical and animal studies also report elevated BDNF in early Alzheimer's disease, suggesting compensatory neurotrophic responses during neurodegeneration [37,38]. These findings support a complex and context-dependent role for BDNF in AD models. Unfortunately, we are not aware of any studies evaluating BDNF concentrations in STZ-injected rats under conditions strictly similar to our own.

In order to explore more hypothesis that could explain this CR observed in LOU rats, we then carried out a proteomic study to identify the different proteins potentially involved. We decided to focus our study on the proteins differentially regulated between the both strains and that have been linked to AD. Proteomic analysis revealed many mains findings. First, there were almost 4 times more differentially regulated proteins between the both strains in the hippocampal region (49 proteins) than in the cortical region (13 proteins). In addition, STZ injection mainly down regulated proteins in both strains. Indeed, the percentages of down-regulated proteins were around 50% and 56% in the cortex of WIS and LOU and around 64% and 71% in the hippocampus of the both strains respectively. Finally, LOU rats exhibited proteins that were differentially regulated compared to WIS rats, suggesting potential candidates underlying the observed CR in this strain.Among the proteins listed, Ufsp2 protein was the only one to be differentially regulated between the both strains and the both structures (hippocampus and cerebral cortex) of STZ-treated animals. Ufsp2 protein, also known as UFM1-specific peptidase 2, is a cysteine protease involved in the UFMylation pathway. This pathway is crucial for various cellular processes including DNA damage response [39], immune response [40] or brain development [40,41]. It has recently been shown that the concentration of soluble Ufsp2 specifically decreases in the temporal cortex of AD patients, while the concentration of insoluble Ufsp2 increases in temporal and frontal cortices [42].

Interestingly, our proteomic results, based mainly on the analysis of soluble forms, indicate an up-regulation of the Ufsp2 protein in the cortex and hippocampus of STZ-injected WIS rats, whereas a down-regulation was observed in STZ-injected LOU rats. Considering that some have shown ufsp2 KO neurons to be less sensitive to DNA damage in the context of AD [42], the

down-regulation of ufsp2 in STZ-injected LOU may therefore reflect a protective factor against AD-like pathology.

Another protein of interest was the Usp11 protein. Located on the X chromosome, this protease involved in cell cycle regulation specifically cleaves ubiquitin, regulating the ubiquitination of associated proteins. Among these proteins, Usp11 is involved in the ubiquitination of Tau protein, inhibiting its degradation and exacerbating its accumulation in the formation of neurofibrillary tangles in the context of AD [43]. Inhibition of Usp11 activity, whether genetic [44] or drug-induced [43], led to a decrease in pTau, $A\beta_{42}$ burden and an increase in synaptic plasticity and spatial memory in transgenic mouse models of AD, particularly in females. To our knowledge, Usp11 protein expression has never been studied in WIS strain, particularly in the context of AD. Our results, demonstrating an up-regulation in WIS-STZ rats, are in line with the literature showing an improvement of cognitive performances in AD models in which Usp11 protein has been inhibited. Interestingly, our results indicated a down-regulation of Usp11 protein in the hippocampus of STZ-injected LOU rats. Once again, these results are consistent with the maintenance of cognitive performance observed in STZ-injected LOU rats and suggest that this protein may be involved in the CR observed in this strain. With regard to TAU pathology, studies of STZ are more contradictory, as some have shown an increase in TAU genes expression in hippocampus of WIS-treated rats [45] and other strains of rats [17,46], while others have shown a decrease [16] or no modification of the expression of TAU and p-TAU in hippocampus and cortex [47]. The results of our proteomic analysis showed no variation in the regulation of the neurofibrillary tangle protein in our different groups (*data not shown*).

In addition to the proteins mentioned above, the proteomic study showed a differential regulation of proteins involved in microtubule stability, such as the Map1a protein, which was down-regulated in WIS hippocampus and up-regulated in LOU hippocampus. Similarly, proteins involved in the stability of ribosomal and mitochondrial complexes showed opposite regulation between WIS and LOU strains, with Rpl39 and Dhodh being down-regulated, while Coq4 was up-regulated in WIS hippocampus. It is now clearly established that microtubule degradation occurs in the context of AD, and is partly mediated by Tau pathology [48]. Other studies have highlighted the role of amyloid pathology in the degradation of the Map1a protein, which is thought to be an early event leading to synaptic dysfunction [49,50]. In the same way, the dysregulation of both the ribosome and the mitochondrial complexes have been characterized in the context of STZ-injected WIS [51]. The overall down-regulation of these proteins in WIS rats following STZ treatment may thus underlie the memory deficits observed.

Taken together, the diffential protein expression observed between WIS and LOU rats reinforces the interest in pursuing our effort to determine wheter these proteins are involved in the CR reported in the LOU strain. In addition to focusing on proteins specifically associated with AD pathology, we have identified other pathways of interest, characterised by differently expressed proteins. This opens up new prospects for the characterisation of proteins involved in CR to AD.

To our knowledge, this is the first study to demonstrate that LOU rat could be considered as a CR strain in the context of sporadic AD induced by STZ injection AD by the preservation of cognitive performance under conditions of amyloidogenic challenge. The contribution of the proteomic study enabled us to identify various proteins of interest, differentially regulated in the STZ-injected LOU strain compared to the STZ-injected WIS strain, and likely to be involved in CR in the LOU strain.

REFERENCES

1. Negash S, Xie S, Davatzikos C, et al. Cognitive and functional resilience despite molecular evidence of Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Dement*. 2013;9(3):e89-95. doi:10.1016/j.jalz.2012.01.009

2. Perneczky R, Kempermann G, Korczyn AD, et al. Translational research on reserve against neurodegenerative disease: consensus report of the International Conference on Cognitive Reserve in the Dementias and the Alzheimer's Association Reserve, Resilience and Protective Factors Professional Interest Area working groups. *BMC Med*. 2019;17(1):47. doi:10.1186/s12916-019-1283-z

3. Stern Y, Albert M, Barnes CA, Cabeza R, Pascual-Leone A, Rapp PR. A framework for concepts of reserve and resilience in aging. *Neurobiol Aging*. 2023;124:100-103. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.015

4. Lazarov O, Robinson J, Tang YP, et al. Environmental Enrichment Reduces Aβ Levels and Amyloid Deposition in Transgenic Mice. *Cell*. 2005;120(5):701-713. doi:10.1016/j.cell.2005.01.015

5. Verret L, Krezymon A, Halley H, et al. Transient enriched housing before amyloidosis onset sustains cognitive improvement in Tg2576 mice. *Neurobiology of Aging*. 2013;34(1):211-225. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.013

6. de Pins B, Cifuentes-Díaz C, Farah AT, et al. Conditional BDNF Delivery from Astrocytes Rescues Memory Deficits, Spine Density, and Synaptic Properties in the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer Disease. *J Neurosci*. 2019;39(13):2441-2458. doi:10.1523/JNEUROSCI.2121-18.2019

7. Hsiao YH, Hung HC, Chen SH, Gean PW. Social interaction rescues memory deficit in an animal model of Alzheimer's disease by increasing BDNF-dependent hippocampal neurogenesis. *J Neurosci*. 2014;34(49):16207-16219. doi:10.1523/JNEUROSCI.0747-14.2014

8. Fleitas C, Piñol-Ripoll G, Marfull P, et al. proBDNF is modified by advanced glycation end products in Alzheimer's disease and causes neuronal apoptosis by inducing p75 neurotrophin receptor processing. *Mol Brain*. 2018;11(1):68. doi:10.1186/s13041-018-0411-6

9. Pérez-González M, Mendioroz M, Badesso S, et al. PLA2G4E, a candidate gene for resilience in Alzheimer´s disease and a new target for dementia treatment. *Prog Neurobiol*. 2020;191:101818. doi:10.1016/j.pneurobio.2020.101818

10. Pérez-González M, Badesso S, Lorenzo E, et al. Identifying the Main Functional Pathways Associated with Cognitive Resilience to Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9120. doi:10.3390/ijms22179120

11. Neuner SM, Wilmott LA, Hoffmann BR, Mozhui K, Kaczorowski CC. Hippocampal proteomics defines pathways associated with memory decline and resilience in normal aging and Alzheimer's disease mouse models. *Behav Brain Res*. 2017;322(Pt B):288-298. doi:10.1016/j.bbr.2016.06.002

12. Xu QQ, Yang W, Zhong M, Lin ZX, Gray NE, Xian YF. Animal models of Alzheimer's disease: preclinical insights and challenges. *Acta Materia Medica*. 2023;2:192-215. doi:10.15212/AMM-2023-0001

13. Moreira-Silva D, Vizin RCL, Martins TMS, Ferreira TL, Almeida MC, Carrettiero DC. Intracerebral Injection of Streptozotocin to Model Alzheimer Disease in Rats. *Bio Protoc*. 2019;9(20):e3397. doi:10.21769/BioProtoc.3397

14. Mehla J, Pahuja M, Gupta YK. Streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease: selection of appropriate dose. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(1):17-21. doi:10.3233/JAD-2012-120958

15. Amani M, Zolghadrnasab M, Salari AA. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiol Behav*. 2019;202:52-61. doi:10.1016/j.physbeh.2019.01.005

16. Moreira-Silva D, Carrettiero DC, Oliveira ASA, et al. Anandamide Effects in a Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease-Like Sporadic Dementia in Rats. *Front Neurosci*. 2018;12:653. doi:10.3389/fnins.2018.00653

17. Tiwari V, Mishra A, Singh S, et al. Protriptyline improves spatial memory and reduces oxidative damage by regulating NFκB-BDNF/CREB signaling axis in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease. *Brain Research*. 2021;1754:147261. doi:10.1016/j.brainres.2020.147261

18. Alliot J, Boghossian S, Jourdan D, et al. The LOU/c/jall Rat as an Animal Model of Healthy Aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(8):B312-B320. doi:10.1093/gerona/57.8.B312

19. Kollen et al. Preserved memory capacities in aged Lou/C/Jall rats. *Neurobiology of Aging*. 2010;31(1):129-142. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.010

20. Ménard C, Quirion R, Bouchard S, Ferland G, Gaudreau P. Glutamatergic signaling and low prodynorphin expression are associated with intact memory and reduced anxiety in rat models of healthy aging. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:81. doi:10.3389/fnagi.2014.00081

21. Paban et al. Genomic transcriptional profiling in LOU/C/Jall rats identifies genes for successful aging. Brain structure & function. doi:10.1007/s00429-012-0472-8

22. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition*. Elsevier; 2006.

23. Fischer R, Kessler BM. Gel-aided sample preparation (GASP)—A simplified method for gel-assisted proteomic sample generation from protein extracts and intact cells. *Proteomics*. 2015;15(7):1224-1229. doi:10.1002/pmic.201400436

24. Demichev V, Messner CB, Vernardis SI, Lilley KS, Ralser M. DIA-NN: neural networks and interference correction enable deep proteome coverage in high throughput. *Nat Methods*. 2020;17(1):41-44. doi:10.1038/s41592-019-0638-x

25. Andrade MK, Souza LC, Azevedo EM, et al. Melatonin reduces β-amyloid accumulation and improves short-term memory in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease model. *IBRO Neuroscience Reports*. 2023;14:264-272. doi:10.1016/j.ibneur.2023.01.005

26. Salkovic-Petrisic M, Osmanovic-Barilar J, Brückner MK, Hoyer S, Arendt T, Riederer P. Cerebral amyloid angiopathy in streptozotocin rat model of sporadic Alzheimer's disease: a long-term follow up study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011;118(5):765-772. doi:10.1007/s00702-011-0651-4

27. Choi DH, Kwon IS, Koo JH, et al. The effect of treadmill exercise on inflammatory responses in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014;18(2):225-233. doi:10.5717/jenb.2014.18.2.225

28. Aguado C, Badesso S, Martínez-Hernández J, et al. Resilience to structural and molecular changes in excitatory synapses in the hippocampus contributes to cognitive function recovery in Tg2576 mice. *Neural Regen Res*. 2024;19(9):2068-2074. doi:10.4103/1673-5374.390963

29. Bavarsad K, Hadjzadeh MAR, Hosseini M, et al. Effects of levothyroxine on learning and memory deficits in a rat model of Alzheimer's disease: the role of BDNF and oxidative stress. *Drug Chem Toxicol*. 2020;43(1):57-63. doi:10.1080/01480545.2018.1481085

30. Bokare AM, Bhonde M, Goel R, Nayak Y. 5-HT6 receptor agonist and antagonist modulates ICV-STZ-induced memory impairment in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(5):1557-1570. doi:10.1007/s00213-018-4866-z

31. Qi CC, Chen XX, Gao XR, Xu JX, Liu S, Ge JF. Impaired Learning and Memory Ability Induced by a Bilaterally Hippocampal Injection of Streptozotocin in Mice: Involved With the Adaptive Changes of Synaptic Plasticity. *Front Aging Neurosci*. 2021;13. doi:10.3389/fnagi.2021.633495

32. Wei YD, Chen X xing, Yang LJ, et al. Resveratrol ameliorates learning and memory impairments induced by bilateral hippocampal injection of streptozotocin in mice. *Neurochemistry International*. 2022;159:105385. doi:10.1016/j.neuint.2022.105385

33. Grayson B, Leger M, Piercy C, Adamson L, Harte M, Neill JC. Assessment of disease-related cognitive impairments using the novel object recognition (NOR) task in rodents. *Behav Brain Res*. 2015;285:176-193. doi:10.1016/j.bbr.2014.10.025

34. Mu JS, Li WP, Yao ZB, Zhou XF. Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Res*. 1999;835(2):259-265. doi:10.1016/s0006-8993(99)01592-9

35. Neumann H, Misgeld T, Matsumuro K, Wekerle H. Neurotrophins inhibit major histocompatibility class II inducibility of microglia: involvement of the p75 neurotrophin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(10):5779-5784. doi:10.1073/pnas.95.10.5779

36. Silhol M, Arancibia S, Perrin D, Maurice T, Alliot J, Tapia-Arancibia L. Effect of aging on brain-derived neurotrophic factor, proBDNF, and their receptors in the hippocampus of Lou/C rats. *Rejuvenation Res*. 2008;11(6):1031-1040. doi:10.1089/rej.2008.0791

37. Burbach GJ, Hellweg R, Haas CA, et al. Induction of brain-derived neurotrophic factor in plaque-associated glial cells of aged APP23 transgenic mice. *J Neurosci*. 2004;24(10):2421-2430. doi:10.1523/JNEUROSCI.5599-03.2004

38. Laske C, Stransky E, Leyhe T, et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006;113(9):1217-1224. doi:10.1007/s00702-005-0397-y

39. Qin B, Yu J, Nowsheen S, et al. UFL1 promotes histone H4 ufmylation and ATM activation. *Nat Commun*. 2019;10(1):1242. doi:10.1038/s41467-019-09175-0

40. Zhou X, Mahdizadeh SJ, Le Gallo M, Eriksson LA, Chevet E, Lafont E. UFMylation: a ubiquitin-like modification. *Trends Biochem Sci*. 2024;49(1):52-67. doi:10.1016/j.tibs.2023.10.004

41. Wang X, Xu X, Wang Z. The Post-Translational Role of UFMylation in Physiology and Disease. *Cells*. 2023;12(21):2543. doi:10.3390/cells12212543

42. Yan T, Heckman MG, Craver EC, et al. The UFMylation pathway is impaired in Alzheimer's disease. *bioRxiv*. Published online May 26, 2024:2024.05.24.595755. doi:10.1101/2024.05.24.595755

43. Guo Y, Cai C, Zhang B, et al. Targeting USP11 regulation by a novel lithium-organic coordination compound improves neuropathologies and cognitive functions in Alzheimer transgenic mice. *EMBO Molecular Medicine*. Published online October 11, 2024:1-26. doi:10.1038/s44321-024-00146-7

44. Yan Y, Wang X, Chaput D, et al. X-linked ubiquitin-specific peptidase 11 increases tauopathy vulnerability in women. *Cell*. 2022;185(21):3913-3930.e19. doi:10.1016/j.cell.2022.09.002

45. Rostami F, Javan M, Moghimi A, Haddad-Mashadrizeh A, Fereidoni M. Streptozotocin-induced hippocampal astrogliosis and insulin signaling malfunction as experimental scales for subclinical sporadic Alzheimer model. *Life Sci*. 2017;188:172-185. doi:10.1016/j.lfs.2017.08.025

46. Lu Y, Dong Y, Tucker D, et al. Treadmill Exercise Exerts Neuroprotection and Regulates Microglial Polarization and Oxidative Stress in a Streptozotocin-Induced Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(4):1469-1484. doi:10.3233/JAD-160869

47. Motzko-Soares ACP, Vizin RCL, Martins TMS, et al. Thermoregulatory profile of neurodegeneration-induced dementia of the Alzheimer's type using intracerebroventricular streptozotocin in rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018;224(2):e13084. doi:10.1111/apha.13084

48. Cai B, Shao N, Ye T, et al. Phosphorylation of MAP 1A regulates hyperphosphorylation of Tau in Alzheimer's disease model. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2023;49(5):e12934. doi:10.1111/nan.12934

49. Clemmensen C, Aznar S, Knudsen GM, Klein AB. The Microtubule-Associated Protein 1A (MAP1A) is an Early Molecular Target of Soluble Aβ-Peptide. *Cell Mol Neurobiol*. 2012;32(4):561-566. doi:10.1007/s10571-011-9796-9

50. Fifre A, Sponne I, Koziel V, et al. Microtubule-associated Protein MAP1A, MAP1B, and MAP2 Proteolysis during Soluble Amyloid β-Peptide-induced Neuronal Apoptosis: SYNERGISTIC INVOLVEMENT OF CALPAIN AND CASPASE-3*. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(1):229-240. doi:10.1074/jbc.M507378200

51. da Silva EMG, Fischer JSG, Souza I de LS, et al. Proteomic Analysis of a Rat Streptozotocin Model Shows Dysregulated Biological Pathways Implicated in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2772. doi:10.3390/ijms25052772

ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the joint funding support from the Fondation Vaincre Alzheimer and the BrightFocus® Foundation through its Alzheimer's Disease Research program. We sincerely thank Gerald Née and Stacy Largillière for the technical assistance. Additionally, we wish to thank Antoine Huret for his contribution to characterizing the STZ model during his Master's internship. Illustrations have been created with BioRender.com.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to report.

FUNDING

This project was co-funded by the Fondation Vaincre Alzheimer and the BrightFocus® Foundation through its Alzheimer's Disease Research program. Additional support for this work was provided by the Université de Caen Normandie and Inserm. Lucas Gephine was supported by funding from the Regional Council (Region Normandie, COMUE, France).

CONSENT STATEMENT

No human subject was enrolled in this study.

KEY WORDS

Alzheimer's disease, behavioral study, cognitive resilience, preclinical model, proteomic study, rats, streptozotocin.

FIGURES / TABLES

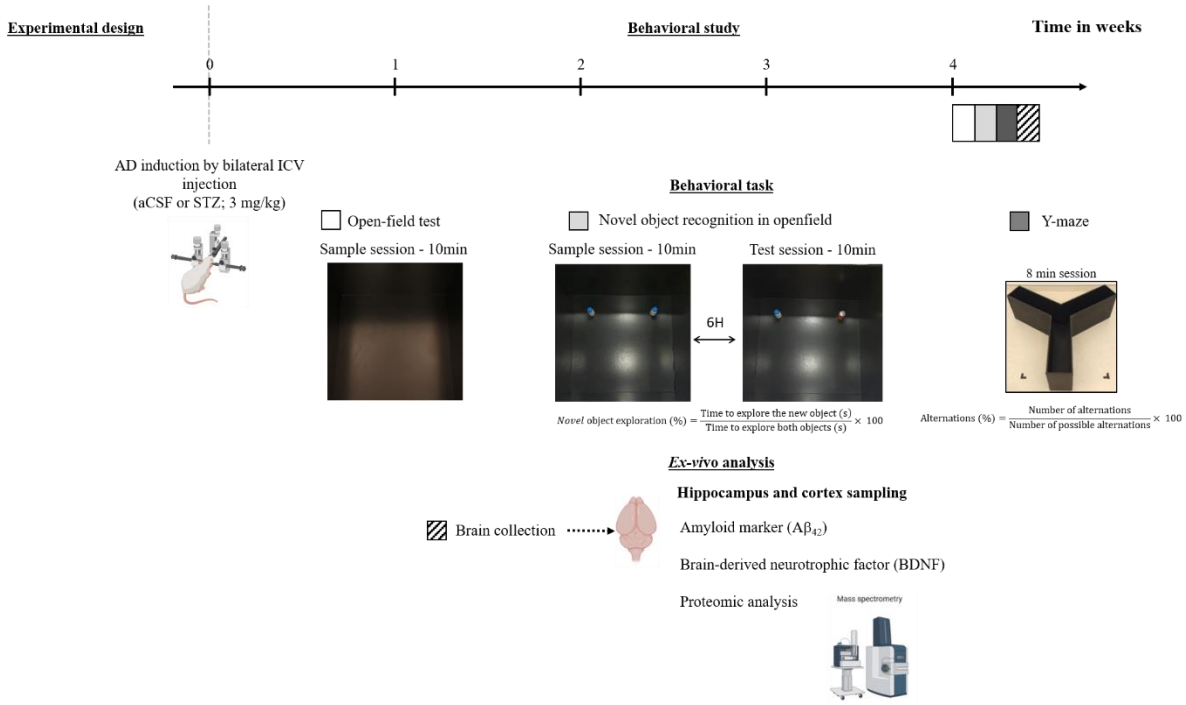


Figure 1: Experimental design. Two-month-old male Wistar (WIS) and LOU/c/jall (LOU) rats were injected with artificial cerebrospinal fluid (aCSF) or 3mg/kg streptozotocin (STZ) into the lateral ventricles of the brain. A behavioural study started 1 month later and was followed by *post-mortem* cerebral analyses. Created with BioRender.com.

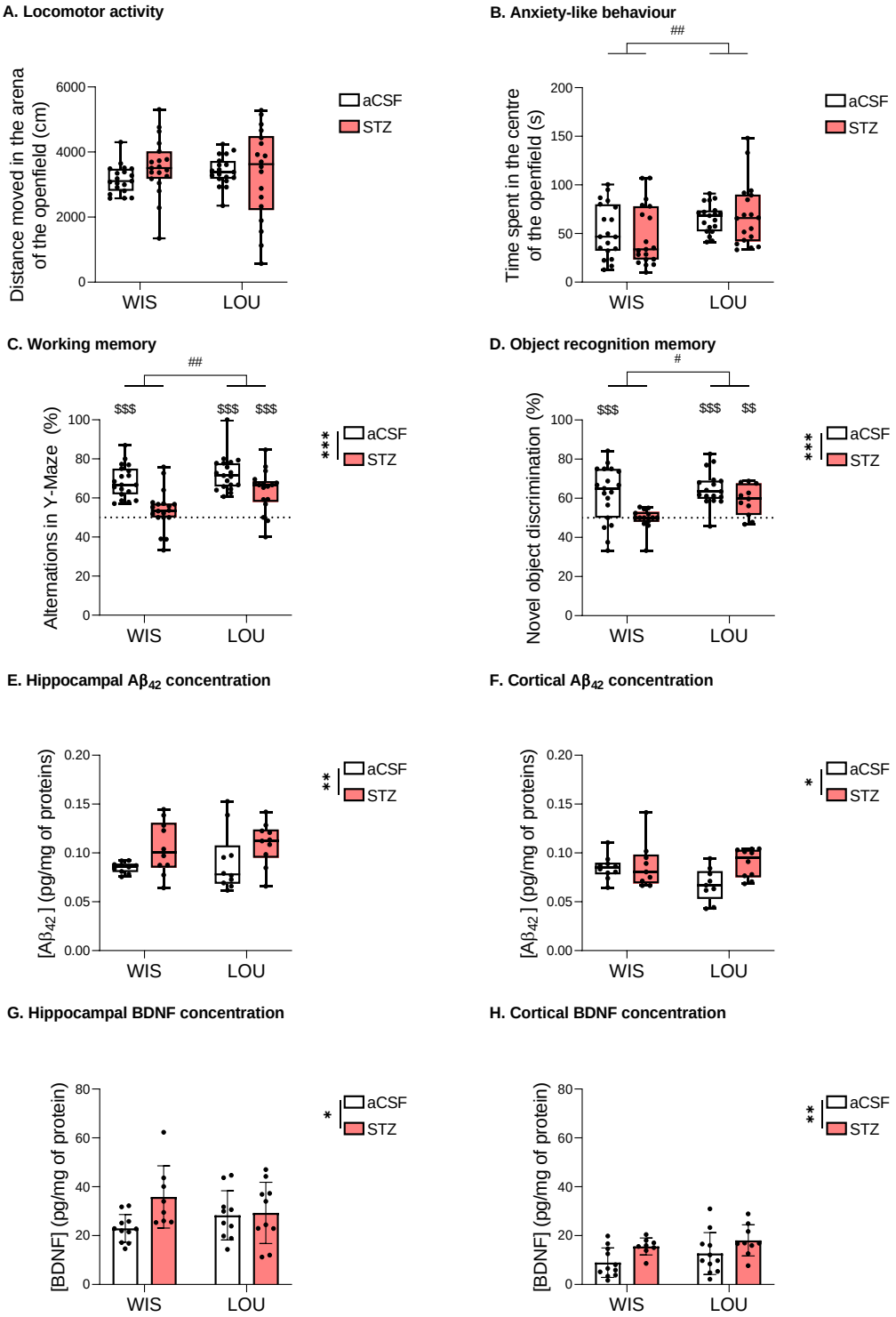


Figure 2: Behavioural and biochemical analysis. A and B. Locomotor activity and anxiety-like behaviour (medians ± quartiles; n=18-19 per group). **C.** Preserved working memory in LOU-STZ group (medians ± quartiles; n=18-19 per group). **D**. Preserved object recognition memory in LOU-STZ group (medians ± quartiles; n=11-19 per group). **E and F**. Hippocampal and cortical amyloidogenesis in STZ groups (medians ± quartiles; n=14-17 per group). **G and H**. Hippocampal and cortical BDNF increase in STZ groups (mean ± SEM; n=8-11 per group).

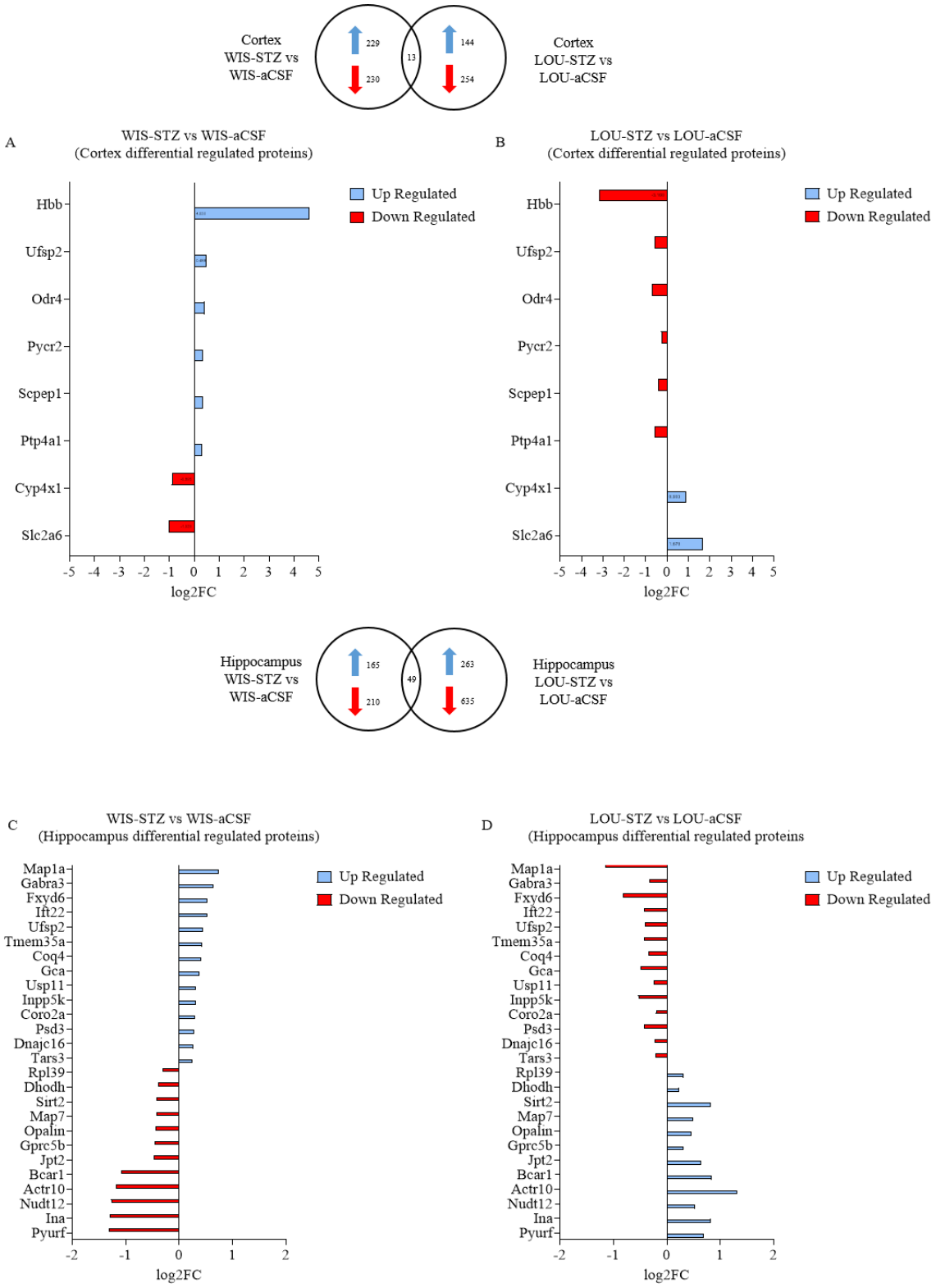


Figure 3: **Protein groups differentially up-and down-regulated in WIS and LOU brain samples after STZ treatment. A and B**. Differentially regulated proteins in the cortex of WIS-STZ and LOU-STZ compared to WIS-aCSF and LOU-aCSF respectively. **C and D**. Differentially regulated proteins in the hippocampus of WIS-STZ and LOU-STZ compared to WIS-aCSF and LOU-aCSF respectively. A positive Log2FC indicates up-regulated proteins (blue) while a negative Log2FC indicates down-regulated proteins (red).

Table 1: Cortical proteins that were oppositely regulated between the two strains and that have been studied in the context of AD in the literature. A positive Log2FC indicates up-regulation while a negative Log2FC indicates down-regulation of the protein. Proteins were classified according to their log2FC values in WIS strain.

Gene name	Protein	WIS Log2FC	WIS p-value	LOU Log2FC	LOU p-value	Links with AD pathology	Method of analysis
Hbb	**Globin a4**	4.630	0.010	-3.160	0.012	Increased levels in AD patients plasma (Ashraf et al., 2020) Decreased labelling in brain neurons of AD patients (Ferrer et al., 2011)	Mass spectrometry (Ashraf et al., 2020) Immunohistochemistry and Drabkin's method (Ferrer et al., 2011)
Ufsp2	**Ufm1-specific protease 2**	0.488	0.046	-0.576	0.006	Decrease in soluble Ufsp2 and increase in insoluble Ufsp2 in frontal and temporal cortex of AD patients (Yan et al., 2024)	MSD ELISA (Yan et al., 2024)
Ptp4a1	**Protein tyrosine phosphatase type IV A1**	0.318	0.040	-0.563	0.040	Elevated serum antibody responses to AD patients, potential biomarker (Wang et al., 2023)	Antibody microarray (Wang et al., 2023)

Table 2: Hippocampal proteins that were oppositely regulated between the two strains and that have been studied in the context of AD in the literature. A positive Log2FC indicates up-regulation while negative Log2FC indicates a down-regulation of the protein. Proteins were classified according to their log2FC values in WIS strain.

Gene name	Protein	WIS Log2FC	WIS p-value	LOU Log2FC	LOU p-value	Links with AD pathology	Method of analysis
Map1a	**Microtubule-associated protein 1A**	0.739	0.024	-1.150	2.9E-03	Decreased Map1a phosphorylation in the hippocampus of AD rat model. (Cai et al., 2023) Down-regulation in primary cultures of cortical neurons exposed to $A\beta_{42}$ in rats (Clemmensen et al., 2012) and mouse models of AD (Fifre et al., 2006)	Mass spectrometry and quantitative phosphoproteomics (Cai et al., 2023) Immunohistochemistry (Clemmensen et al., 2012; Fifre et al., 2006)
Gabra3	**Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-3**	0.645	0.033	-0.328	4.4E-02	Down-regulation in the middle temporal gyrus of AD patients (Govindpani et al., 2020)	NanoString nCounter and immunohistochemistry (Govindpani et al., 2020)
Fxyd6	**FXYD domain-containing ion transport regulator 6**	0.524	0.039	-0.822	2.4E-02	Decrease in the brain of Tg2576 mouse model of AD and in hippocampus of AD patients (George et al., 2010)	Real-time PCR gene expression (George et al., 2010)

Ufsp2	**Ufm1-specific protease 2**	0.450	0.025	-0.418	3.1E-02	Decrease in soluble Ufsp2 and increase in insoluble Ufsp2 in frontal and temporal cortex of AD patients (Yan et al., 2024)	MSD ELISA (Yan et al., 2024)
Coq4	**Ubiquinone biosynthesis protein COQ4 homolog, mitochondrial**	0.403	0.010	-0.352	2.4E-02	Coq4 is a functional substitute for Coq10, which is necessary for its synthesis. Intraperitoneal injection of Coq10 enhanced cognition, hippocampal BDNF levels and neurogenesis in rat model of AD induced by STZ (Sheykhhasan et al., 2022)	Behavioral analysis and biochemistry (Sheykhhasan et al., 2022)
Usp11	**Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 11**	0.318	0.019	-0.244	2.3E-02	Inhibition of Usp11 reduced pTau and and $A\beta_{42}$ plaques in the hippocampus of 5xFAD mice (Guo et al., 2024)	Immunohistochemistry (Guo et al., 2024)

Dnajc16	**DnaJ homolog subfamily C member 16**	0.262	0.024	-0.236	2.6E-02	Identified among AD-associated genes in a transcriptomic dataset of hippocampal structure in AD patients (L. Zhang et al., 2015)	Hippocampus microarray expression (L. Zhang et al., 2015)
Rpl39	**Large ribosomal subunit protein eL39**	-0.310	0.017	0.311	1.2E-02	Down-regulation in blood of AD patients (Fernández-Martínez et al., 2020)	Multi-tissue RNA signature (Fernández-Martínez et al., 2020)
Dhodh	**Dihydroorotate dehydrogenase (quinone), mitochondrial**	-0.391	0.037	0.227	2.1E-02	Increased Dhodh/Uck2 ratio in the enthorinal cortex of AD patients (Pesini et al., 2019) Pharmacological inhibition dampens CA1 hyperexcitability under anaesthesia in APP/PS1 mice (Zarhin et al., 2022)	qPCR, ELISA (Pesini et al., 2019) Local field potential / Field excitatory postsynaptic potentials (Zarhin et al., 2022)

Sirt2	**NAD-dependent protein deacetylase**	-0.422	0.038	0.819	8.3E-04	Increase in temporal cortex (D. F. Silva et al., 2017), CSF (Gaetani et al., 2021) and plasma (Wongchitrat et al., 2019) of AD patients. Pharmacological inhibition reduces cognitive deficits and promote non amyloidogenic processing of APP in 3xTg mice (Bai et al., 2022)	Immunohistochemistry (D. F. Silva et al., 2017) multiplex PEA technology (Gaetani et al., 2021) Real-time PCR (Wongchitrat et al., 2019) Behavioral analysis and immunohistochemistry (Bai et al., 2022)

SUPPLEMENTARY DATA

A second analysis was conducted on proteins previously reported in the literature as being altered in the context of AD and considered potential candidates related to the CR phenotype observed in our strain (**Table 3**). Significant differences in the regulation of these proteins were found exclusively in the LOU strain, whereas no significant changes were detected in the WIS strain. Therefore, only data from the LOU strain are presented in the table.

Table 3 : Proteins that were either up- or down-regulated LOU strain and in both brain regions, and that have been previously studied in the context of AD and potentially associated with CR. A positive log2FC value indicates protein up-regulation, while a negative Log2FC reflects down-regulation. Proteins are organized according to their Log2FC values.

Gene name	Protein	LOU Log2FC	LOU p-value	Links with AD pathology	Method of analysis
CPLX2	**Complexin-2**	0,353	4.4E-03 (Hippocampus)	Down-regulation in STZ-induced WIS rats in both hippocampus and prefrontal cortex	Proteomic analysis (da Silva et al., 2024)
GPX1	**Glutathione peroxidase 1**	-0,186	4.9E-02 (Hippocampus)	Overexpression in AD patients brains	Systematic review (Z.-H. Zhang & Song, 2021)
SELENOS	**Selenoprotein S**	-0,323	4.8E-02 (Hippocampus)	Overexpression in AD patients brains	Systematic review (Z.-H. Zhang & Song, 2021)
PS1	**Presenilin**	-0,364	3.3E-02 (Cortex)	Upregulated in AD temporal patients samples	Comparative gene expression profiling by human microarray analysis (Castillo et al., 2017)
ANXA4	**Annexin A4**	-0,366	4.9E-02 (Hippocampus)	Upregulated in urine from AD patients	Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (Wang et al., 2023)
CDC42	**Cell division control protein 42 homolog**	-0,465	1.5E-02 (Cortex)	Overexpression in AD patients hippocampus	Immunohistochemistry (Zhu et al., 2000)
AQP4	**Aquaporin-4**	-0,728	3.6E-02 (Hippocampus)	Upregulated in AD temporal patients samples	Comparative gene expression profiling by human microarray analysis (Castillo et al., 2017)
BIN2	**Bridging integrator 2**	-0,765	1.3E-02 (Hippocampus)	Overexpression in cortex of APP mice	Microarray analysis (Castillo et al., 2017)

Discussion :

Nous avons confirmé la reproductibilité de l'altération cognitive dans le modèle de MA induit par la STZ chez le rat WIS, validant ainsi le premier objectif de ce travail de thèse. De plus, nous avons adapté ce modèle sporadique de MA au rat LOU, ce qui, à notre connaissance, n'avait jamais été réalisé auparavant. Nous avons également confirmé la résilience comportementale observée lors de la première étude chez la souche LOU, témoignant une fois de plus de la reproductibilité du modèle. Nos analyses *post-mortem* ont révélé une augmentation de l'amyloïdogenèse hippocampique et corticale, associée à une élévation des concentrations de BDNF dans ces deux structures, avec des niveaux comparables entre les deux souches (**Tableau 10**). Ensemble, ces résultats ont permis de valider le second objectif de cette thèse : établir un modèle de RC dans le contexte de la MA, caractérisé par un maintien des performances cognitives malgré des altérations neuropathologiques similaires à celles observées chez les rats non résilients (rats WIS). Enfin, l'analyse protéomique a mis en évidence plusieurs protéines, discutées dans cet article, suggérant leur implication dans la RC observée chez la souche LOU. Ces protéines pourraient faire l'objet d'études approfondies afin d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques plus efficaces contre la MA.

Tableau 10. Comparaison inter-souche des effets du traitement à la STZ sur les paramètres comportementaux et biochimiques à 4 semaines post-injection. Les résultats obtenus chez les animaux traités par la STZ sont exprimés en comparaison des groupes contrôle (LCR) de la souche correspondante. ↔ : absence de déficit ; ↗ : augmentation ; ↘ : diminution. En rouge, les observations attendues selon la littérature (Andrade et al., 2023; Bavarsad et al., 2020; Gáll et al., 2024; Lu et al., 2017; Noor et al., 2022; Shalaby et al., 2019; Tiwari et al., 2021).

<table>
<tr><th colspan="3">Analyse in vivo</th><th colspan="2">Effet traitement (STZ)</th></tr>
<tr><th colspan="2">Fonction évaluée</th><th>Test comportemental et paramètre</th><th>WIS</th><th>LOU</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">Activité locomotrice</td><td>Open Field
(distance parcourue)</td><td>↔
↔</td><td>↔</td></tr>
<tr><td>Actimétrie
(Croisements des faisceaux horizontaux)</td><td>↔
↔</td><td>↔</td></tr>
<tr><td>Labyrinthe en Y
(nombre d’entrées)</td><td>↔</td><td>↔</td></tr>
<tr><td colspan="2">Comportement de type anxieux</td><td>Open Field
(temps passé dans la zone centrale)</td><td>↔
↔</td><td>↔</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Performances de mémoire</td><td>Mémoire de travail</td><td>Alternance spontanée en labyrinthe en Y
(pourcentage d’alternances spontanées)</td><td>↘
↘</td><td>↔</td></tr>
<tr><td>Mémoire de reconnaissance</td><td>Test de reconnaissance d’objet nouveau
(pourcentage d’exploration de l’objet nouveau)</td><td>↘
↘</td><td>↔</td></tr>
<tr><th colspan="3" rowspan="2">Analyse ex vivo
(5 semaines post injection de STZ)</th><th colspan="2">Effet traitement (STZ)</th></tr>
<tr><th>WIS</th><th>LOU</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Concentrations en peptide Aβ42 murin</td><td>Hippocampique</td><td>↗
↗</td><td>↗</td></tr>
<tr><td>Corticale</td><td>↗
↗</td><td>↗</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Concentrations en BDNF</td><td>Hippocampique</td><td>↗
↘</td><td>↗</td></tr>
<tr><td>Corticale</td><td>↗
↘</td><td>↗</td></tr>
</table>

DISCUSSION GÉNÉRALE

La MA est une pathologie progressive, pour laquelle les symptômes cognitifs apparaissent plusieurs années voire décennies après l'apparition de lésions cérébrales. Récemment, les critères diagnostics de cette pathologie ont été révisés (Jack et al., 2024), plaçant au cœur de la MA la présence de la pathologie amyloïde cérébrale révélée par tomographie par émission de positrons (TEP), ainsi que la présence de protéine tau anormalement phosphorylée dans le plasma et le LCR. De manière intéressante, il a été proposé que le délai d'apparition des symptômes cognitifs était retardé chez les patients présentant une réserve cognitive importante, sans que la cinétique d'apparition des lésions amyloïdes, tau et neuroinflammatoire ne soit modifiée (Jack et al., 2024; Soldan et al., 2013; van Loenhoud et al., 2019). Bien que près d'un tiers des sujets âgés présentant les lésions cérébrales de la MA serait cognitivement résilients, les mécanismes neuroprotecteurs impliqués dans cette résilience ne sont que peu connus. L'approfondissement de leur compréhension favoriserait pourtant le développement de stratégies d'intervention personnalisées au profil cognitif du patient. Mes travaux de thèse visaient ainsi à modéliser la RC dans un modèle animal de MA en vue d'identifier des différences neurobiologiques entre des animaux résilients et non résilients. En examinant plus précisément ces mécanismes, nos travaux laissent entrevoir la possibilité d'identifier des cibles susceptibles de promouvoir les processus de neuroplasticité.

La pathologie amyloïde est décrite comme précédant l'apparition de la pathologie tau en clinique et est de ce fait un biomarqueur plus largement utilisé (Bilousova et al., 2016; Liu et al., 2024). Dès lors, j'ai choisi de focaliser mes travaux sur la mise en place de modèles animaux de MA pour lesquels la pathologie amyloïde précède la tauopathie. Deux modèles animaux ont été successivement utilisés (modèle AAV-APP/PS1 et modèle STZ), tous les deux connus pour induire la production cérébrale anormale de peptide bêta-amyloïde 42, ce que nous avons confirmé. Suite à l'induction de ces modèles d'amyloïdogenèse chez le rat WIS et le rat LOU, une approche comportementale nous a permis d'identifier le niveau de RC de nos animaux. Ceci a été complété par une approche biochimique et protéomique dans le but d'identifier des marqueurs protéiques de la résilience.

Etude de la résilience cognitive à travers le modèle AAV-APP/PS1

La mise en place du modèle de MA reposant sur l'injection intrahippocampique d'AAV-APP/PS1 n'avait jamais été réalisée au laboratoire. Ce modèle innovant de la MA est le fruit d'une collaboration avec la société AgenT (Dr. Jérôme Braudeau). Ce modèle a été développé suite au constat que les modèles animaux de la MA, en particulier transgéniques, ne reflétaient pas assez fidèlement l'évolution clinique de la pathologie (Souchet et al., 2018). En effet, la particularité du modèle AAV-APP/PS1 repose sur l'apparition progressive de perturbations émotionnelles entre 3 et 8 mois post-injection, accompagnée d'altération des performances de mémoire de référence spatiale à long terme en MWM. A l'échelle synaptique, ces perturbations cognitives sont associées à une augmentation de l'amplitude des courants ioniques générés dans les cellules pyramidales de l'hippocampe en présence de glutamate dès 3 mois post-injection, ainsi qu'à une altération de la potentialisation à long terme à partir de 8 mois post-injection. D'un point de vue biochimique, ce modèle développe une amyloïdogenèse hippocampique lente et progressive. Les concentrations en $A\beta_{42}$ hippocampique varient de l'ordre de 21 pg/mL à 8 mois post-injection à 40 pg/mL 30 mois post- injection. A ce stade, les taux retrouvés ainsi que le ratio $A\beta_{42}$ / $A\beta_{40}$ sont alors similaires à ceux retrouvés en clinique. A ce délai tardif, les auteurs ont également mis en évidence d'une part une hyperphosphorylation de tous les épitopes de la protéine tau par rapport à des rats contrôles dans l'hippocampe ainsi que la présence de plaques amyloïdes observées au niveau du subiculum, témoignant d'une évolution progressive de la pathologie (Audrain et al., 2018).
L'évolution lente de la pathologie amyloïde dans ce modèle constituait un critère de choix pour étudier la RC. En induisant ce modèle AAV-APP/PS1 à la fois chez le rat WIS et le rat LOU, nous avions pour ambition d'étudier les mécanismes neurobiologiques précocement mis en jeu conférant une RC chez le rat LOU.

Parmi les altérations comportementales majeures décrites dans la littérature suite à l'induction du modèle AAV-APP/PS1 chez le rat WIS, figure une augmentation du comportement de type anxieux à 8 mois post-injection dans le test de l'openfield (se traduisant par une réduction du temps passé dans la zone centrale), ainsi qu'une altération des performances de mémoire spatiale à long terme dans le test du MWM (se traduisant par une diminution du temps passé et de la distance parcourue dans le quadrant cible). Ces altérations ont été retrouvées dans les 3 études de Braudeau et collaboratoires (Audrain et al., 2018; Souchet et al., 2022 a; Souchet et al., 2022 b).Nos travaux n'ont pas permis de mettre en évidence d'effet de type anxiogène du

traitement par AAV-APP/PS1 à 8 mois post-injection chez le rat WIS. Au contraire, nous avons soit observé un effet de type anxiolytique (étude n°2 - rats WIS uniquement), soit aucune modification (étude n°3 - comparaison inter-souche WIS et LOU). Au sein de la souche WIS, nos travaux font état d'un temps moyen passé dans la zone centrale de l'openfield reproductible entre les deux études (36 et 28 secondes). De manière intéressante, la comparaison de ce paramètre avec les 3 publications précédemment citées (environ 5 secondes en moyenne) fait apparaitre une différence comportementale majeur entre nos groupes de rats WIS (à 8 mois post-injection). De même, un niveau d'activité locomotrice globale plus importante est retrouvée dans nos études (2,5 mètres parcourus en moyenne dans la publication d'Audrain et al. 2018, *versus* 19 et 22 mètres dans nos études n°2 et 3). Malgré des conditions expérimentales assez similaires à celles de la publication princeps (fournisseur, souche, sexe et âge des animaux identiques, dispositif comportemental de dimension semblable, luminosité identique), nos animaux présentent une activité locomotrice et/ou exploratoire basale plus élevée. Nos animaux WIS pourraient ainsi être moins sensibles aux effets de type anxiogènes du traitement par AAV-APP/PS1, expliquant alors en partie, la divergence de nos résultats avec ceux publiés.

Dans le test du MWM, nous n'avons pas mis en évidence d'effet du traitement AAV-APP/PS1 sur la mémoire à long terme, et ceci de façon répétée chez le rat WIS (études n°2 et n°3). Là encore, il semble que les performances basales chez le rat WIS puissent expliquer cette absence d'effet. Si, au premier jour de la phase d'apprentissage, la distance parcourue semble relativement identique entre les deux conditions expérimentales (10 à 15 mètres parcourus en moyenne dans nos études et d'après les données de la littérature (Audrain et al., 2018; Souchet et al., 2022 a), cette distance totale parcourue diffère au cours de la session test (évaluation de la mémoire à long-terme ; 8 mois post-injection). Dans nos études, les rats WIS présentent spontanément une activité motrice et/ou exploratoire plus importante (16 mètres parcourus en moyenne) par rapport à celle rapportée dans la littérature (environ 7 mètres; Audrain 2018). Pour autant, l'apprentissage est effectif et les performances de mémorisation à court terme sont retrouvées intactes chez nos animaux. Il est cependant à noter qu'un déficit de mémoire spatiale est observé à 8 mois-post-injection aux délais de 72-120h chez les rats WIS contrôles (étude n°2), suggérant l'oubli spontané de la localisation de la plateforme. En réduisant le délai à 24h (étude n°3), les rats WIS contrôles ont présenté une mémoire intacte, mais aucun déficit induit par le traitement AAV-APP/PS1 n'a été observé. Ces données suggèrent donc une différence, non seulement en termes d'activité locomotrice et/ou exploratoire mais également de délai de mémorisation chez la souche WIS entre les résultats de la littérature et nos conditions d'étude.

Afin de s'assurer que les différences comportementales entre nos études et celles de la littérature n'étaient pas dues à un manque d'expression du virus, une analyse biochimique a été réalisé. La qualité d'administration et d'expression des vecteurs a été vérifiée en quantifiant le peptide Aβ42 humain produit au niveau de l'hippocampe. A 1 mois post-injection, nous avons ainsi observé, selon la charge virale utilisée, des concentrations en Aβ42 humain similaires à celles décrites dans la littérature (10 à 15 pg/mL dans l'étude n°1 *versus* 7 pg/mL dans la publication princeps, en ayant recours aux mêmes méthodes de quantification). D'après la littérature, cette production amyloïde progresse lentement, jusqu'à atteindre des concentrations de 21 à 40 pg/mL entre 8 et 30 mois post-injection. Au contraire, les dosages réalisés dans le cadre de l'étude n°3 à 12 mois post-injection ont révélé des concentrations de l'ordre de 5 pg/mL chez le rat WIS, soit une réduction de moitié par rapport aux concentrations initialement détectées à 1 mois post-injection. Ces résultats suggèrent donc une réduction progressive de l'efficacité de production de l'Aβ42 humain au cours du temps suite à l'administration des AAV, ce qui était parfaitement inattendu. A la différence de la littérature, les dosages que nous avons réalisés dans les études n°2 et n°3 ont été réalisés sur 2 cohortes de rats différents. Il serait intéressant de réaliser une nouvelle série d'injection sur une cohorte de rats et de réaliser différents dosages en $A\beta_{42}$ humain hippocampique aux temps de 1, 3, 8 et 30 mois post-injection afin de pouvoir comparer nos résultats avec ceux de la littérature dans des conditions identiques.

L'absence d'altération de la mémoire à long terme et du comportement de type anxieux à 8 mois post-injection pourrait ainsi résulter non seulement d'une variabilité en termes de performances basales chez la souche WIS, mais également d'un niveau de production d'Aβ42 humain certainement insuffisant pour moduler ces processus cognitifs dans nos conditions. Du fait de l'absence de reproductibilité de ce modèle chez le rat WIS, nous avons choisi de poursuivre nos recherches en utilisant un autre modèle de MA sporadique applicable chez le rat, dont l'utilisation était en pleine expansion dans la littérature (316 articles référencés sur PubMed ces cinq dernières années).

Etude de la résilience cognitive à travers le modèle STZ

Plusieurs protocoles d'administration de la STZ ont été décrits pour modéliser la MA. Certaines études préconisent de réaliser 2 injections de STZ aux jours 1 et 3 à une concentration de 1,5mg/kg (Salkovic-Petrisic et al., 2011), d'autres de réaliser 1 voire 2 injections à une concentration de 3mg/kg (Bokare et al., 2018; Mishra et al., 2018). A notre connaissance, une seule étude a comparé l'effet d'une injection unique ou double à des doses différentes de STZ chez des rats WIS (Mehla et al., 2013b). Concernant la dose, les auteurs ont ainsi démontré que l'injection unique de STZ 3mg/kg entraine une altération durable des performances de mémoire spatiale en MWM (jusqu'à 14 semaines post-injection), tandis qu'à 1mg/kg, les effets amnésiants de la STZ ne persistent pas au-delà de 8 semaines post-injection. Concernant la fréquence d'administration, si une injection unique ou répétée (2 fois aux jours 1 et 3) de STZ 3mg/kg induit un même degré d'altération cognitive, le taux de mortalité est supérieur de 25% en doublant l'administration. En tenant compte de ces observations, nous avons choisi d'utiliser le modèle basé sur une administration unique de 3 mg/kg de STZ par voie ICV chez le rat WIS.

Après avoir mis en place ce modèle au sein de l'unité, j'ai vérifié sa reproductibilité sur un plan comportemental et biochimique, en réalisant deux études indépendantes sur deux cohortes d'animaux. Une première batterie de tests comportementaux a été réalisée, s'étendant sur plusieurs semaines dans l'étude n°4 (de la 5ème à la 8ème semaine post-injection), et réduite à une seule semaine dans l'étude n°5 (4ème semaine post-injection). Conformément aux données existantes (Andrade et al., 2023; Motzko-Soares et al., 2018), la STZ n'a pas modifié l'activité locomotrice des animaux au décours des différentes tâches comportementales, excluant ainsi tout biais locomoteur lié au traitement dans les tests comportementaux évaluant l'anxiété et la mémoire.

Concernant le comportement de type anxieux, nos résultats ont révélé un effet anxiogénique au test de l'openfield survenant à 5 semaines post-injection STZ (pas d'effet à 4 semaines). En revanche, à ce même délai (5 semaines post-injection), aucun effet de la STZ n'a été observé dans le test de la croix surélevée. Les données de la littérature sur les effets de la STZ sur le comportement de type anxieux sont discordantes. En effet, des effets anxiogènes (caractérisés par une diminution du pourcentage de temps et d'entrées dans les bras ouverts du labyrinthe) ont été observé 1 mois post-injection en EPM (Amani et al., 2019). D'autres auteurs ont rapporté au contraire une augmentation du pourcentage de temps et d'entrées dans les bras

ouverts à 1 et 4 mois post-injection (Pfutzenreuter et al., 2020), ou bien une absence d'effets de la STZ à 1 mois post-injection (Moreira-Silva et al., 2018).

Concernant l'anxiété évaluée dans le test de l'openfield, seules deux études ont évalué ce comportement chez des rats WIS traités par la STZ à 3mg/kg. La première, réalisée à 4 semaines post-injection, a mis en évidence une diminution du temps passé dans la zone centrale, traduisant une augmentation du comportement de type anxieux chez les rats traités (Rostami et al., 2017). En revanche, la seconde, menée 20 jours post-injection, n'a pas mis en évidence d'altération du comportement de type anxieux (Gáll et al., 2024), ce qui corrobore nos observations dans les études n°4 et n°5. Dans l'ensemble, ces observations soulignent l'existence d'une forte hétérogénéité des résultats quant au comportement de type anxieux dans le modèle STZ. Une des hypothèses avancées pour expliquer ces résultats discordants est que les rats injectés à la STZ présenteraient soit un comportement de risque accru, soit des déficits mnésiques entraînant un oubli du caractère anxiogène des bras ouverts dans le test de l'EPM (Pfutzenreuter et al., 2020), ce qui pourrait également expliquer la discordance des résultats retrouvés en openfield.

Trois sous-types de mémoire ont ensuite été étudiés, la mémoire de travail spatiale, la mémoire de reconnaissance visuelle, connues toutes les deux pour être précocement impactées dans la MA (Mallas et al., 2023; Turrini et al., 2023), et la mémoire de référence spatiale, modélisant la mémoire sémantique humaine, rapportée comme étant plus tardivement altérée chez les patients atteints de la MA (Joubert et al., 2016).
Concernant la mémoire de travail et la mémoire de reconnaissance, nos résultats ont mis en évidence un effet délétère du traitement par la STZ, quelle que soit la souche de rat. Cette réduction des performances mnésiques a été observée à 4 semaines post-injection, mais pas au-delà chez les rats LOU (5 et 6 semaines post-injection, respectivement pour le test de reconnaissance d'objet et le test d'alternance spontanée). En revanche, quel que soit le délai post-injection utilisé, des déficits de mémoire de travail spatiale et de reconnaissance visuelle ont été constatés spécifiquement chez le rat WIS, se traduisant par une absence de discrimination des bras précédemment explorés dans le test d'alternance spontanée en labyrinthe en Y, et une absence de discrimination de l'objet nouveau par rapport à l'objet familier dans le test de reconnaissance d'objets. Dans la littérature, l'altération de la mémoire de travail spatiale a été mise en évidence dès 2 semaines post-injection de STZ 3mg/kg (Amani et al., 2019).

Concernant la reconnaissance d'objets, nos résultats sont cohérents avec les données précédemment rapportées dans la littérature. En effet, la STZ à 3 mg/kg est connue pour réduire les performances de mémoire de reconnaissance qui se mesurent par une diminution de l'index de discrimination du nouvel objet. Dans notre étude, en plus d'une diminution des performances observés chez les rats traités à la STZ par rapport au groupe contrôle, un déficit de mémoire par rapport à la valeur théorique de 50% a été constaté, ce qui n'avait pas été rapporté dans la littérature. Ceci peut être due au différent délai de rétention que nous avons utilisés par rapport à la littérature (6h dans notre étude versus 1h (Andrade et al., 2023; Crunfli et al., 2019) et 24h (Crunfli et al., 2019; Gáll et al., 2024).

Concernant la mémoire de référence spatiale, les performances ont été examinés à l'aide du test de MWM à 8 semaines post-injection uniquement. Si la STZ a réduit les performances d'apprentissage spatial chez les animaux traités, en accord avec les données de la littérature (Amani et al., 2019; Bavarsad et al., 2020; Bokare et al., 2018; Ishrat et al., 2009; Javadpour et al., 2021; Song et al., 2020), les performances de mémoire de référence sont restées intactes pour tous les groupes d'animaux, et ce, quel que soit le délai de rétention testé (4h, 72h et 120h). Ces résultats sont relativement surprenants puisque la STZ est connue pour réduire les performances de mémoire de référence (Amani et al., 2019; Bavarsad et al., 2020; Bokare et al., 2018; Ishrat et al., 2009; Javadpour et al., 2021; Song et al., 2020). La différence majeure de notre protocole par rapport à ces études est le délai d'évaluation post-injection de STZ (8 semaines dans notre étude *versus* 2 à 4 semaines dans les articles cités). Dès lors, ces observations laissent supposer que les altérations des performances d'apprentissage perdurent à 8 semaines post-injection, tandis que le déficit de performance de mémoire de référence spatiale pourrait être transitoire. Il serait alors intéressant de réaliser le test de MWM à un délai plus court de 4 semaines afin de valider cette hypothèse.

Nous avons enfin étudié les effets de la STZ sur l'amyloïdogenèse par des dosages biochimiques hippocampiques et corticaux *ex vivo*. Une augmentation significative des concentrations en $A\beta_{42}$ murin a ainsi été observée chez les rats traités à 4 semaines post-injection, ce qui concorde avec les données existantes à des délais similaires (Andrade et al., 2023; Choi et al., 2014; Patel et al., 2021; Salkovic-Petrisic et al., 2011; Singh & Singh, 2023). En revanche, aucune différence n'a été observée entre les groupes traités et contrôles à 10 semaines post-injection, laissant supposer des effets transitoires de la STZ sur la production d'$A\beta_{42}$ murin. Nos résultats sont en accord avec une étude de la littérature indiquant une

absence d'effet de la STZ sur les concentrations cérébrales en $A\beta_{42}$ à 7 semaines post-injection (Motzko-Soares et al., 2018). Fait intéressant, la présence de plaques amyloïdes hippocampiques et corticales a été constatée dès 1 mois post-injection dans la littérature (Alluri et al., 2023; Rajkumar et al., 2022; Roy et al., 2002), et ce jusqu'à 9 mois post-injection de STZ (Rostami et al., 2017; Salkovic-Petrisic et al., 2011). Dès lors, nous pourrions émettre l'hypothèse que la cinétique d'évolution de la pathologie amyloïde dans le modèle STZ pourrait être liée à une diminution de la forme soluble de la protéine amyloïde à partir de 4 semaines post-injection au profit d'une accumulation de la forme insoluble, retrouvée agrégée sous forme de plaques amyloïdes dans les structures hippocampiques et corticales à des délais plus tardif. Afin de vérifier cette hypothèse, il serait intéressant de réaliser un marquage histologique révélant les plaques amyloïdes de nos échantillons à 10 mois post-injection.

De manière similaire, aucun effet neuroinflammatoire n'a été détecté chez nos animaux traités par la STZ à 10 semaines post-injection, se traduisant par des concentrations hippocampiques et corticales en TNF-α similaires entre nos groupes. D'après la littérature, une augmentation de ces concentrations à 4 semaines post-injection de 3 mg/kg de STZ (Alluri et al., 2023; Amani et al., 2019). A notre connaissance, aucune équipe n'a étudié l'effet à plus long terme de l'injection de STZ sur ce marqueur de neuroinflammation. Il est important de noter que nous observons dans nos échantillons contrôles un niveau de concentration similaire à ce que décrit dans la littérature (21 et 18 pg/mg pour respectivement l'hippocampe et le cortex dans notre étude *versus* 35 pg/mg dans l'hippocampe (Amani et al., 2019) ; 20 pg/mg dans un homogénat d'hippocampe et de cortex (Alluri et al., 2023)). Cependant, comme évoqué, nous n'avons pas été en mesure de mettre en évidence une élévation de ces concentrations chez les animaux WIS ayant reçu l'injection de STZ (22 et 15 pg/mg pour respectivement l'hippocampe et le cortex). Une concentration anormalement élevée de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF-α) participe à l'accumulation anormale de protéine $A\beta_{42}$ (Domingues et al., 2017) et est associée à l'apparition de troubles mnésiques (Donzis & Tronson, 2014; Yirmiya & Goshen, 2011). L'absence d'élévation des concentrations en TNF-α dans notre étude peut être mis en lien avec nos premiers résultats sur l'amyloïdogenèse. Il est en effet plausible que la cinétique d'évolution de la concentration en TNF-α soit associée à celle de la pathologie amyloïde. Quoi qu'il en soit, il pourrait être intéressant de réaliser un dosage du TNF-α transmembranaire dans nos échantillons, à la fois hippocampiques et corticaux. En effet, la forme transmembranaire de ce facteur est la forme biologiquement active. Or, certaines études suggèrent que le dosage de cette

forme serait plus sensible pour mettre en évidence des réponses cellulaires locales, telles que l'induction de la cytotoxicité cellulaire et les modulation des réponses immunitaires locales (Grell et al., 1995; Horiuchi et al., 2010).

En conclusion, le modèle STZ s'est donc avéré efficace pour induire des déficits de mémoire de travail et de reconnaissance particulièrement marqués au délai de 4 semaine post-injection. La mémoire de référence spatiale semblait en revanche moins sensible aux effets de la STZ dans notre étude (contrairement à la littérature). D'un point de vue neuroanatomique, le modèle STZ s'est avéré efficace pour induire une amyloïdogenèse (à la fois hippocampique et corticale), observable en particulier à 4 semaines post-injection. L'absence de production exacerbée d'$A\beta_{42}$ à 10 semaines post-injection pourrait expliquer les atteintes cognitives moins sévères observées dans les tests comportementaux réalisés à distance de l'injection. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent donc des effets relativement transitoires de la STZ, observables en particulier à 4 semaines post-injection.

La souche Lou/c/Jall comme modèle d'étude de la RC

Les effets de la STZ ont été observés à 4 semaines post-injection, chez le rat LOU - utilisé en tant que modèle supposé de RC, en comparaison au rat WIS. La STZ n'a pas modifié l'activité locomotrice, ni le comportement de type anxieux chez le rat LOU. Seul un phénotype comportemental moins anxieux (comparativement au rat WIS) – déjà décrit dans la littérature (Ménard et al., 2014a) - a pu être retrouvé chez le rat LOU, mais ceux de façon indépendante au traitement administré. En revanche, si les performances de mémoire de travail et de mémoire de reconnaissance d'objet sont bien altérées par l'injection de STZ chez le rat WIS, aucun déficit n'a été identifié chez le rat LOU. Ce résultat majeur, associé à un niveau d'amyloïdogenèse comparable entre les deux souches (WIS et LOU), nous a permis de confirmer notre hypothèse de travail en révélant une RC chez le rat LOU.

Au cours du vieillissement physiologique, le rat LOU a été décrit comme présentant des performances de mémoire de travail et de reconnaissance préservées. En effet, au sein du laboratoire, nous avons mis en évidence que les rats LOU âgés de 25 mois possédaient une mémoire de travail spatiale préservée en labyrinthe en Y par rapport à leur contrôle WIS (Paban et al, 2013). De même, des rats LOU âgés de 24 mois possédaient une mémoire de reconnaissance préservée en NORT (*versus* Sprague-Dawley) et ce quel que soit l'intervalle de temps entre l'acquisition et la rétention lors de ce test (5 min, 1h ou 24h) (Kollen et al., 2010).

Les auteurs de cette étude ont également montré des performances d'apprentissage, d'apprentissage inversé et de rétention similaires au test de MWM, entre des rats LOU âgés de 24 et de 6 mois, témoignant donc d'une absence d'apparition d'altération mnésique (Ménard et al., 2014a). Il est a noter que des effets délétères du vieillissement sur les performances de mémoire de référence spatiale dans ce test MWM ont été observés dans plusieurs autres souches de rats (tel que le rat Long-Evans et WIS (Ménard & Quirion, 2012; Rizzolo et al., 2021).

Nos travaux démontrent ainsi pour la première fois l'existence d'une RC chez le rat LOU (*versus* WIS) dans un contexte de formes sporadiques de la MA. Il est à noter que nos expériences ont été réalisés chez l'animal adulte, et non dans un contexte de vieillissement. Ce choix nous l'avons fait afin de limiter la variabilité interindividuelle, qui est plus importante chez les animaux âgés. Par ailleurs, l'utilisation d'animaux adultes permettait de distinguer les effets induits par l'injection de STZ de ceux liés au vieillissement sur les fonctions cognitives. Il pourra également être noter que l'injection de STZ provoque des signes cognitifs, métaboliques et neuroinflammatoires – à la fois similaires à ceux de la MA, mais avec une cinétique beaucoup plus rapide (quelques semaines versus plusieurs mois ou années). L'objectif de mes travaux était de reproduire - non pas l'âge d'apparition - mais les mécanismes mis en jeu dans le développement de ce modèle (stress oxydant, la neuroinflammation, l'amyloïdogenèse et les symptômes cognitifs associés). Toutefois, il serait pertinent de réaliser cette étude chez l'animal plus âgés afin d'étudier les effets d'une potentielle synergie entre la pathologie liée à l'injection de STZ et le vieillissement physiologique dans l'apparition et le développement altérations cérébrales et cognitives.
Dans la littérature, d'autres modèles de RC appliqués aux formes familiales de la MA existent, et sont principalement basés sur l'utilisation de modèles murins transgéniques. Afin d'identifier des sous-population résilientes, la stratification des performances cognitives entre les animaux repose principalement sur l'évaluation des performances de mémoire spatiale dans le MWM. Ainsi, il a été mis en évidence qu'environ 20% des souris d'une cohorte de Tg2576 âgées de 16 à 18 mois présentait une résilience à la pathologie. Celle-ci se manifestait par des performances d'apprentissage et de rétention supérieures à des souris contrôles lors du test MWM (Aguado et al., 2024; Pérez-González et al., 2020). Dans nos expériences, ce test n'a pas permis d'identifier une résilience dans le modèle STZ chez la souche LOU (*versus* WIS). Toutefois, il est également intéressant de noter que dans les études citées, les auteurs ont utilisé des critères d'exclusion dans le test du MWM, ne sélectionnant que les animaux les plus performants. D'autres études se basent sur l'évaluation des performances de mémoire à long terme évaluées

dans le test de conditionnement de peur contextuel afin de stratifier les souris transgéniques en population résilientes ou non résilientes (Neuner et al., 2017; Pérez-González et al., 2020). Ainsi Neuner et collaborateur ont mis en évidence que sur une cohorte de souris 5xFAD âgées de 8 mois, environ 30% étaient résilientes lors du test de conditionnement de peur, c'est-à-dire ayant un pourcentage d'immobilisation similaire à des animaux contrôles (Neuner et al., 2017). Au-delà du fait que la mémoire basée sur une composante émotionnelle n'est pas sensible aux effets de la STZ d'après la littérature (Bassani et al., 2018; Moreira-Silva et al., 2018; Qi et al., 2021; Wei et al., 2022), l'une des critiques majeures de l'utilisation de ce test comportemental est la composante émotionnelle aversive (choc électrique) nécessaire à l'induction d'une trace mnésique à long terme. Bien que certaines études cliniques aient mis en évidence des altérations notamment au niveau de l'acquisition et de l'extinction chez des individus présentant la MA dans ce type de test (Hoefer et al., 2008; Nasrouei et al., 2020), aucune étude ne démontre encore que le conditionnement de peur permet d'identifier des individus résilients à la MA. De plus, le stress émotionnel intense ou chronique qui peut être engendré par un souvenir traumatique tel que celui mémorisé dans le conditionnement de peur peut accélérer la propagation de la pathologie MA (Burnes & Burnette, 2013; Faborode et al., 2022). Le point fort de notre modèle repose sur une résilience détectée dans deux tests mnésiques réalisés en situation libre, et sans recours à une composante stressante (nage forcée dans un bassin rempli d'eau, délivrance d'un choc électrique), pour évaluer la mémoire. De plus, en clinique, les mémoires de travail et de reconnaissance font partie des domaines cognitifs clefs pour lesquels les sujets résilients présentent des capacités préservées (Clifford et al., 2023; Pettigrew & Soldan, 2019), ce qui renforce donc la pertinence de notre modèle de résilience et des outils expérimentaux utilisés pour le caractériser.

Une limite potentielle du modèle STZ par rapport à la souche LOU pourrait cependant provenir des capacités métaboliques différentielles décrites chez le rat WIS et LOU. En effet, en condition d'hébergement standard avec un accès à l'eau et la nourriture *ad libitum*, le rat WIS communément utilisé en laboratoire peut être considéré comme un modèle spontanée d'obésité (Newby et al., 1990) de par un taux de masse graisseuse évoluant de 11% à 3 mois d'âge, à plus de 27% à 19 mois d'âge (Alliot et al., 2002). En comparaison aux rats WIS, les rats LOU ont une masse corporelle réduite de 40%, étroitement liée à une diminution spontanée de l'apport calorique, ainsi qu'à un régime alimentaire différent (Alliot et al., 2002; Boghossian et al., 2002; Couturier et al., 2002; Veyrat-Durebex A et al., 1997), et une dépense énergétique plus élevée (Soulage et al., 2008). L'analyse métabolique des rats LOU révèle une tolérance au glucose

accrue par rapport aux rats WIS signifiant que l'organisme des rats LOU régule plus efficacement l'hyperglycémie. Cette tolérance est liée à une hypersensibilité à l'insuline au niveau du foie ainsi que dans les muscles squelettiques, s'accompagnant d'une hyperactivation de la voie métabolique de l'insuline Akt/PkB (Veyrat-Durebex et al., 2009). Ainsi, de part cette homéostasie métabolique notamment, il est communément admis que la souche LOU est un modèle de résistance au diabète (Couturier et al., 2002; Veyrat-Durebex, 1998). Or, la STZ est une molécule, initialement utilisée par injection périphérique, pour induire un diabète du fait de sa toxicité envers les cellules β des îlots de Langerhans. Dans la littérature, il a été rapporté que la STZ injectée par voie ICV ne passait pas la barrière hémato-encéphalique (Grieb, 2016) se traduisant théoriquement par une absence d'effet diabétogène d'origine périphérique. Néanmoins, ne disposant pas de données comparatives sur l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique entre le rat WIS et le LOU, nous avons souhaité vérifier qu'aucun effet périphérique de la STZ n'était observé chez les deux souches. Pour cela, nous avons quantifié les éventuelles répercussions de la STZ sur la glycémie et les fructosamines plasmatiques chez les deux souches, qui se sont avérées identiques aux animaux non traités. Ce résultat suggère donc que les animaux traités à la STZ n'ont pas développé de diabète et donc que celle-ci n'a pas passé la BHE. Afin de conforter cette observation, des études complémentaires visant à évaluer l'intégrité de la BHE entre les rats WIS et LOU pourraient être réalisées.

Mécanismes neurobiologiques impliqués dans la RC

Outre les dosages en TNF-α et en $A\beta_{42}$, nous avons également dosé les concentrations hippocampiques et corticales en BDNF. Cette neurotrophine est connue pour favoriser les processus immunitaires, la croissance axonale, la plasticité synaptique et dendritique, ainsi que l'apprentissage et la mémoire (Mu et al., 1999; Neumann et al., 1998). Nous avons ainsi observé des concentrations cérébrales en BDNF plus élevées chez les animaux traités à la STZ, par rapport aux groupes contrôles. Ceci a déjà été rapporté dans un autre modèle de MA (modèle murin APP23), pour lequel le BDNF était co-localisé avec les plaques amyloïdes (Burbach et al., 2004). En clinique, l'augmentation des niveaux de BDNF a déjà été rapportée chez les patients atteints de la MA dans le cortex et l'hippocampe (Laske et al., 2006), de même que dans le plasma dès les premiers stades de la MA (Song et al., 2015). Ces résultats suggèrent que dans le contexte d'une neurodégénérescence progressive, le cerveau peut initier des changements fonctionnels compensatoires et des mécanismes de réparation, impliquant la régulation à la hausse de facteurs neurotrophiques spécifiques dans des régions vulnérables

telles que l'hippocampe et le cortex (Arendt et al., 1995). En revanche, aucun effet souche n'a été observé contrairement à ce qui a été décrit dans le cadre du vieillissement physiologique, ou des concentrations cérébrales en BDNF plus élevées ont été détectées chez le rat LOU (*versus* WIS ; Silhol et al., 2008).

Afin d'élargir la recherche des mécanismes sous-tendant la RC chez le rat LOU, une analyse protéomique a été réalisé. Notre objectif était donc d'identifier les substrats protéiques sous-tendant la RC observée chez le rat LOU. Dans un premier temps, il s'agissait de focaliser notre analyse sur les protéines différentiellement régulées par la STZ chez les deux souches, WIS et LOU. Cette analyse a été réalisée à la fois dans l'hippocampe et dans le cortex de nos animaux. Nous avons sélectionné ces structures cérébrales pour leur implication supposée dans les mécanismes de résilience comme évoquée durant l'introduction de cette thèse.

Cette première analyse a mis en évidence des différences majeures d'expression de protéines entre les rats LOU et WIS, 1 mois après l'induction de la pathologie par la STZ, suggérant des mécanismes moléculaires impliqués dans la RC observée. Chez les rats WIS traités à la STZ, plusieurs protéines associées à la MA ont été régulées à la hausse, notamment UFSP2 (liée à la neuroinflammation) et USP11 (impliquée dans l'accumulation de la protéine tau). En revanche, chez les rats LOU traités à la STZ, ces mêmes protéines ont été régulées à la baisse, indiquant une régulation protectrice potentielle conférant une RC à cette souche. D'autres protéines comme MAP1A (liée à la stabilité des microtubules), COQ4 (liée au métabolisme mitochondrial), SIRT2 (liée au stress oxydatif et à la neuroinflammation), GABRA3 (liée à la transmission gabaergique) et DYNLL2 (liée au transport intracellulaire), ont également été régulées différentiellement entre les deux souches. Ce profil protéique spécifique du rat LOU suggère que la RC pourrait reposer sur une combinaison de facteurs impliquant une diminution de la neuroinflammation, un maintien de la plasticité synaptique et une protection mitochondriale.

Au-delà des protéines différentiellement régulées par la STZ chez les rats WIS et LOU, telles que détaillées et discutées dans l'article présenté dans ce manuscrit de thèse, une analyse complémentaire a été menée spécifiquement chez le rat LOU (**Table 3, données supplémentaires de l'article**). Cette approche visait à identifier les protéines régulées différentiellement, à la hausse ou à la baisse, par la STZ, et dont l'implication dans la MA a été rapportée dans la littérature. Il est important de noter que cette régulation n'a pas été observée de manière statistiquement significative chez le rat WIS.

Parmi les protéines identifiées figurent GPX1 et SELENOS. Ces deux protéines sont régulées négativement chez le rat LOU-STZ, ce qui est en accord avec leurs surexpressions décrites dans la MA dans la littérature. La protéine GPX1 est impliquée dans la régulation du stress oxydant et des études ont montré que son inhibition rendait les neurones plus sensibles à la toxicité de l'$A\beta_{42}$ dans un modèle murin (Shin et al., 2020). La protéine SELENOS intervient dans la régulation du stress du réticulum endoplasmique et son expression est augmentée dans le cerveau de patients atteints de la MA (Zhang & Song, 2021). Bien qu'aucune étude n'ait évalué directement leur rôle dans la RC, leur régulation négative spécifique chez le rat LOU laisse suggérer leur implication dans ce processus. Nous avons également observé une régulation positive de CPLX2 chez le rat LOU-STZ, dans l'hippocampe uniquement. Cette protéine présynaptique régule la libération des neurotransmetteurs à la synapse. De manière intéressante, cette protéine a été identifiée comme régulée à la baisse chez le rat WIS traité à la STZ dans la littérature (da Silva et al., 2024). Bien que nous n'ayons pas identifié une telle régulation différentielle chez nos rats WIS (possiblement en raison de dose de STZ ou de délai post-injection, non renseignés dans l'étude mentionnée), l'abondance accrue de CPLX2 chez le rat LOU pourrait en faire une protéine candidate pertinente de la résilience, en participant au maintien de l'intégrité synaptique.

Chacun de ces résultats protéomiques semble donc être une piste pouvant mener à l'identification d'une nouvelle protéine impliquée dans le RC observée chez notre souche. De ce fait, l'étude approfondie de la protéomique associée à la RC dans le modèle LOU serait pertinente afin de caractériser de nouvelles protéines pouvant par la suite être ciblées dans le développement de nouvelles stratégies à visée thérapeutique. Afin d'approfondir cette étude, il pourrait être pertinent de réaliser une étude protéomique à un temps très court après la mise en place du modèle afin de visualiser les potentielles modifications de régulations précoces de protéines suite à l'injection. Par ailleurs, l'étude protéomique réalisée reposait sur l'identification et l'analyse de protéines solubles, non membranaires et suffisamment abondantes pour être détectées. Une analyse complémentaire du synaptosome pourrait s'avérer particulièrement pertinente afin d'identifier des cibles protéiques impliquées dans la RC, notamment parmi les protéines membranaires ou faiblement abondantes qui auraient pu échapper à l'analyse initiale.

Enfin, il convient de rappeler que l'ensemble de notre étude a été réalisée sur des cohortes constituées exclusivement d'animaux mâles. Ce choix repose sur la littérature existante : les modèles AAV-APP/PS1 et STZ ont été principalement développés et caractérisés chez le rat

WIS mâle, et les données comparatives disponibles chez le rat LOU, en tant que modèle de vieillissement réussi, sont également majoritairement issues d'études menées chez des mâles. A notre connaissance, une seule étude a évalué l'évolution des performances mnésique (mémoire spatiale et de reconnaissance d'objet) chez les rats LOU des deux sexes, ne mettant en évidence aucune différence liée au sexe jusqu'à l'âge de 42 mois (Ménard et al., 2014b). Cependant, compte tenu de l'existence d'une hétérogénéité liée au sexe dans le contexte du vieillissement cognitif, il serait intéressant d'élargir ces études aux femelles. A titre d'exemple, un effet du sexe a déjà été identifié dans le modèle STZ chez le rat WIS. Alors qu'une altération des performances de reconnaissance d'objet était observée à 2, 4 et 8 semaines post-injection chez les mâles (l'intervalle de temps utilisé entre la session d'apprentissage et la session de rétention était de 2h), aucun déficit n'était observé chez les femelles avant 8 semaines post-injection (Biasibetti et al., 2017). Ces résultats suggèrent que les femelles pourraient être plus résilientes aux effets neurotoxiques de la STZ.

En clinique, s'il a été montré que les femmes atteintes de troubles cognitifs légers présentent un déclin cognitif plus rapide que les hommes (Irvine et al., 2012; Lin et al., 2015; Sohn et al., 2018), d'autres études chez le patient très âgé ont montré que les femmes âgées de plus de 85 ans présentaient des performances de rappel de mots et de mémoire de travail supérieures par rapport aux hommes appariés en âge (van Exel et al., 2001). Ces observations indiquent que, bien que les femmes soient potentiellement plus vulnérables aux stades précoces de la MA, elles seraient cognitivement moins impactées aux stades avancés, comparativement aux hommes. Le niveau de résilience face à la MA semble donc être influencé par le sexe, facteur qui nécessitera d'être pris en compte dans de futures études.

CONCLUSION

Mes travaux de thèse contribuent à mieux comprendre les substrats neurobiologiques de la RC dans le contexte de la MA. En comparant deux souches de rats de même fond génétique d'origine face à une condition amyloïdogénique reproduisant, en partie, la symptomatologie et la neuropathologie de la MA, nous avons identifié les rats LOU comme étant résilients comparativement aux rats WIS dans le modèle STZ.

Dans une première partie de mon travail de thèse, le modèle animal de MA sélectionné (modèle AAV-APP/PS1) ne s'est pas avéré être concluant pour induire des déficits cognitifs d'ordres émotionnels et mnésiques chez le rat WIS. Nous avons montré que cette absence d'altération comportementale pouvait, au moins en partie, être liée à un manque d'efficacité des AAV-APP/PS1 à induire une amyloïdogenèse cérébrale durable. Il nous était donc impossible d'étudier la RC supposée du rat LOU dans ce modèle.

Dans une seconde partie, le choix du modèle d'amyloïdogenèse basé sur l'administration ICV de STZ s'est avéré plus adapté à mon objectif de thèse, puisque des déficits de mémoire de travail et de reconnaissance ont été identifiés chez le rat WIS, en présence d'une amyloïdogenèse. Bien qu'une réduction des performances de mémoire ait également été constatée chez le rat LOU suite au traitement par la STZ, aucun déficit de mémoire de travail et de reconnaissance d'objet n'a été observé chez cette souche. Ces résultats validaient ainsi notre hypothèse de travail initiale et l'idée que le rat LOU pouvait être utilisé comme modèle de RC dans un contexte de MA sporadique. Cette approche est tout à fait innovante puisqu'actuellement, seuls des modèles transgéniques de RC aux formes familiales de la MA ont été décrits dans la littérature. De plus, les domaines cognitifs pour lesquels une RC a été observée (mémoire de travail et de reconnaissance) sont complémentaires de ceux de la littérature (mémoire de référence spatiale et mémoire à long terme basée sur une composante émotionnelle). En effet, l'apparition des déficits cognitifs cliniques dans le contexte de la MA touche précocement la mémoire de reconnaissance d'objets, souvent testés via des tâches de reconnaissance visuelle. Les troubles de mémoire spatiale apparaissent par la suite reflétant une atteinte progressive de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Ce n'est que plus tardivement que la mémoire de référence spatiale se trouve impactée alors que la mémoire de peur conditionnelle est préservée relativement longtemps. De ce fait, les deux tests que nous avons utilisés pour identifier la souche LOU résiliente semblent plus adaptés afin d'identifier des déficits précoces reflétant davantage l'évolution clinique. Les tests déjà utilisés dans la littérature seraient davantage utiles pour identifier les animaux résilients durant les phases tardives de la

pathologique clinique. Il serait intéressant de réaliser des tests comportementaux pour évaluer d'autres domaines cognitifs altérés durant les phases tardives de la MA clinique comme l'altération des comportements sociaux et l'apathie pouvant être évalué chez le rongeur par des tests d'isolement social ou encore le test du splash.

Enfin, par une approche volontairement non ciblée, nous avons choisi d'étudier les substrats protéiques supposés de la RC dans le modèle STZ. Pour cela, deux régions cérébrales ont été indépendamment étudiées, l'hippocampe et le cortex entier. Une première analyse a ciblé les protéines régulées de façon opposées entre le rat WIS et le rat LOU. Parmi ces dernières, les protéines UFSP2, USP11, RPL39, DHODH et COQ4 se sont avérées être pertinentes dans le contexte de la MA. UFSP2 est une protéase impliquée dans la voie de l'UFMylation, voie méconnue venant d'être identifiée comme impliquée dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la réponse immunitaire et le développement cérébral. USP11 est une protéase localisée sur le chromosome sexuel X (qui est un facteur de risque de la MA), impliquée dans l'ubiquitinisation de la protéine tau. Son inactivation diminue les marqueurs neuropathologique de la MA dans des modèles précliniques. Il a été rapporté que USP11 modulait la neurogenèse corticale embryonnaire ainsi que l'épaisseur corticale dans un modèle préclinique. Les trois autres protéines identifiées (RPL39, DHODH et COQ4) sont toutes impliquées dans la stabilité ribosomale et mitochondriale. En clinique des altérations de l'intégrité et de la dynamique mitochondriale très précoces ont été retrouvés chez les patients atteints de la MA.

En conclusion, ces cibles apparaissent donc comme prioritaires en tant que piste potentielle pour expliciter les mécanismes sous-jacents de RC. Des études fonctionnelles comprenant des délétion et/ou surexpression de ces protéines pourraient permettre de préciser leur rôle dans la neuroprotection ou la vulnérabilité à la MA, en particulier dans le contexte induit par STZ. De même, l'utilisation de technologies de dégradation ciblée de protéine comme les PROTACs pourraient être envisagée pour cibler spécifiquement les protéines potentiellement pathogènes. UFSP2 et USP11 étant toutes deux liées à des mécanismes de réparation de l'ADN ainsi qu'à la réponse immunitaire, une étude détaillée de ces voies dans des modèles *in-vivo* et *ex-vivo* pourrait offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. Enfin les protéines RPL39, DHODH, et COQ4 étant impliquées dans la stabilité ribosomale et mitochondriale, des analyses de la dynamique mitochondriale et ribosomale pourraient permettre d'identifier des biomarqueurs.

RÉFÉRENCES

2021 Alzheimer's disease facts and figures. (2021). *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *17*(3), 327–406. https://doi.org/10.1002/alz.12328

Abu Almaaty, A. H., Mosaad, R. M., Hassan, M. K., Ali, E. H. A., Mahmoud, G. A., Ahmed, H., Anber, N., Alkahtani, S., Abdel-Daim, M. M., Aleya, L., & Hammad, S. (2021). Urtica dioica extracts abolish scopolamine-induced neuropathies in rats. *Environmental Science and Pollution Research International*, *28*(14), 18134–18145. https://doi.org/10.1007/s11356-020-12025-y

Aguado, C., Badesso, S., Martínez-Hernández, J., Martín-Belmonte, A., Alfaro-Ruiz, R., Fernández, M., Moreno-Martínez, A. E., Cuadrado-Tejedor, M., García-Osta, A., & Luján, R. (2024). Resilience to structural and molecular changes in excitatory synapses in the hippocampus contributes to cognitive function recovery in Tg2576 mice. *Neural Regeneration Research*, *19*(9), 2068–2074. https://doi.org/10.4103/1673-5374.390963

Agüera-Ortiz, L., García-Ramos, R., Grandas Pérez, F. J., López-Álvarez, J., Montes Rodríguez, J. M., Olazarán Rodríguez, F. J., Olivera Pueyo, J., Pelegrin Valero, C., & Porta-Etessam, J. (2021). Depression in Alzheimer's Disease: A Delphi Consensus on Etiology, Risk Factors, and Clinical Management. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 638651. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.638651

Aiello Bowles, E. J., Crane, P. K., Walker, R. L., Chubak, J., LaCroix, A. Z., Anderson, M. L., Rosenberg, D., Keene, C. D., & Larson, E. B. (2019). Cognitive Resilience to Alzheimer's Disease Pathology in the Human Brain. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *68*(3), 1071–1083. https://doi.org/10.3233/JAD-180942

Alawdi, S. H., El-Denshary, E. S., Safar, M. M., Eidi, H., David, M.-O., & Abdel-Wahhab, M. A. (2017). Neuroprotective Effect of Nanodiamond in Alzheimer's Disease Rat Model: A Pivotal Role for Modulating NF-κB and STAT3 Signaling. *Molecular Neurobiology*, *54*(3), 1906–1918. https://doi.org/10.1007/s12035-016-9762-0

Alliot, J., Boghossian, S., Jourdan, D., Veyrat-Durebex, C., Pickering, G., Meynial-Denis, D., & Gaumet, N. (2002a). The LOU/c/jall Rat as an Animal Model of Healthy Aging? *The Journals of Gerontology: Series A*, *57*(8), B312–B320. https://doi.org/10.1093/gerona/57.8.B312

Alliot, J., Boghossian, S., Jourdan, D., Veyrat-Durebex, C., Pickering, G., Meynial-Denis, D., & Gaumet, N. (2002b). The LOU/c/jall Rat as an Animal Model of Healthy Aging? *The Journals of Gerontology: Series A*, *57*(8), B312–B320. https://doi.org/10.1093/gerona/57.8.B312

Alluri, R., Kilari, E. K., Pasala, P. K., Kopalli, S. R., & Koppula, S. (2023). Repurposing Diltiazem for Its Neuroprotective Anti-Dementia Role against Intra-Cerebroventricular Streptozotocin-Induced Sporadic Alzheimer's Disease-Type Rat Model. *Life*, *13*(8), Article 8. https://doi.org/10.3390/life13081688

Amani, M., Zolghadrnasab, M., & Salari, A.-A. (2019). NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiology & Behavior*, *202*, 52–61. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.01.005

Andrade, M. K., Souza, L. C., Azevedo, E. M., Bail, E. L., Zanata, S. M., Andreatini, R., & Vital, M. A. B. F. (2023). Melatonin reduces β-amyloid accumulation and improves short-term memory in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease model. *IBRO Neuroscience Reports*, *14*, 264–272. https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.01.005

Apostolova, L. G., & Thompson, P. M. (2008). Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *46*(6), 1597–1612. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.026

Arboleda-Velasquez, J. F., Lopera, F., O'Hare, M., Delgado-Tirado, S., Marino, C., Chmielewska, N., Saez-Torres, K. L., Amarnani, D., Schultz, A. P., Sperling, R. A., Leyton-Cifuentes, D., Chen, K., Baena, A., Aguillon, D., Rios-Romenets, S., Giraldo, M., Guzmán-Vélez, E., Norton, D. J., Pardilla-Delgado, E., … Quiroz, Y. T. (2019). Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: A case report. *Nature Medicine*, *25*(11), 1680–1683. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0611-3

Arenaza-Urquijo, E. M., Przybelski, S. A., Lesnick, T. L., Graff-Radford, J., Machulda, M. M., Knopman, D. S., Schwarz, C. G., Lowe, V. J., Mielke, M. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., & Vemuri, P. (2019). The metabolic brain signature of cognitive resilience in the 80+: Beyond Alzheimer pathologies. *Brain: A Journal of Neurology*, *142*(4), 1134–1147. https://doi.org/10.1093/brain/awz037

Arenaza-Urquijo, E. M., & Vemuri, P. (2018). Resistance vs resilience to Alzheimer disease: Clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology*, *90*(15), 695–703. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005303

Arendash, G. W., King, D. L., Gordon, M. N., Morgan, D., Hatcher, J. M., Hope, C. E., & Diamond, D. M. (2001). Progressive, age-related behavioral impairments in transgenic mice carrying both mutant

amyloid precursor protein and presenilin-1 transgenes. *Brain Research*, *891*(1–2), 42–53. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)03186-3

Arendt, T., Brückner, M. K., Bigl, V., & Marcova, L. (1995). Dendritic reorganisation in the basal forebrain under degenerative conditions and its defects in Alzheimer's disease. II. Ageing, Korsakoff's disease, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Journal of Comparative Neurology*, *351*(2), 189–222. https://doi.org/10.1002/cne.903510203

Arnold, Steven. E., Louneva, N., Cao, K., Wang, L.-S., Han, L.-Y., Wolk, D. A., Negash, S., Leurgans, S. E., Schneider, J. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (2013). Cellular, synaptic and biochemical features of resilient cognition in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *34*(1), 157–168. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.03.004

Ashraf, A., Ashton, N. J., Chatterjee, P., Goozee, K., Shen, K., Fripp, J., Ames, D., Rowe, C., Masters, C. L., Villemagne, V., Hye, A., Martins, R. N., So, P.-W., & AIBL. (2020). Plasma transferrin and hemopexin are associated with altered Aβ uptake and cognitive decline in Alzheimer's disease pathology. *Alzheimer's Research & Therapy*, *12*(1), 72. https://doi.org/10.1186/s13195-020-00634-1

Attoh-Mensah, E., Léger, M., Loggia, G., Fréret, T., Chavoix, C., & Schumann-Bard, P. (2021). Effects of chronic tramadol administration on cognitive flexibility in mice. *Psychopharmacology*, *238*(10), 2883–2893. https://doi.org/10.1007/s00213-021-05903-x

Audrain, M., Fol, R., Dutar, P., Potier, B., Billard, J.-M., Flament, J., Alves, S., Burlot, M.-A., Dufayet-Chaffaud, G., Bemelmans, A.-P., Valette, J., Hantraye, P., Déglon, N., Cartier, N., & Braudeau, J. (2016). Alzheimer's disease-like APP processing in wild-type mice identifies synaptic defects as initial steps of disease progression. *Molecular Neurodegeneration*, *11*, 5. https://doi.org/10.1186/s13024-016-0070-y

Audrain, M., Souchet, B., Alves, S., Fol, R., Viode, A., Haddjeri, A., Tada, S., Orefice, N. S., Joséphine, C., Bemelmans, A.-P., Delzescaux, T., Déglon, N., Hantraye, P., Akwa, Y., Becher, F., Billard, J.-M., Potier, B., Dutar, P., Cartier, N., & Braudeau, J. (2018). βAPP Processing Drives Gradual Tau Pathology in an Age-Dependent Amyloid Rat Model of Alzheimer's Disease. *Cerebral Cortex*, *28*(11), 3976–3993. https://doi.org/10.1093/cercor/bhx260

Azman, K. F., & Zakaria, R. (2019). D-Galactose-induced accelerated aging model: An overview. *Biogerontology*, *20*(6), 763–782. https://doi.org/10.1007/s10522-019-09837-y

Bai, N., Li, N., Cheng, R., Guan, Y., Zhao, X., Song, Z., Xu, H., Yi, F., Jiang, B., Li, X., Wu, X., Jiang, C., Zhou, T., Guo, Q., Guo, W., Feng, Y., Wang, Z., Ma, M., Yu, Y., … Cao, L. (2022). Inhibition of SIRT2 promotes APP acetylation and ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice. *Cell Reports*, *40*(2), 111062. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111062

Barnes, J., Bartlett, J. W., van de Pol, L. A., Loy, C. T., Scahill, R. I., Frost, C., Thompson, P., & Fox, N. C. (2009). A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *30*(11), 1711–1723. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.010

Barroeta-Espar, I., Weinstock, L. D., Perez-Nievas, B. G., Meltzer, A. C., Siao Tick Chong, M., Amaral, A. C., Murray, M. E., Moulder, K. L., Morris, J. C., Cairns, N. J., Parisi, J. E., Lowe, V. J., Petersen, R. C., Kofler, J., Ikonomovic, M. D., López, O., Klunk, W. E., Mayeux, R. P., Frosch, M. P., … Gomez-Isla, T. (2019). Distinct cytokine profiles in human brains resilient to Alzheimer's pathology. *Neurobiology of Disease*, *121*, 327–337. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.10.009

Barsoum, S., Latimer, C. S., Nolan, A. L., Barrett, A., Chang, K., Troncoso, J., Keene, C. D., & Benjamini, D. (2024). Resiliency to Alzheimer's disease neuropathology can be distinguished from dementia using cortical astrogliosis imaging. *bioRxiv*, 2024.05.06.592719. https://doi.org/10.1101/2024.05.06.592719

Bassani, T. B., Bonato, J. M., Machado, M. M. F., Cóppola-Segovia, V., Moura, E. L. R., Zanata, S. M., Oliveira, R. M. M. W., & Vital, M. A. B. F. (2018). Decrease in Adult Neurogenesis and Neuroinflammation Are Involved in Spatial Memory Impairment in the Streptozotocin-Induced Model of Sporadic Alzheimer's Disease in Rats. *Molecular Neurobiology*, *55*(5), 4280–4296. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0645-9

Bavarsad, K., Hadjzadeh, M.-A.-R., Hosseini, M., Pakdel, R., Beheshti, F., Bafadam, S., & Ashaari, Z. (2020). Effects of levothyroxine on learning and memory deficits in a rat model of Alzheimer's disease: The role of BDNF and oxidative stress. *Drug and Chemical Toxicology*, *43*(1), 57–63. https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1481085

Bazin, H., Deckers, C., Beckers, A., & Heremans, J. F. (1972). Transplantable immunoglobulin-secreting tumours in rats. I. General features of LOU-Ws1 strain rat immunocytomas and their monoclonal proteins. *International Journal of Cancer*, *10*(3), 568–580. https://doi.org/10.1002/ijc.2910100316

Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., Mendes de Leon, C. F., Arnold, S. E., Barnes, L. L., & Bienias, J. L. (2003). Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*, *60*(12), 1909–1915. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000069923.64550.9F

Biasibetti, R., Almeida Dos Santos, J. P., Rodrigues, L., Wartchow, K. M., Suardi, L. Z., Nardin, P., Selistre, N. G., Vázquez, D., & Gonçalves, C.-A. (2017). Hippocampal changes in STZ-model of Alzheimer's disease are dependent on sex. *Behavioural Brain Research*, *316*, 205–214. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.057

Biddle, K. D., d'Oleire Uquillas, F., Jacobs, H. I. L., Zide, B., Kirn, D. R., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Donovan, N. J. (2019). Social Engagement and Amyloid-β-Related Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *27*(11), 1247–1256. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.05.005

Bilousova, T., Miller, C. A., Poon, W. W., Vinters, H. V., Corrada, M., Kawas, C., Hayden, E. Y., Teplow, D. B., Glabe, C., Albay, R., Cole, G. M., Teng, E., & Gylys, K. H. (2016). Synaptic Amyloid-β Oligomers Precede p-Tau and Differentiate High Pathology Control Cases. *The American Journal of Pathology*, *186*(1), 185–198. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.018

Bocancea, D. I., Svenningsson, A. L., van Loenhoud, A. C., Groot, C., Barkhof, F., Strandberg, O., Smith, R., La Joie, R., Rosen, H. J., Pontecorvo, M. J., Rabinovici, G. D., van der Flier, W. M., Hansson, O., & Ossenkoppele, R. (2023). Determinants of cognitive and brain resilience to tau pathology: A longitudinal analysis. *Brain*, *146*(9), 3719–3734. https://doi.org/10.1093/brain/awad100

Boghossian, S., Nzang Nguema, G., Jourdan, D., & Alliot, J. (2002). Old as mature LOU/c/jall rats enhance protein selection in response to a protein deprivation. *Experimental Gerontology*, *37*(12), 1431–1440. https://doi.org/10.1016/s0531-5565(02)00174-2

Bokare, A. M., Bhonde, M., Goel, R., & Nayak, Y. (2018). 5-HT6 receptor agonist and antagonist modulates ICV-STZ-induced memory impairment in rats. *Psychopharmacology*, *235*(5), 1557–1570. https://doi.org/10.1007/s00213-018-4866-z

Boros, B. D., Greathouse, K. M., Gentry, E. G., Curtis, K. A., Birchall, E. L., Gearing, M., & Herskowitz, J. H. (2017). Dendritic spines provide cognitive resilience against Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *82*(4), 602–614. https://doi.org/10.1002/ana.25049

Brayne, C., Ince, P. G., Keage, H. A. D., McKeith, I. G., Matthews, F. E., Polvikoski, T., & Sulkava, R. (2010). Education, the brain and dementia: Neuroprotection or compensation?: EClipSE Collaborative Members. *Brain*, *133*(8), 2210–2216. https://doi.org/10.1093/brain/awq185

Budd Haeberlein, S., Aisen, P. S., Barkhof, F., Chalkias, S., Chen, T., Cohen, S., Dent, G., Hansson, O., Harrison, K., von Hehn, C., Iwatsubo, T., Mallinckrodt, C., Mummery, C. J., Muralidharan, K. K., Nestorov, I., Nisenbaum, L., Rajagovindan, R., Skordos, L., Tian, Y., … Sandrock, A. (2022). Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *9*(2), 197–210. https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30

Burbach, G. J., Hellweg, R., Haas, C. A., Del Turco, D., Deicke, U., Abramowski, D., Jucker, M., Staufenbiel, M., & Deller, T. (2004). Induction of brain-derived neurotrophic factor in plaque-associated glial cells of aged APP23 transgenic mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *24*(10), 2421–2430. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5599-03.2004

Burnes, D., & Burnette, D. (2013). Broadening the etiological discourse on Alzheimer's disease to include trauma and posttraumatic stress disorder as psychosocial risk factors. *Journal of Aging Studies*, *27 3*, 218–224. https://doi.org/10.1016/j.jaging.2013.03.002

Butterfield, D. A., & Pocernich, C. B. (2003). The glutamatergic system and Alzheimer's disease: Therapeutic implications. *CNS Drugs*, *17*(9), 641–652. https://doi.org/10.2165/00023210-200317090-00004

Butterfield, D. A., & Poon, H. F. (2005). The senescence-accelerated prone mouse (SAMP8): A model of age-related cognitive decline with relevance to alterations of the gene expression and protein abnormalities in Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, *40*(10), 774–783. https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.05.007

Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: The cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 701–710. https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2

Cai, B., Shao, N., Ye, T., Zhou, P., Si, W., Song, H., Wang, G., & Kou, J. (2023). Phosphorylation of MAP 1A regulates hyperphosphorylation of Tau in Alzheimer's disease model. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *49*(5), e12934. https://doi.org/10.1111/nan.12934

Canudas, A. M., Gutierrez-Cuesta, J., Rodríguez, M. I., Acuña-Castroviejo, D., Sureda, F. X., Camins, A., & Pallàs, M. (2005). Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau in senescence-accelerated mouse (SAM). *Mechanisms of Ageing and Development*, *126*(12), 1300–1304. https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.07.008

Castillo, E., Leon, J., Mazzei, G., Abolhassani, N., Haruyama, N., Saito, T., Saido, T., Hokama, M., Iwaki, T., Ohara, T., Ninomiya, T., Kiyohara, Y., Sakumi, K., LaFerla, F. M., & Nakabeppu, Y. (2017). Comparative profiling of cortical gene expression in Alzheimer's disease patients and mouse models demonstrates a link between amyloidosis and neuroinflammation. *Scientific Reports*, *7*(1), 17762. https://doi.org/10.1038/s41598-017-17999-3

Castonguay, D., Dufort-Gervais, J., Ménard, C., Chatterjee, M., Quirion, R., Bontempi, B., Schneider, J. S., Arnsten, A. F. T., Nairn, A. C., Norris, C. M., Ferland, G., Bézard, E., Gaudreau, P., Lombroso, P. J., & Brouillette, J. (2018). The Tyrosine Phosphatase STEP Is Involved in Age-Related Memory Decline. *Current Biology: CB*, *28*(7), 1079-1089.e4. https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.02.047

Chau, D. D.-L., Ng, L. L.-H., Zhai, Y., & Lau, K.-F. (2023). Amyloid precursor protein and its interacting proteins in neurodevelopment. *Biochemical Society Transactions*, *51*(4), 1647–1659. https://doi.org/10.1042/BST20221527

Chen, L., Gu, Y., & Huang, L. Y. (1995). The mechanism of action for the block of NMDA receptor channels by the opioid peptide dynorphin. *Journal of Neuroscience*, *15*(6), 4602–4611. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-06-04602.1995

Chen, Y., Liang, Z., Blanchard, J., Dai, C.-L., Sun, S., Lee, M. H., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Liu, F., & Gong, C.-X. (2013). A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: Similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Molecular Neurobiology*, *47*(2), 711–725. https://doi.org/10.1007/s12035-012-8375-5

Chen, Y., Song, S., Parhizkar, S., Lord, J., Zhu, Y., Strickland, M. R., Wang, C., Park, J., Tabor, G. T., Jiang, H., Li, K., Davis, A. A., Yuede, C. M., Colonna, M., Ulrich, J. D., & Holtzman, D. M. (2024).

APOE3ch alters microglial response and suppresses Aβ-induced tau seeding and spread. *Cell*, *187*(2), 428-445.e20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.029

Choi, D. H., Kwon, I. S., Koo, J. H., Jang, Y. C., Kang, E. B., Byun, J. E., Um, H. S., Park, H. S., Yeom, D. C., Cho, I. H., & Cho, J. Y. (2014). The effect of treadmill exercise on inflammatory responses in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, *18*(2), 225–233. https://doi.org/10.5717/jenb.2014.18.2.225

Clemmensen, C., Aznar, S., Knudsen, G. M., & Klein, A. B. (2012). The Microtubule-Associated Protein 1A (MAP1A) is an Early Molecular Target of Soluble Aβ-Peptide. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *32*(4), 561–566. https://doi.org/10.1007/s10571-011-9796-9

Clifford, K. P., Miles, A. E., Prevot, T. D., Misquitta, K. A., Ellegood, J., Lerch, J. P., Sibille, E., Nikolova, Y. S., & Banasr, M. (2023). Brain structure and working memory adaptations associated with maturation and aging in mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *15*, 1195748. https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1195748

Colangeli, S., Boccia, M., Verde, P., Guariglia, P., Bianchini, F., & Piccardi, L. (2016). Cognitive Reserve in Healthy Aging and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of fMRI Studies. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *31*(5), 443–449. https://doi.org/10.1177/1533317516653826

Comas-Herrera, A., International, A. D., Aguzzoli, E., Farina, N., Read, S., & Evans-Lacko, S. (2024). *World Alzheimer Report 2024: Global changes in attitudes to dementia*. https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2024/

Couturier, K., Servais, S., Koubi, H., Sempore, B., Sornay-Mayet, M.-H., Cottet-Emard, J.-M., Lavoie, J.-M., & Favier, R. (2002). Metabolic Characteristics and Body Composition in a Model of Anti-Obese Rats (Lou/C). *Obesity Research*, *10*(3), 188–195. https://doi.org/10.1038/oby.2002.29

Crunfli, F., Vrechi, T. A., Costa, A. P., & Torrão, A. S. (2019). Cannabinoid Receptor Type 1 Agonist ACEA Improves Cognitive Deficit on STZ-Induced Neurotoxicity Through Apoptosis Pathway and NO Modulation. *Neurotoxicity Research*, *35*(3), 516–529. https://doi.org/10.1007/s12640-018-9991-2

Cummings, J., Apostolova, L., Rabinovici, G. D., Atri, A., Aisen, P., Greenberg, S., Hendrix, S., Selkoe, D., Weiner, M., Petersen, R. C., & Salloway, S. (2023). Lecanemab: Appropriate Use

Recommendations. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *10*(3), 362–377. https://doi.org/10.14283/jpad.2023.30

Cummings, J., Lee, G., Nahed, P., Kambar, M. E. Z. N., Zhong, K., Fonseca, J., & Taghva, K. (2022). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, *8*(1), e12295. https://doi.org/10.1002/trc2.12295

Cummings, J., Zhou, Y., Lee, G., Zhong, K., Fonseca, J., & Cheng, F. (2024). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions*, *10*(2), e12465. https://doi.org/10.1002/trc2.12465

da Silva, E. M. G., Fischer, J. S. G., Souza, I. de L. S., Andrade, A. C. C., Souza, L. de C. e, de Andrade, M. K., Carvalho, P. C., Souza, R. L. R., Vital, M. A. B. F., & Passetti, F. (2024). Proteomic Analysis of a Rat Streptozotocin Model Shows Dysregulated Biological Pathways Implicated in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(5), 2772. https://doi.org/10.3390/ijms25052772

de Pins, B., Cifuentes-Díaz, C., Farah, A. T., López-Molina, L., Montalban, E., Sancho-Balsells, A., López, A., Ginés, S., Delgado-García, J. M., Alberch, J., Gruart, A., Girault, J.-A., & Giralt, A. (2019). Conditional BDNF Delivery from Astrocytes Rescues Memory Deficits, Spine Density, and Synaptic Properties in the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer Disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *39*(13), 2441–2458. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2121-18.2019

Del Valle, J., Duran-Vilaregut, J., Manich, G., Casadesús, G., Smith, M. A., Camins, A., Pallàs, M., Pelegrí, C., & Vilaplana, J. (2010). Early amyloid accumulation in the hippocampus of SAMP8 mice. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *19*(4), 1303–1315. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1321

Demichev, V., Messner, C. B., Vernardis, S. I., Lilley, K. S., & Ralser, M. (2020). DIA-NN: Neural networks and interference correction enable deep proteome coverage in high throughput. *Nature Methods*, *17*(1), 41–44. https://doi.org/10.1038/s41592-019-0638-x

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | Psychiatry Online. (n.d.). DSM Library. Retrieved 17 April 2025, from https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596

Domingues, C., da Cruz E Silva, O. A. B., & Henriques, A. G. (2017). Impact of Cytokines and Chemokines on Alzheimer's Disease Neuropathological Hallmarks. *Current Alzheimer Research*, *14*(8), 870–882. https://doi.org/10.2174/1567205014666170317113606

Donzis, E. J., & Tronson, N. C. (2014). Modulation of learning and memory by cytokines: Signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiology of Learning and Memory*, *115*, 68–77. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.008

Drago, D., Folin, M., Baiguera, S., Tognon, G., Ricchelli, F., & Zatta, P. (2007). Comparative effects of Abeta(1-42)-Al complex from rat and human amyloid on rat endothelial cell cultures. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *11*(1), 33–44. https://doi.org/10.3233/jad-2007-11107

Drummond, E., & Wisniewski, T. (2017). Alzheimer's disease: Experimental models and reality. *Acta Neuropathologica*, *133*(2), 155–175. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1662-x

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet. Neurology*, *6*(8), Article 8. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavedo, E., Crutch, S., Dartigues, J.-F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., … Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *12*(3), 292–323. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002

Dumitrescu, L., Mahoney, E. R., Mukherjee, S., Lee, M. L., Bush, W. S., Engelman, C. D., Lu, Q., Fardo, D. W., Trittschuh, E. H., Mez, J., Kaczorowski, C., Hernandez Saucedo, H., Widaman, K. F., Buckley, R., Properzi, M., Mormino, E., Yang, H.-S., Harrison, T., Hedden, T., … Hohman, T. J. (2020). Genetic variants and functional pathways associated with resilience to Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *143*(8), 2561–2575. https://doi.org/10.1093/brain/awaa209

Eckles-Smith, K., Clayton, D., Bickford, P., & Browning, M. D. (2000). Caloric restriction prevents age-related deficits in LTP and in NMDA receptor expression. *Brain Research. Molecular Brain Research*, *78*(1–2), 154–162. https://doi.org/10.1016/s0169-328x(00)00088-7

Eissman, J. M., Dumitrescu, L., Mahoney, E. R., Smith, A. N., Mukherjee, S., Lee, M. L., Scollard, P., Choi, S. E., Bush, W. S., Engelman, C. D., Lu, Q., Fardo, D. W., Trittschuh, E. H., Mez, J., Kaczorowski, C. C., Hernandez Saucedo, H., Widaman, K. F., Buckley, R. F., Properzi, M. J., … Hohman, T. J. (2022). Sex differences in the genetic architecture of cognitive resilience to Alzheimer's disease. *Brain*, *145*(7), 2541–2554. https://doi.org/10.1093/brain/awac177

Erazi, H., Sansar, W., Ahboucha, S., & Gamrani, H. (2010). Aluminum affects glial system and behavior of rats. *Comptes Rendus Biologies*, *333*(1), 23–27. https://doi.org/10.1016/j.crvi.2009.09.016

Erickson, C. A., & Barnes, C. A. (2003). The neurobiology of memory changes in normal aging. *Experimental Gerontology*, *38*(1–2), 61–69. https://doi.org/10.1016/s0531-5565(02)00160-2

Etnier, J. L., Karper, W. B., Labban, J. D., Piepmeier, A. T., Shih, C.-H., Dudley, W. N., Henrich, V. C., & Wideman, L. (2018). The Physical Activity and Alzheimer's Disease (PAAD) Study: Cognitive outcomes. *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine*, *52*(2), 175–185. https://doi.org/10.1093/abm/kax035

Ewers, M., Franzmeier, N., Suárez-Calvet, M., Morenas-Rodriguez, E., Caballero, M. A. A., Kleinberger, G., Piccio, L., Cruchaga, C., Deming, Y., Dichgans, M., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Weiner, M. W., Haass, C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Increased soluble TREM2 in cerebrospinal fluid is associated with reduced cognitive and clinical decline in Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, *11*(507), eaav6221. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav6221

Ewers, M., Luan, Y., Frontzkowski, L., Neitzel, J., Rubinski, A., Dichgans, M., Hassenstab, J., Gordon, B. A., Chhatwal, J. P., Levin, J., Schofield, P., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C., Goate, A., Karch, C. M., Fagan, A. M., McDade, E., Allegri, R., Berman, S., … Network, for the A. D. N. I. and the D. I. A. (2021). Segregation of functional networks is associated with cognitive resilience in Alzheimer's disease. *Brain*, *144*(7), 2176–2185. https://doi.org/10.1093/brain/awab112

Faborode, O. S., Dalle, E., & Mabandla, M. V. (2022). Trauma-like exposure alters neuronal apoptosis, Bin1, Fkbp5 and NR2B expression in an amyloid-beta (1–42) rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, *190*, 107611. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2022.107611

Fan, D., Li, J., Zheng, B., Hua, L., & Zuo, Z. (2016). Enriched Environment Attenuates Surgery-Induced Impairment of Learning, Memory, and Neurogenesis Possibly by Preserving BDNF Expression. *Molecular Neurobiology*, *53*(1), 344–354. https://doi.org/10.1007/s12035-014-9013-1

Fernández-Martínez, J. L., Álvarez-Machancoses, Ó., deAndrés-Galiana, E. J., Bea, G., & Kloczkowski, A. (2020). Robust Sampling of Defective Pathways in Alzheimer's Disease. Implications in Drug Repositioning. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(10), 3594. https://doi.org/10.3390/ijms21103594

Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R., & Ribeiro, F. M. (2016). Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Current Neuropharmacology*, *14*(1), 101–115. https://doi.org/10.2174/1570159x13666150716165726

Ferrer, I., Gómez, A., Carmona, M., Huesa, G., Porta, S., Riera-Codina, M., Biagioli, M., Gustincich, S., & Aso, E. (2011). Neuronal Hemoglobin is Reduced in Alzheimer's Disease, Argyrophilic Grain Disease, Parkinson's Disease, and Dementia with Lewy Bodies. *Journal of Alzheimer's Disease*, *23*(3), 537–550. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101485

Fifre, A., Sponne, I., Koziel, V., Kriem, B., Potin, F. T. Y., Bihain, B. E., Olivier, J.-L., Oster, T., & Pillot, T. (2006). Microtubule-associated Protein MAP1A, MAP1B, and MAP2 Proteolysis during Soluble Amyloid β-Peptide-induced Neuronal Apoptosis: SYNERGISTIC INVOLVEMENT OF CALPAIN AND CASPASE-3*. *Journal of Biological Chemistry*, *281*(1), 229–240. https://doi.org/10.1074/jbc.M507378200

Fischer, R., & Kessler, B. M. (2015). Gel-aided sample preparation (GASP)—A simplified method for gel-assisted proteomic sample generation from protein extracts and intact cells. *Proteomics*, *15*(7), 1224–1229. https://doi.org/10.1002/pmic.201400436

Fleitas, C., Piñol-Ripoll, G., Marfull, P., Rocandio, D., Ferrer, I., Rampon, C., Egea, J., & Espinet, C. (2018). proBDNF is modified by advanced glycation end products in Alzheimer's disease and causes neuronal apoptosis by inducing p75 neurotrophin receptor processing. *Molecular Brain*, *11*(1), 68. https://doi.org/10.1186/s13041-018-0411-6

Flood, J. F., Farr, S. A., Uezu, K., & Morley, J. E. (1998). Age-related changes in septal serotonergic, GABAergic and glutamatergic facilitation of retention in SAMP8 mice. *Mechanisms of Ageing and Development*, *105*(1–2), 173–188. https://doi.org/10.1016/s0047-6374(98)00098-0

Frautschy, S. A., Yang, F., Calderón, L., & Cole, G. M. (1996). Rodent models of Alzheimer's disease: Rat A beta infusion approaches to amyloid deposits. *Neurobiology of Aging*, *17*(2), 311–321. https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)02073-x

Fuller, S., Carrigan, N., Sohrabi, H., & Martins, R. (2019). Current and Developing Methods for Diagnosing Alzheimer's Disease. *Neurodegeneration and Alzheimer's Disease*. https://doi.org/10.1002/9781119356752.CH3

Gaetani, L., Bellomo, G., Parnetti, L., Blennow, K., Zetterberg, H., & Di Filippo, M. (2021). Neuroinflammation and Alzheimer's Disease: A Machine Learning Approach to CSF Proteomics. *Cells*, *10*(8), 1930. https://doi.org/10.3390/cells10081930

Gáll, Z., Boros, B., Kelemen, K., Urkon, M., Zolcseak, I., Márton, K., & Kolcsar, M. (2024). Melatonin improves cognitive dysfunction and decreases gliosis in the streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, *15*. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1447757

Galvin, J. E., Kleiman, M. J., Chrisphonte, S., Cohen, I., Disla, S., Galvin, C. B., Greenfield, K. K., Moore, C., Rawn, S., Riccio, M. L., Rosenfeld, A., Simon, J., Walker, M., & Tolea, M. I. (2021). The Resilience Index: A Quantifiable Measure of Brain Health and Risk of Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *84*(4), 1729–1746. https://doi.org/10.3233/JAD-215077

Garnier-Crussard, A., Bougacha, S., Wirth, M., Dautricourt, S., Sherif, S., Landeau, B., Gonneaud, J., De Flores, R., de la Sayette, V., Vivien, D., Krolak-Salmon, P., & Chételat, G. (2022). White matter hyperintensity topography in Alzheimer's disease and links to cognition. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *18*(3), 422–433. https://doi.org/10.1002/alz.12410

Garthe, A., Roeder, I., & Kempermann, G. (2016). Mice in an enriched environment learn more flexibly because of adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus*, *26*(2), 261–271. https://doi.org/10.1002/hipo.22520

George, A. J., Gordon, L., Beissbarth, T., Koukoulas, I., Holsinger, R. M. D., Perreau, V., Cappai, R., Tan, S.-S., Masters, C. L., Scott, H. S., & Li, Q.-X. (2010). A Serial Analysis of Gene Expression Profile of the Alzheimer's Disease Tg2576 Mouse Model. *Neurotoxicity Research*, *17*(4), 360–379. https://doi.org/10.1007/s12640-009-9112-3

Gephine, L., Roux, C. M., Freret, T., Boulouard, M., & Leger, M. (2024). Vulnerability of Spatial Pattern Separation in 5xFAD Alzheimer's Disease Mouse Model. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *97*(4), 1889–1900. https://doi.org/10.3233/JAD-231112

Glenner, G. G., & Wong, C. W. (1984). Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *120*(3), 885–890. https://doi.org/10.1016/s0006-291x(84)80190-4

Gómez-Ramos, A., Díaz-Nido, J., Smith, M. A., Perry, G., & Avila, J. (2003). Effect of the lipid peroxidation product acrolein on tau phosphorylation in neural cells. *Journal of Neuroscience Research*, *71*(6), 863–870. https://doi.org/10.1002/jnr.10525

Govindpani, K., Turner, C., Waldvogel, H. J., Faull, R. L. M., & Kwakowsky, A. (2020). Impaired Expression of GABA Signaling Components in the Alzheimer's Disease Middle Temporal Gyrus. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(22), Article 22. https://doi.org/10.3390/ijms21228704
Grayson, B., Leger, M., Piercy, C., Adamson, L., Harte, M., & Neill, J. C. (2015). Assessment of disease-related cognitive impairments using the novel object recognition (NOR) task in rodents. *Behavioural Brain Research*, *285*, 176–193. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.10.025

Grell, M., Douni, E., Wajant, H., Löhden, M., Clauss, M., Maxeiner, B., Georgopoulos, S., Lesslauer, W., Kollias, G., Pfizenmaier, K., & Scheurich, P. (1995). The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell*, *83*, 793–802. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90192-2

Grieb, P. (2016). Intracerebroventricular Streptozotocin Injections as a Model of Alzheimer's Disease: In Search of a Relevant Mechanism. *Molecular Neurobiology*, *53*(3), 1741–1752. https://doi.org/10.1007/s12035-015-9132-3

Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*, 437. https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00437

Guo, Q., Li, H., Gaddam, S. S. K., Justice, N. J., Robertson, C. S., & Zheng, H. (2012). Amyloid precursor protein revisited: Neuron-specific expression and highly stable nature of soluble derivatives. *The Journal of Biological Chemistry*, *287*(4), 2437–2445. https://doi.org/10.1074/jbc.M111.315051

Guo, Y., Cai, C., Zhang, B., Tan, B., Tang, Q., Lei, Z., Qi, X., Chen, J., Zheng, X., Zi, D., Li, S., & Tan, J. (2024). Targeting USP11 regulation by a novel lithium-organic coordination compound improves neuropathologies and cognitive functions in Alzheimer transgenic mice. *EMBO Molecular Medicine*, 1–26. https://doi.org/10.1038/s44321-024-00146-7

Habeck, C., Argiris, G., & Stern, Y. (2024). *Brain Resilience to Targeted Attack of Resting BOLD Networks as a Measure of Cognitive Reserve*. Research Square. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5356022/v1

Hachinski, V., & Avan, A. (2022). A new definition of brain reserve. *Alzheimer's & Dementia*, *18*(3), 535–537. https://doi.org/10.1002/alz.12562

Haider, S., Liaquat, L., Shahzad, S., Sadir, S., Madiha, S., Batool, Z., Tabassum, S., Saleem, S., Naqvi, F., & Perveen, T. (2015). A high dose of short term exogenous D-galactose administration in young male rats produces symptoms simulating the natural aging process. *Life Sciences*, *124*, 110–119. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.01.016

Halawany, A. M. E., Sayed, N. S. E., Abdallah, H. M., & Dine, R. S. E. (2017). Protective effects of gingerol on streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease: Emphasis on inhibition of β-amyloid, COX-2, alpha-, beta - secretases and APH1a. *Scientific Reports*, *7*(1), 2902. https://doi.org/10.1038/s41598-017-02961-0

Hao, L., Huang, H., Gao, J., Marshall, C., Chen, Y., & Xiao, M. (2014). The influence of gender, age and treatment time on brain oxidative stress and memory impairment induced by D-galactose in mice. *Neuroscience Letters*, *571*, 45–49. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.038

Hardy, J. (2006). Has the Amyloid Cascade Hypothesis for Alzheimers Disease been Proved? *Current Alzheimer Research*, *3*(1), 71–73. https://doi.org/10.2174/156720506775697098

Harkany, T., Abrahám, I., Timmerman, W., Laskay, G., Tóth, B., Sasvári, M., Kónya, C., Sebens, J. B., Korf, J., Nyakas, C., Zarándi, M., Soós, K., Penke, B., & Luiten, P. G. (2000). Beta-amyloid neurotoxicity is mediated by a glutamate-triggered excitotoxic cascade in rat nucleus basalis. *The*

European Journal of Neuroscience, *12*(8), 2735–2745. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00164.x

Hoefer, M., Allison, S. C., Schauer, G. F., Neuhaus, J. M., Hall, J., Dang, J. N., Weiner, M. W., Miller, B. L., & Rosen, H. J. (2008). Fear conditioning in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Brain*, *131*(6), 1646–1657. https://doi.org/10.1093/brain/awn082

Hoenig, M. C., Bischof, G. N., Hammes, J., Faber, J., Fliessbach, K., van Eimeren, T., & Drzezga, A. (2017). Tau pathology and cognitive reserve in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *57*, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.004

Holcomb, L. A., Gordon, M. N., Jantzen, P., Hsiao, K., Duff, K., & Morgan, D. (1999). Behavioral changes in transgenic mice expressing both amyloid precursor protein and presenilin-1 mutations: Lack of association with amyloid deposits. *Behavior Genetics*, *29*(3), 177–185. https://doi.org/10.1023/a:1021691918517

Horiuchi, T., Mitoma, H., Harashima, S., Tsukamoto, H., & Shimoda, T. (2010). Transmembrane TNF-alpha: Structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford, England)*, *49*(7), 1215–1228. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq031

Hornberger, M., Yew, B., Gilardoni, S., Mioshi, E., Gleichgerrcht, E., Manes, F., & Hodges, J. R. (2014). Ventromedial-frontopolar prefrontal cortex atrophy correlates with insight loss in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, *35*(2), 616–626. https://doi.org/10.1002/hbm.22200

Hsiao, Y.-H., Hung, H.-C., Chen, S.-H., & Gean, P.-W. (2014). Social interaction rescues memory deficit in an animal model of Alzheimer's disease by increasing BDNF-dependent hippocampal neurogenesis. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(49), 16207–16219. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0747-14.2014

Hurst, C., Pugh, D. A., Abreha, M. H., Duong, D. M., Dammer, E. B., Bennett, D. A., Herskowitz, J. H., & Seyfried, N. T. (2023). Integrated Proteomics to Understand the Role of Neuritin (NRN1) as a Mediator of Cognitive Resilience to Alzheimer's Disease. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, *22*(5), 100542. https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2023.100542

Hüttenrauch, M., Salinas, G., & Wirths, O. (2016). Effects of Long-Term Environmental Enrichment on Anxiety, Memory, Hippocampal Plasticity and Overall Brain Gene Expression in C57BL6 Mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *9*, 62. https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00062

Iacono, D., Markesbery, W. R., Gross, M., Pletnikova, O., Rudow, G., Zandi, P., & Troncoso, J. C. (2009). The Nun Study. *Neurology*, *73*(9), 665–673. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b01077

Irvine, K., Laws, K. R., Gale, T. M., & Kondel, T. K. (2012). Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: A meta analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *34*(9), 989–998. https://doi.org/10.1080/13803395.2012.712676

Ishrat, T., Parveen, K., Khan, M. M., Khuwaja, G., Khan, M. B., Yousuf, S., Ahmad, A., Shrivastav, P., & Islam, F. (2009). Selenium prevents cognitive decline and oxidative damage in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Brain Research*, *1281*, 117–127. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.04.010

Jack, C. R., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *20*(8), 5143–5169. https://doi.org/10.1002/alz.13859

Jauny, G., Eustache, F., & Hinault, T. T. (2022). M/EEG Dynamics Underlying Reserve, Resilience, and Maintenance in Aging: A Review. *Frontiers in Psychology*, *13*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.861973

Javadpour, P., Askari, S., Rashidi, F. S., Dargahi, L., Ahmadiani, A., & Ghasemi, R. (2021). Imipramine alleviates memory impairment and hippocampal apoptosis in STZ-induced sporadic Alzheimer's rat model: Possible contribution of MAPKs and insulin signaling. *Behavioural Brain Research*, *408*, 113260. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113260

Jawhar, S., Trawicka, A., Jenneckens, C., Bayer, T. A., & Wirths, O. (2012). Motor deficits, neuron loss, and reduced anxiety coinciding with axonal degeneration and intraneuronal Aβ aggregation in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *33*(1), 196.e29-196.e40. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.027

Jean-Marie Billard. 2015. (2015). D-Serine in the aging hippocampus. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *116*, 18–24. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.02.013

Joannette, M., Bocti, C., Dupont, P. S., Lavallée, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T., Chertkow, H., & Joubert, S. (2020). Education as a Moderator of the Relationship Between Episodic Memory and Amyloid Load in Normal Aging. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *75*(10), 1820–1826. https://doi.org/10.1093/gerona/glz235

Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., Guériot, C., Koric, L., Ranjeva, J.-P., Felician, O., Guye, M., & Ceccaldi, M. (2016). Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*, *74*, 217–232. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.10.014

Kamat, P. K., Kalani, A., Rai, S., Tota, S. K., Kumar, A., & Ahmad, A. S. (2016). Streptozotocin Intracerebroventricular-Induced Neurotoxicity and Brain Insulin Resistance: A Therapeutic Intervention for Treatment of Sporadic Alzheimer's Disease (sAD)-Like Pathology. *Molecular Neurobiology*, *53*(7), 4548–4562. https://doi.org/10.1007/s12035-015-9384-y

Kappeler, L., Zizzari, P., Alliot, J., Epelbaum, J., & Bluet-Pajot, M.-T. (2004). Delayed age-associated decrease in growth hormone pulsatile secretion and increased orexigenic peptide expression in the Lou C/JaLL rat. *Neuroendocrinology*, *80*(5), 273–283. https://doi.org/10.1159/000083610

Karran, E., Mercken, M., & Strooper, B. D. (2011). The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, *10*(9), 698–712. https://doi.org/10.1038/nrd3505

Katsumi, Y., Touroutoglou, A., Brickhouse, M., Eloyan, A., Eckbo, R., Zaitsev, A., La Joie, R., Lagarde, J., Schonhaut, D., Thangarajah, M., Taurone, A., Vemuri, P., Jack, C. R., Dage, J. L., Nudelman, K. N. H., Foroud, T., Hammers, D. B., Ghetti, B., Murray, M. E., … LEADS Consortium for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2025). Dissociable spatial topography of cortical atrophy in early-onset and late-onset Alzheimer's disease: A head-to-head comparison of the LEADS and ADNI cohorts. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *21*(2), e14489. https://doi.org/10.1002/alz.14489

Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, *43*(1_part_1), 13–13. https://doi.org/10.1212/WNL.43.1_Part_1.13

Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., Frishman, W., Gidez, L., Eder, H., & Ooi, W. L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Annals of Neurology*, *25*(4), 317–324. https://doi.org/10.1002/ana.410250402

Kazlauckas, V., Pagnussat, N., Mioranzza, S., Kalinine, E., Nunes, F., Pettenuzzo, L., Souza, D. O., Portela, L. V., Porciúncula, L. O., & Lara, D. R. (2011). Enriched environment effects on behavior, memory and BDNF in low and high exploratory mice. *Physiology & Behavior*, *102*(5), 475–480. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.12.025

Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Någren, K., Savisto, N., Oikonen, V., Viitanen, M., Parkkola, R., & Rinne, J. O. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *63*(1), 112–118. https://doi.org/10.1002/ana.21212

Klinkenberg, I., & Blokland, A. (2010). The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: A review of animal behavioral studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(8), 1307–1350. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.001

Knopman, D. S. (2023). Lecanemab reduces brain amyloid-β and delays cognitive worsening. *Cell Reports Medicine*, *4*(3), 100982. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.100982

Kollen et al. (2010). Preserved memory capacities in aged Lou/C/Jall rats. *Neurobiology of Aging*, *31*(1), 129–142. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.010

Kölsch, H., Wagner, M., Bilkei-Gorzó, A., Toliat, M. R., Pentzek, M., Fuchs, A., Kaduszkiewicz, H., van den Bussche, H., Riedel-Heller, S. G., Angermeyer, M. C., Weyerer, S., Werle, J., Bickel, H., Mösch, E., Wiese, B., Daerr, M., Jessen, F., Maier, W., & Dichgans, M. (2009). Gene polymorphisms in prodynorphin (PDYN) are associated with episodic memory in the elderly. *Journal of Neural Transmission*, *116*(7), 897–903. https://doi.org/10.1007/s00702-009-0238-5

Kotz, C. M., Weldon, D., Billington, C. J., & Levine, A. S. (2004). Age-related changes in brain proDynorphin gene expression in the rat. *Neurobiology of Aging*, *25*(10), 1343–1347. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.025

Kremen, W. S., Elman, J. A., Panizzon, M. S., Eglit, G. M. L., Sanderson-Cimino, M., Williams, M. E., Lyons, M. J., & Franz, C. E. (2022). Cognitive Reserve and Related Constructs: A Unified Framework

Across Cognitive and Brain Dimensions of Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 834765. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.834765

Kuhla, B., Haase, C., Flach, K., Lüth, H.-J., Arendt, T., & Münch, G. (2007). Effect of Pseudophosphorylation and Cross-linking by Lipid Peroxidation and Advanced Glycation End Product Precursors on Tau Aggregation and Filament Formation*. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(10), 6984–6991. https://doi.org/10.1074/jbc.M609521200

Lannert, H., & Hoyer, S. (1998). Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behavioral Neuroscience*, *112*(5), 1199–1208. https://doi.org/10.1037//0735-7044.112.5.1199

Laske, C., Stransky, E., Leyhe, T., Eschweiler, G. W., Wittorf, A., Richartz, E., Bartels, M., Buchkremer, G., & Schott, K. (2006). Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *113*(9), 1217–1224. https://doi.org/10.1007/s00702-005-0397-y

Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y.-P., Hairston, I. S., Korade-Mirnics, Z., Lee, V. M.-Y., Hersh, L. B., Sapolsky, R. M., Mirnics, K., & Sisodia, S. S. (2005). Environmental Enrichment Reduces Aβ Levels and Amyloid Deposition in Transgenic Mice. *Cell*, *120*(5), 701–713. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.015

Leger, M., Paizanis, E., Dzahini, K., Quiedeville, A., Bouet, V., Cassel, J.-C., Freret, T., Schumann-Bard, P., & Boulouard, M. (2015). Environmental Enrichment Duration Differentially Affects Behavior and Neuroplasticity in Adult Mice. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *25*(11), 4048–4061. https://doi.org/10.1093/cercor/bhu119

Li, N.-M., Liu, K.-F., Qiu, Y.-J., Zhang, H.-H., Nakanishi, H., & Qing, H. (2019). Mutations of beta-amyloid precursor protein alter the consequence of Alzheimer's disease pathogenesis. *Neural Regeneration Research*, *14*(4), 658–665. https://doi.org/10.4103/1673-5374.247469

Lin, K. A., Choudhury, K. R., Rathakrishnan, B. G., Marks, D. M., Petrella, J. R., Doraiswamy, P. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Marked gender differences in progression of mild cognitive impairment over 8 years. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, *1*(2), 103–110. https://doi.org/10.1016/j.trci.2015.07.001

Liu, D., Pan, X., Zhang, J., Shen, H., Collins, N. C., Cole, A. M., Koster, K. P., Ben Aissa, M., Dai, X., Zhou, M., Tai, L. M., Zhu, Y., LaDu, M., & Chen, X. (2015). APOE4 enhances age-dependent decline in cognitive function by down-regulating an NMDA receptor pathway in EFAD-Tg mice. *Molecular Neurodegeneration*, *10*, 7. https://doi.org/10.1186/s13024-015-0002-2

Liu, E., Zhang, Y., & Wang, J.-Z. (2024). Updates in Alzheimer's disease: From basic research to diagnosis and therapies. *Translational Neurodegeneration*, *13*, 45. https://doi.org/10.1186/s40035-024-00432-x

Liu, H., Yang, Y., Xia, Y., Zhu, W., Leak, R. K., Wei, Z., Wang, J., & Hu, X. (2017). Aging of cerebral white matter. *Ageing Research Reviews*, *34*, 64–76. https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.11.006

Lopachin, R. M., Barber, D. S., Geohagen, B. C., Gavin, T., He, D., & Das, S. (2007). Structure-toxicity analysis of type-2 alkenes: In vitro neurotoxicity. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *95*(1), 136–146. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl127

Lu, Y., Dong, Y., Tucker, D., Wang, R., Ahmed, M. E., Brann, D., & Zhang, Q. (2017). Treadmill Exercise Exerts Neuroprotection and Regulates Microglial Polarization and Oxidative Stress in a Streptozotocin-Induced Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *56*(4), Article 4. https://doi.org/10.3233/JAD-160869

Lu, Y. M., Jia, Z., Janus, C., Henderson, J. T., Gerlai, R., Wojtowicz, J. M., & Roder, J. C. (1997). Mice lacking metabotropic glutamate receptor 5 show impaired learning and reduced CA1 long-term potentiation (LTP) but normal CA3 LTP. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *17*(13), 5196–5205. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-13-05196.1997

Maesako, M., Uemura, K., Kubota, M., Kuzuya, A., Sasaki, K., Asada, M., Watanabe, K., Hayashida, N., Ihara, M., Ito, H., Shimohama, S., Kihara, T., & Kinoshita, A. (2012). Environmental enrichment ameliorated high-fat diet-induced Aβ deposition and memory deficit in APP transgenic mice. *Neurobiology of Aging*, *33*(5), 1011.e11-23. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.028

Mahati, K., Bhagya, V., Christofer, T., Sneha, A., & Shankaranarayana Rao, B. S. (2016). Enriched environment ameliorates depression-induced cognitive deficits and restores abnormal hippocampal synaptic plasticity. *Neurobiology of Learning and Memory*, *134 Pt B*, 379–391. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.08.017

Mallas, E.-J., David, M. C., Karakoc, H., Tsoi, C. M., Malhotra, P. A., Scott, G., & Sharp, D. J. (2023). Working memory binding failures and abnormal alpha power in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *19*(S18), e080017. https://doi.org/10.1002/alz.080017

Masurkar, A. V., Marsh, K., Morgan, B., Leitner, D., & Wisniewski, T. (2024). Factors Affecting Resilience and Prevention of Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Annals of Neurology*, *96*(4), 633–649. https://doi.org/10.1002/ana.27055

Mathys, H., Peng, Z., Boix, C. A., Victor, M. B., Leary, N., Babu, S., Abdelhady, G., Jiang, X., Ng, A. P., Ghafari, K., Kunisky, A. K., Mantero, J., Galani, K., Lohia, V. N., Fortier, G. E., Lotfi, Y., Ivey, J., Brown, H. P., Patel, P. R., … Tsai, L.-H. (2023). Single-cell atlas reveals correlates of high cognitive function, dementia, and resilience to Alzheimer's disease pathology. *Cell*, *186*(20), 4365-4385.e27. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.039

Matsuoka, K., Yasuno, F., Hashimoto, A., Miyasaka, T., Takahashi, M., Kiuchi, K., Iida, J., Kichikawa, K., & Kishimoto, T. (2018). Left dorsolateral prefrontal cortex atrophy is associated with frontal lobe function in Alzheimer's disease and contributes to caregiver burden. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(5), 703–709. https://doi.org/10.1002/gps.4843

Mayer, G., Nitsch, R., & Hoyer, S. (1990). Effects of changes in peripheral and cerebral glucose metabolism on locomotor activity, learning and memory in adult male rats. *Brain Research*, *532*(1–2), 95–100. https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91747-5

McDonald, C. R., McEvoy, L. K., Gharapetian, L., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Holland, D., Koyama, A., Brewer, J. B., Dale, A. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2009). Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology*, *73*(6), 457–465. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b16431

Mehla, J., Pahuja, M., Gupta, P., Dethe, S., Agarwal, A., & Gupta, Y. K. (2013). Clitoria ternatea ameliorated the intracerebroventricularly injected streptozotocin induced cognitive impairment in rats: Behavioral and biochemical evidence. *Psychopharmacology*, *230*(4), 589–605. https://doi.org/10.1007/s00213-013-3185-7

Mehla, J., Pahuja, M., & Gupta, Y. K. (2013a). Streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease: Selection of appropriate dose. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *33*(1), 17–21. https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120958

Mehla, J., Pahuja, M., & Gupta, Y. K. (2013b). Streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease: Selection of appropriate dose. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *33*(1), 17–21. https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120958

Melani, R., Chelini, G., Cenni, M. C., & Berardi, N. (2017). Enriched environment effects on remote object recognition memory. *Neuroscience*, *352*, 296–305. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.04.006

Ménard, C., & Quirion, R. (2012). Successful Cognitive Aging in Rats: A Role for mGluR5 Glutamate Receptors, Homer 1 Proteins and Downstream Signaling Pathways. *PLoS ONE*, *7*(1), e28666. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028666

Ménard, C., Quirion, R., Bouchard, S., Ferland, G., & Gaudreau, P. (2014a). Glutamatergic signaling and low prodynorphin expression are associated with intact memory and reduced anxiety in rat models of healthy aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *0*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00081

Ménard, C., Quirion, R., Bouchard, S., Ferland, G., & Gaudreau, P. (2014b). Glutamatergic signaling and low prodynorphin expression are associated with intact memory and reduced anxiety in rat models of healthy aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 81. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00081

Ménard, C., Tse, Y. C., Cavanagh, C., Chabot, J.-G., Herzog, H., Schwarzer, C., Wong, T. P., & Quirion, R. (2013). Knockdown of prodynorphin gene prevents cognitive decline, reduces anxiety, and rescues loss of group 1 metabotropic glutamate receptor function in aging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *33*(31), 12792–12804. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0290-13.2013

Michaelson, D. M. (2014). *APOE* ε4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(6), 861–868. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.015

Minn, Y., Choi, S., Suh, Y., Jeong, J., Kim, E.-J., Kim, J. H., Park, K., Park, M.-H., Youn, Y., Yoon, B., Choi, S.-J., Oh, Y., & Yoon, S. (2018). Effect of Physical Activity on the Progression of Alzheimer's Disease: The Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD, 66 1*, 249–261. https://doi.org/10.3233/JAD-180333

Mishra, S. K., Singh, S., Shukla, S., & Shukla, R. (2018). Intracerebroventricular streptozotocin impairs adult neurogenesis and cognitive functions via regulating neuroinflammation and insulin signaling in adult rats. *Neurochemistry International*, *113*, 56–68. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.11.012

Miyamoto, M. (1997). Characteristics of age-related behavioral changes in senescence-accelerated mouse SAMP8 and SAMP10. *Experimental Gerontology*, *32*(1–2), 139–148. https://doi.org/10.1016/s0531-5565(96)00061-7

Monsell, S. E., Mock, C., Fardo, D. W., Bertelsen, S., Cairns, N. J., Roe, C. M., Ellingson, S. R., Morris, J. C., Goate, A. M., & Kukull, W. A. (2017). Genetic comparison of symptomatic and asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *31*(3), 232–238. https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000179

Moreira-Silva, D., Carrettiero, D. C., Oliveira, A. S. A., Rodrigues, S., Dos Santos-Lopes, J., Canas, P. M., Cunha, R. A., Almeida, M. C., & Ferreira, T. L. (2018). Anandamide Effects in a Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease-Like Sporadic Dementia in Rats. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 653. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00653

Moreira-Silva, D., Vizin, R. C. L., Martins, T. M. S., Ferreira, T. L., Almeida, M. C., & Carrettiero, D. C. (2019). Intracerebral Injection of Streptozotocin to Model Alzheimer Disease in Rats. *Bio-Protocol*, *9*(20), e3397. https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3397

Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, *11*(1), 47–60. https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4

Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, *12*(2), 239–260. https://doi.org/10.1016/0023-9690(81)90020-5

Motzko-Soares, A. C. P., Vizin, R. C. L., Martins, T. M. S., Hungaro, A. R. O., Sato, J. R., Almeida, M. C., & Carrettiero, D. C. (2018). Thermoregulatory profile of neurodegeneration-induced dementia of the Alzheimer's type using intracerebroventricular streptozotocin in rats. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, *224*(2), e13084. https://doi.org/10.1111/apha.13084

Mu, J. S., Li, W. P., Yao, Z. B., & Zhou, X. F. (1999). Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Research*, *835*(2), 259–265. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01592-9

Nag, S., Yee, B. K., & Tang, F. (1999). Reduction in somatostatin and substance P levels and choline acetyltransferase activity in the cortex and hippocampus of the rat after chronic intracerebroventricular infusion of beta-amyloid (1-40). *Brain Research Bulletin*, *50*(4), 251–262. https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00196-3

Nakamura, S., Murayama, N., Noshita, T., Annoura, H., & Ohno, T. (2001). Progressive brain dysfunction following intracerebroventricular infusion of beta(1-42)-amyloid peptide. *Brain Research*, *912*(2), 128–136. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02704-4

Nasrouei, S., Rattel, J. A., Liedlgruber, M., Marksteiner, J., & Wilhelm, F. H. (2020). Fear acquisition and extinction deficits in amnestic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *87*, 26–34. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.003

Negash, S., Xie, S., Davatzikos, C., Clark, C. M., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Wolk, D. A., & Arnold, S. E. (2013). Cognitive and functional resilience despite molecular evidence of Alzheimer's disease pathology. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *9*(3), e89-95. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.01.009

Nelson, M. R., Liu, P., Agrawal, A., Yip, O., Blumenfeld, J., Traglia, M., Kim, M. J., Koutsodendris, N., Rao, A., Grone, B., Hao, Y., Yoon, S. Y., Xu, Q., De Leon, S., Choenyi, T., Thomas, R., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Arboleda-Velasquez, J. F., … Huang, Y. (2023). The APOE-R136S mutation protects against APOE4-driven Tau pathology, neurodegeneration and neuroinflammation. *Nature Neuroscience*, *26*(12), 2104–2121. https://doi.org/10.1038/s41593-023-01480-8

Neumann, H., Misgeld, T., Matsumuro, K., & Wekerle, H. (1998). Neurotrophins inhibit major histocompatibility class II inducibility of microglia: Involvement of the p75 neurotrophin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(10), 5779–5784. https://doi.org/10.1073/pnas.95.10.5779

Neuner, S. M., Telpoukhovskaia, M., Menon, V., O'Connell, K. M. S., Hohman, T. J., & Kaczorowski, C. C. (2022). Translational approaches to understanding resilience to Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, *45*(5), 369–383. https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.02.005

Neuner, S. M., Wilmott, L. A., Hoffmann, B. R., Mozhui, K., & Kaczorowski, C. C. (2017). Hippocampal proteomics defines pathways associated with memory decline and resilience in normal

aging and Alzheimer's disease mouse models. *Behavioural Brain Research*, *322*(Pt B), 288–298. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.06.002

Newby, F. D., DiGirolamo, M., Cotsonis, G. A., & Kutner, M. H. (1990). Model of spontaneous obesity in aging male Wistar rats. *The American Journal of Physiology*, *259*(6 Pt 2), R1117-1125. https://doi.org/10.1152/ajpregu.1990.259.6.R1117

Nguema, G. N., Grizard, J., & Alliot, J. (2004). The reduction of protein intake observed in old rats depends on the type of protein. *Experimental Gerontology*, *39*(10), 1491–1498. https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.08.011

Nilsson, M., Perfilieva, E., Johansson, U., Orwar, O., & Eriksson, P. S. (1999). Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *Journal of Neurobiology*, *39*(4), 569–578. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(19990615)39:4<569::aid-neu10>3.0.co;2-f

Noor, N. A., Hosny, E. N., Khadrawy, Y. A., Mourad, I. M., Othman, A. I., Aboul Ezz, H. S., & Mohammed, H. S. (2022). Effect of curcumin nanoparticles on streptozotocin-induced male Wistar rat model of Alzheimer's disease. *Metabolic Brain Disease*, *37*(2), 343–357. https://doi.org/10.1007/s11011-021-00897-z

Oakley, H., Cole, S. L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., Guillozet-Bongaarts, A., Ohno, M., Disterhoft, J., Van Eldik, L., Berry, R., & Vassar, R. (2006). Intraneuronal beta-Amyloid Aggregates, Neurodegeneration, and Neuron Loss in Transgenic Mice with Five Familial Alzheimer's Disease Mutations: Potential Factors in Amyloid Plaque Formation. *Journal of Neuroscience*, *26*(40), 10129–10140. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006

O'Brien, R. J., & Wong, P. C. (2011). Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annual Review of Neuroscience*, *34*, 185–204. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613
O'Connor, D. (n.d.). *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia*.

Oddo, S., Caccamo, A., Shepherd, J. D., Murphy, M. P., Golde, T. E., Kayed, R., Metherate, R., Mattson, M. P., Akbari, Y., & LaFerla, F. M. (2003). Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: Intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron*, *39*(3), 409–421. https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00434-3

Oikawa, N., & Walter, J. (2019). Presenilins and γ-Secretase in Membrane Proteostasis. *Cells*, *8*(3), 209. https://doi.org/10.3390/cells8030209

Olariu, A., Yamada, K., Mamiya, T., Hefco, V., & Nabeshima, T. (2002). Memory impairment induced by chronic intracerebroventricular infusion of beta-amyloid (1-40) involves downregulation of protein kinase C. *Brain Research*, *957*(2), 278–286. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03608-9

Oshima, E., Ishihara, T., Yokota, O., Nakashima-Yasuda, H., Nagao, S., Ikeda, C., Naohara, J., Terada, S., & Uchitomi, Y. (2013). Accelerated tau aggregation, apoptosis and neurological dysfunction caused by chronic oral administration of aluminum in a mouse model of tauopathies. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, *23*(6), 633–644. https://doi.org/10.1111/bpa.12059

Ossenkoppele, R., Lyoo, C. H., Jester-Broms, J., Sudre, C. H., Cho, H., Ryu, Y. H., Choi, J. Y., Smith, R., Strandberg, O., Palmqvist, S., Kramer, J., Boxer, A. L., Gorno-Tempini, M. L., Miller, B. L., La Joie, R., Rabinovici, G. D., & Hansson, O. (2020). Assessment of Demographic, Genetic, and Imaging Variables Associated With Brain Resilience and Cognitive Resilience to Pathological Tau in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, *77*(5), 632–642. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.5154

Paban et al. (2013, November). *Genomic transcriptional profiling in LOU/C/Jall rats identifies genes for successful aging*. Brain Structure & Function. https://doi.org/10.1007/s00429-012-0472-8

Pallas, M., Camins, A., Smith, M. A., Perry, G., Lee, H., & Casadesus, G. (2008). From aging to Alzheimer's disease: Unveiling 'the switch' with the senescence-accelerated mouse model (SAMP8). *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *15*(4), 615–624. https://doi.org/10.3233/jad-2008-15408

Patel, R., Kaur, K., & Singh, S. (2021). Protective effect of andrographolide against STZ induced Alzheimer's disease in experimental rats: Possible neuromodulation and Aβ(1-42) analysis. *Inflammopharmacology*, *29*(4), 1157–1168. https://doi.org/10.1007/s10787-021-00843-6

Paxinos, G., & Watson, C. (2006). *The rat brain in stereotaxic coordinates: Hard cover edition*. Elsevier.

Pérez-González, M., Badesso, S., Lorenzo, E., Guruceaga, E., Pérez-Mediavilla, A., García-Osta, A., & Cuadrado-Tejedor, M. (2021). Identifying the Main Functional Pathways Associated with Cognitive

Resilience to Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(17), 9120. https://doi.org/10.3390/ijms22179120

Pérez-González, M., Mendioroz, M., Badesso, S., Sucunza, D., Roldan, M., Espelosín, M., Ursua, S., Luján, R., Cuadrado-Tejedor, M., & Garcia-Osta, A. (2020). PLA2G4E, a candidate gene for resilience in Alzheimer´s disease and a new target for dementia treatment. *Progress in Neurobiology*, *191*, 101818. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101818

Pérez-Grijalba, V., Romero, J., Pesini, P., Sarasa, L., Monleón, I., San-José, I., Arbizu, J., Martínez-Lage, P., Munuera, J., Ruiz, A., Tárraga, L., Boada, M., & Sarasa, M. (2019). Plasma Aβ42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *6*(1), 34–41. https://doi.org/10.14283/jpad.2018.41

Perez-Nievas, B. G., Stein, T. D., Tai, H.-C., Dols-Icardo, O., Scotton, T. C., Barroeta-Espar, I., Fernandez-Carballo, L., de Munain, E. L., Perez, J., Marquie, M., Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Lowe, V., Parisi, J. E., Petersen, R. C., Ikonomovic, M. D., López, O. L., Klunk, W., Hyman, B. T., & Gómez-Isla, T. (2013). Dissecting phenotypic traits linked to human resilience to Alzheimer's pathology. *Brain: A Journal of Neurology*, *136*(Pt 8), 2510–2526. https://doi.org/10.1093/brain/awt171

Perez-Polo, J. R., Rea, H. C., Johnson, K. M., Parsley, M. A., Unabia, G. C., Xu, G., Infante, S. K., Dewitt, D. S., & Hulsebosch, C. E. (2013). Inflammatory consequences in a rodent model of mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, *30*(9), 727–740. https://doi.org/10.1089/neu.2012.2650

Perneczky, R., Kempermann, G., Korczyn, A. D., Matthews, F. E., Ikram, M. A., Scarmeas, N., Chetelat, G., Stern, Y., & Ewers, M. (2019). Translational research on reserve against neurodegenerative disease: Consensus report of the International Conference on Cognitive Reserve in the Dementias and the Alzheimer's Association Reserve, Resilience and Protective Factors Professional Interest Area working groups. *BMC Medicine*, *17*(1), 47. https://doi.org/10.1186/s12916-019-1283-z

Pesini, A., Iglesias, E., Bayona-Bafaluy, Mp., Garrido-Pérez, N., Meade, P., Gaudó, P., Jiménez-Salvador, I., Andrés-Benito, P., Montoya, J., Ferrer, I., Pesini, P., & Ruiz-Pesini, E. (2019). Brain pyrimidine nucleotide synthesis and Alzheimer disease. *Aging (Albany NY)*, *11*(19), 8433. https://doi.org/10.18632/aging.102328

Pettigrew, C., & Soldan, A. (2019). Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *19*(1), 1. https://doi.org/10.1007/s11910-019-0917-z

Pfutzenreuter, G., Nieradka, K., Pincerati, M. R., & da Silva, I. S. (2020). Intracerebroventricular streptozotocin induces behavioral impairments and increases short-term C3 gene expression in the hippocampus of Wistar rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *80*(2), 160–171.

Prakash, A., & Kumar, A. (2009). Effect of N-acetyl cysteine against aluminium-induced cognitive dysfunction and oxidative damage in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *105*(2), 98–104. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00404.x

Prakash, D., & Sudhandiran, G. (2015). Dietary flavonoid fisetin regulates aluminium chloride-induced neuronal apoptosis in cortex and hippocampus of mice brain. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *26*(12), 1527–1539. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.07.017

Qi, C.-C., Chen, X.-X., Gao, X.-R., Xu, J.-X., Liu, S., & Ge, J.-F. (2021). Impaired Learning and Memory Ability Induced by a Bilaterally Hippocampal Injection of Streptozotocin in Mice: Involved With the Adaptive Changes of Synaptic Plasticity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.633495

Qin, B., Yu, J., Nowsheen, S., Wang, M., Tu, X., Liu, T., Li, H., Wang, L., & Lou, Z. (2019). UFL1 promotes histone H4 ufmylation and ATM activation. *Nature Communications*, *10*(1), 1242. https://doi.org/10.1038/s41467-019-09175-0

Qu, Z., Zhang, J., Yang, H., Huo, L., Gao, J., Chen, H., & Gao, W. (2016). Protective effect of tetrahydropalmatine against d-galactose induced memory impairment in rat. *Physiology & Behavior*, *154*, 114–125. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.11.016

Rahimzadegan, M., & Soodi, M. (2018). Comparison of Memory Impairment and Oxidative Stress Following Single or Repeated Doses Administration of Scopolamine in Rat Hippocampus. *Basic and Clinical Neuroscience*, *9*(1), 5–14. https://doi.org/10.29252/NIRP.BCN.9.1.5

Rajkumar, M., Sakthivel, M., Senthilkumar, K., Thangaraj, R., & Kannan, S. (2022). Galantamine tethered hydrogel as a novel therapeutic target for streptozotocin-induced Alzheimer's disease in Wistar rats. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, *3*, 100100. https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100100

Rakieten, N., Rakieten, M. L., & Nadkarni, M. V. (1963). Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemotherapy Reports*, *29*, 91–98.

Rampon, C., Tang, Y. P., Goodhouse, J., Shimizu, E., Kyin, M., & Tsien, J. Z. (2000). Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nature Neuroscience*, *3*(3), 238–244. https://doi.org/10.1038/72945

Ravelli, K. G., Rosário, B. D. A., Camarini, R., Hernandes, M. S., & Britto, L. R. (2017). Intracerebroventricular Streptozotocin as a Model of Alzheimer's Disease: Neurochemical and Behavioral Characterization in Mice. *Neurotoxicity Research*, *31*(3), 327–333. https://doi.org/10.1007/s12640-016-9684-7

Rehman, S. U., Ahmad, A., Yoon, G.-H., Khan, M., Abid, M. N., & Kim, M. O. (2018). Inhibition of c-Jun N-Terminal Kinase Protects Against Brain Damage and Improves Learning and Memory After Traumatic Brain Injury in Adult Mice. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *28*(8), 2854–2872. https://doi.org/10.1093/cercor/bhx164

Ricchelli, F., Drago, D., Filippi, B., Tognon, G., & Zatta, P. (2005). Aluminum-triggered structural modifications and aggregation of beta-amyloids. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, *62*(15), 1724–1733. https://doi.org/10.1007/s00018-005-5141-0

Riedel, G., Kang, S. H., Choi, D. Y., & Platt, B. (2009). Scopolamine-induced deficits in social memory in mice: Reversal by donepezil. *Behavioural Brain Research*, *204*(1), 217–225. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.012

Riley, K. P., Snowdon, D. A., Desrosiers, M. F., & Markesbery, W. R. (2005). Early life linguistic ability, late life cognitive function, and neuropathology: Findings from the Nun Study. *Neurobiology of Aging*, *26*(3), 341–347. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.06.019

Rizzolo, L., Leger, M., Corvaisier, S., Groussard, M., Platel, H., Bouet, V., Schumann-Bard, P., & Freret, T. (2021). Long-Term Music Exposure Prevents Age-Related Cognitive Deficits in Rats Independently of Hippocampal Neurogenesis. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *31*(1), 620–634. https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa247

Rostami, F., Javan, M., Moghimi, A., Haddad-Mashadrizeh, A., & Fereidoni, M. (2017). Streptozotocin-induced hippocampal astrogliosis and insulin signaling malfunction as experimental scales for

subclinical sporadic Alzheimer model. *Life Sciences*, *188*, 172–185. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.08.025

Roy, A. K., Oh, T., Rivera, O., Mubiru, J., Song, C. S., & Chatterjee, B. (2002). Impacts of transcriptional regulation on aging and senescence. *Ageing Research Reviews*, *1*(3), 367–380. https://doi.org/10.1016/S1568-1637(02)00006-5

Ryu, T., Kim, K., Asiimwe, N., & Na, C. H. (2025). Proteomic Insight Into Alzheimer's Disease Pathogenesis Pathways. *Proteomics*, e202400298. https://doi.org/10.1002/pmic.202400298

Sadigh-Eteghad, S., Majdi, A., McCann, S. K., Mahmoudi, J., Vafaee, M. S., & Macleod, M. R. (2017). D-galactose-induced brain ageing model: A systematic review and meta-analysis on cognitive outcomes and oxidative stress indices. *PloS One*, *12*(8), e0184122. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184122

Salkovic-Petrisic, M., Osmanovic-Barilar, J., Brückner, M. K., Hoyer, S., Arendt, T., & Riederer, P. (2011). Cerebral amyloid angiopathy in streptozotocin rat model of sporadic Alzheimer's disease: A long-term follow up study. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *118*(5), 765–772. https://doi.org/10.1007/s00702-011-0651-4

Salmon, E., Ruby, P., Perani, D., Kalbe, E., Laureys, S., Adam, S., & Collette, F. (2005). Two aspects of impaired consciousness in Alzheimer's disease. In S. Laureys (Ed.), *Progress in Brain Research* (Vol. 150, pp. 287–298). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50021-9

Sandberg, A., Berenjeno-Correa, E., Rodriguez, R. C., Axenhus, M., Weiss, S. S., Batenburg, K., Hoozemans, J. J. M., Tjernberg, L. O., & Scheper, W. (2022). Aβ42 oligomer-specific antibody ALZ-201 reduces the neurotoxicity of Alzheimer's disease brain extracts. *Alzheimer's Research & Therapy*, *14*(1), 196. https://doi.org/10.1186/s13195-022-01141-1

Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *66*(2), 200–208. https://doi.org/10.1002/ana.21706

Schofield, P. W., Logroscino, G., Andrews, H. F., Albert, S., & Stern, Y. (1997). An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology*, *49*(1), 30–37. https://doi.org/10.1212/WNL.49.1.30

Shalaby, M. A., Nounou, H. A., & Deif, M. M. (2019). The potential value of capsaicin in modulating cognitive functions in a rat model of streptozotocin-induced Alzheimer's disease. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, *55*(1), 48. https://doi.org/10.1186/s41983-019-0094-7

Sheykhhasan, M., Amini, R., Soleimani Asl, S., Saidijam, M., Hashemi, S. M., & Najafi, R. (2022). Neuroprotective effects of coenzyme Q10-loaded exosomes obtained from adipose-derived stem cells in a rat model of Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *152*, 113224. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113224

Shin, E.-J., Chung, Y. H., Sharma, N., Nguyen, B. T., Lee, S. H., Kang, S. W., Nah, S.-Y., Wie, M. B., Nabeshima, T., Jeong, J. H., & Kim, H.-C. (2020). Glutathione Peroxidase-1 Knockout Facilitates Memory Impairment Induced by β-Amyloid (1-42) in Mice via Inhibition of PKC βII-Mediated ERK Signaling; Application with Glutathione Peroxidase-1 Gene-Encoded Adenovirus Vector. *Neurochemical Research*, *45*(12), 2991–3002. https://doi.org/10.1007/s11064-020-03147-3

Shishido, H., Ueno, M., Sato, K., Matsumura, M., Toyota, Y., Kirino, Y., Tamiya, T., Kawai, N., & Kishimoto, Y. (2019). Traumatic Brain Injury by Weight-Drop Method Causes Transient Amyloid-β Deposition and Acute Cognitive Deficits in Mice. *Behavioural Neurology*, *2019*(1), 3248519. https://doi.org/10.1155/2019/3248519

Shwe, T., Pratchayasakul, W., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2018). Role of D-galactose-induced brain aging and its potential used for therapeutic interventions. *Experimental Gerontology*, *101*, 13–36. https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.029

Silhol, M., Arancibia, S., Perrin, D., Maurice, T., Alliot, J., & Tapia-Arancibia, L. (2008). Effect of aging on brain-derived neurotrophic factor, proBDNF, and their receptors in the hippocampus of Lou/C rats. *Rejuvenation Research*, *11*(6), 1031–1040. https://doi.org/10.1089/rej.2008.0791

Silva, D. F., Esteves, A. R., Oliveira, C. R., & Cardoso, S. M. (2017). Mitochondrial Metabolism Power SIRT2-Dependent Deficient Traffic Causing Alzheimer's-Disease Related Pathology. *Molecular Neurobiology*, *54*(6), 4021–4040. https://doi.org/10.1007/s12035-016-9951-x

Silva, S. S. L., Tureck, L. V., Souza, L. C., Mello-Hortega, J. V., Piumbini, A. L., Teixeira, M. D., Furtado-Alle, L., Vital, M. A. B. F., & Souza, R. L. R. (2023). Animal model of Alzheimer's disease induced by streptozotocin: New insights about cholinergic pathway. *Brain Research*, *1799*, 148175. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148175

Singh, L., & Singh, S. (2023). Neuroprotective potential of Honokiol in ICV-STZ induced neuroinflammation, Aβ (1 −4 2) and NF-kB expression in experimental model of rats. *Neuroscience Letters*, *799*, 137090. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137090

Sipos, E., Kurunczi, A., Kasza, A., Horváth, J., Felszeghy, K., Laroche, S., Toldi, J., Párducz, A., Penke, B., & Penke, Z. (2007). Beta-amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: Implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience*, *147*(1), 28–36. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.04.011

Sohn, D., Shpanskaya, K., Lucas, J. E., Petrella, J. R., Saykin, A. J., Tanzi, R. E., Samatova, N. F., & Doraiswamy, P. M. (2018). Sex Differences in Cognitive Decline in Subjects with High Likelihood of Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, *8*(1), 7490. https://doi.org/10.1038/s41598-018-25377-w

Soldan, A., Oh, S., Ryu, T., Pettigrew, C., Zhu, Y., Moghekar, A., Xiao, M.-F., Pontone, G. M., Albert, M., Na, C.-H., & Worley, P. (2023). NPTX2 in Cerebrospinal Fluid Predicts the Progression From Normal Cognition to Mild Cognitive Impairment. *Annals of Neurology*, *94*(4), 620–631. https://doi.org/10.1002/ana.26725

Soldan, A., Pettigrew, C., Li, S., Wang, M.-C., Moghekar, A., Selnes, O. A., Albert, M., & O'Brien, R. (2013). Relationship of cognitive reserve and CSF biomarkers to emergence of clinical symptoms in preclinical Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, *34*(12), 10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.017. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.017

Song, J.-H., Yu, J.-T., & Tan, L. (2015). Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alzheimer's Disease: Risk, Mechanisms, and Therapy. *Molecular Neurobiology*, *52*(3), 1477–1493. https://doi.org/10.1007/s12035-014-8958-4

Song, L., Piao, Z., Yao, L., Zhang, L., & Lu, Y. (2020). Schisandrin ameliorates cognitive deficits, endoplasmic reticulum stress and neuroinflammation in streptozotocin (STZ)-induced Alzheimer's disease rats. *Experimental Animals*, *69*(3), 363–373. https://doi.org/10.1538/expanim.19-0146

Souchet, B., Audrain, M., Alves, S., Fol, R., Tada, S., Orefice, N. S., Potier, B., Dutar, P., Billard, J.-M., Cartier, N., & Braudeau, J. (2022). Evaluation of Memantine in AAV-AD Rat: A Model of Late-Onset Alzheimer's Disease Predementia. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *9*(2), 338–347. https://doi.org/10.14283/jpad.2021.67

Souchet, B., Audrain, M., Billoir, B., Lecanu, L., Tada, S., & Braudeau, J. (2018). Is it time to rethink the Alzheimer's disease drug development strategy by targeting its silent phase? *Neural Regeneration Research*, *13*(2), 224–225. https://doi.org/10.4103/1673-5374.226389

Souchet, B., Audrain, M., Gu, Y., Lindberg, M. F., Orefice, N. S., Rey, E., Cartier, N., Janel, N., Meijer, L., & Braudeau, J. (2022a). Cerebral Phospho-Tau Acts Synergistically with Soluble Aβ42 Leading to Mild Cognitive Impairment in AAV-AD Rats. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *9*(3), 480–490. https://doi.org/10.14283/jpad.2022.18

Souchet, B., Audrain, M., Gu, Y., Lindberg, M. F., Orefice, N. S., Rey, E., Cartier, N., Janel, N., Meijer, L., & Braudeau, J. (2022b). Cerebral Phospho-Tau Acts Synergistically with Soluble Aβ42 Leading to Mild Cognitive Impairment in AAV-AD Rats. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *9*(3), 480–490. https://doi.org/10.14283/jpad.2022.18

Soulage, C., Zarrouki, B., Soares, A. F., Lagarde, M., & Geloen, A. (2008). Lou/C obesity-resistant rat exhibits hyperactivity, hypermetabolism, alterations in white adipose tissue cellularity, and lipid tissue profiles. *Endocrinology*, *149*(2), 615–625. https://doi.org/10.1210/en.2007-0317

Stephen, R., Hongisto, K., Solomon, A., & Lönnroos, E. (2017). Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *72*(6), 733–739. https://doi.org/10.1093/gerona/glw251

Stern, Y., Albert, M., Barnes, C. A., Cabeza, R., Pascual-Leone, A., & Rapp, P. R. (2023a). A framework for concepts of reserve and resilience in aging. *Neurobiology of Aging*, *124*, 100–103. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.015

Stern, Y., Albert, M., Barnes, C. A., Cabeza, R., Pascual-Leone, A., & Rapp, P. R. (2023b). A framework for concepts of reserve and resilience in aging. *Neurobiology of Aging*, *124*, 100–103. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.015

Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa, E., & the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup. (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's &*

Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, *16*(9), 1305–1311. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219

Stern, Y., Chételat, G., Habeck, C., Arenaza-Urquijo, E. M., Vemuri, P., Estanga, A., Bartrés-Faz, D., Cantillon, M., Clouston, S. A. P., Elman, J. A., Gold, B. T., Jones, R., Kempermann, G., Lim, Y. Y., van Loenhoud, A., Martínez-Lage, P., Morbelli, S., Okonkwo, O., Ossenkoppele, R., … Vuoksimaa, E. (2019). Mechanisms underlying resilience in ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(4), Article 4. https://doi.org/10.1038/s41583-019-0138-0

Suzuki, N., Hatta, T., Ito, M., & Kusakabe, K.-I. (2024). Anti-amyloid-β Antibodies and Anti-tau Therapies for Alzheimer's Disease: Recent Advances and Perspectives. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, *72*(7), 602–609. https://doi.org/10.1248/cpb.c24-00069

Suzuki, T., Aoki, K., Shimokobe, K., Omiya, S., Funayama, C., Takahashi, T., & Kato, M. (2022). Age-related morphological and functional changes in the small intestine of senescence-accelerated mouse. *Experimental Gerontology*, *163*, 111795. https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111795

Svenningsson, A. L., Bocancea, D. I., Stomrud, E., van Loenhoud, A., Barkhof, F., Mattsson-Carlgren, N., Palmqvist, S., Hansson, O., & Ossenkoppele, R. (2024). Biological mechanisms of resilience to tau pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *16*, 221. https://doi.org/10.1186/s13195-024-01591-9

Thinakaran, G., & Koo, E. H. (2008). Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *The Journal of Biological Chemistry*, *283*(44), 29615–29619. https://doi.org/10.1074/jbc.R800019200

Tiwari, V., Mishra, A., Singh, S., Mishra, S. K., Sahu, K. K., Parul, Kulkarni, M. J., Shukla, R., & Shukla, S. (2021). Protriptyline improves spatial memory and reduces oxidative damage by regulating NFκB-BDNF/CREB signaling axis in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease. *Brain Research*, *1754*, 147261. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147261

Tromp, D., Dufour, A., Lithfous, S., Pebayle, T., & Després, O. (2015). Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*, *24*(Pt B), 232–262. https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.08.006

Turrini, S., Wong, B., Eldaief, M., Press, D. Z., Sinclair, D. A., Koch, G., Avenanti, A., & Santarnecchi, E. (2023). The multifactorial nature of healthy brain ageing: Brain changes, functional decline and protective factors. *Ageing Research Reviews*, *88*, 101939. https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101939

Ullrich, C., Pirchl, M., & Humpel, C. (2010). Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. *Molecular and Cellular Neurosciences*, *45*(4–13), 408–417. https://doi.org/10.1016/j.mcn.2010.08.001

Vadukul, D. M., Maina, M., Franklin, H., Nardecchia, A., Serpell, L. C., & Marshall, K. E. (2020). Internalisation and toxicity of amyloid-β 1-42 are influenced by its conformation and assembly state rather than size. *FEBS Letters*, *594*(21), 3490–3503. https://doi.org/10.1002/1873-3468.13919

Van Dam, D., & De Deyn, P. P. (2011). Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. *British Journal of Pharmacology*, *164*(4), 1285–1300. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01299.x

van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, *388*(1), 9–21. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948

van Exel, E., Gussekloo, J., de Craen, A. J., Bootsma-van der Wiel, A., Houx, P., Knook, D. L., & Westendorp, R. G. (2001). Cognitive function in the oldest old: Women perform better than men. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *71*(1), 29–32. https://doi.org/10.1136/jnnp.71.1.29

van Loenhoud, A. C., van der Flier, W. M., Wink, A. M., Dicks, E., Groot, C., Twisk, J., Barkhof, F., Scheltens, P., & Ossenkoppele, R. (2019). Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease. *Neurology*, *93*(4), e334–e346. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007821

Verret, L., Krezymon, A., Halley, H., Trouche, S., Zerwas, M., Lazouret, M., Lassalle, J.-M., & Rampon, C. (2013). Transient enriched housing before amyloidosis onset sustains cognitive improvement in Tg2576 mice. *Neurobiology of Aging*, *34*(1), 211–225. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.013

Veyrat - Durebex A et al. (1997). Changes in Pattern of Macronutrient Intake During Aging in Male and Female Rats. *Physiology & Behavior*, *62*(6), 1273–1278. https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00304-1

Veyrat-Durebex. (1998). Age-related changes in adaptive mechanisms of macronutrient self-selection: Evidence for a sexual dimorphism. *Mechanisms of Ageing and Development*, *103*(3), 223–234. https://doi.org/10.1016/S0047-6374(98)00013-X

Veyrat-Durebex, C., Montet, X., Vinciguerra, M., Gjinovci, A., Meda, P., Foti, M., & Rohner-Jeanrenaud, F. (2009). The Lou/C rat: A model of spontaneous food restriction associated with improved insulin sensitivity and decreased lipid storage in adipose tissue. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *296*(5), E1120-1132. https://doi.org/10.1152/ajpendo.90592.2008

Vickers, J. C., Dickson, T. C., Adlard, P. A., Saunders, H. L., King, C. E., & McCormack, G. (2000). The cause of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, *60*(2), 139–165. https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00023-4

Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szoeke, C., Macaulay, S. L., Martins, R., Maruff, P., Ames, D., Rowe, C. C., Masters, C. L., & Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, *12*(4), 357–367. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9

Volicer, L., Harper, D. G., Manning, B. C., Goldstein, R., & Satlin, A. (2001). Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(5), 704–711. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.5.704

Walton, J. R., & Wang, M.-X. (2009). APP expression, distribution and accumulation are altered by aluminum in a rodent model for Alzheimer's disease. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *103*(11), 1548–1554. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.07.027

Wang, J.-Z., Xia, Y.-Y., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (2013). Abnormal hyperphosphorylation of tau: Sites, regulation, and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *33 Suppl 1*, S123-139. https://doi.org/10.3233/JAD-2012-129031

Wang, X., Xu, X., & Wang, Z. (2023). The Post-Translational Role of UFMylation in Physiology and Disease. *Cells*, *12*(21), 2543. https://doi.org/10.3390/cells12212543

Wang, Y., Sun, Y., Wang, Y., Jia, S., Qiao, Y., Zhou, Z., Shao, W., Zhang, X., Guo, J., Zhang, B., Niu, X., Wang, Y., & Peng, D. (2023). Identification of novel diagnostic panel for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Findings based on urine proteomics and machine learning. *Alzheimer's Research & Therapy*, *15*(1), 191. https://doi.org/10.1186/s13195-023-01324-4

Wei, Y.-D., Chen, X., Yang, L.-J., Gao, X.-R., Xia, Q.-R., Qi, C.-C., & Ge, J.-F. (2022). Resveratrol ameliorates learning and memory impairments induced by bilateral hippocampal injection of streptozotocin in mice. *Neurochemistry International*, *159*, 105385. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105385

Wilckens, K. A., Tudorascu, D. L., Snitz, B. E., Price, J. C., Aizenstein, H. J., Lopez, O. L., Erickson, K. I., Lopresti, B. J., Laymon, C. M., Minhas, D., Mathis, C. A., Buysse, D. J., Klunk, W. E., & Cohen, A. D. (2018). Sleep moderates the relationship between amyloid beta and memory recall. *Neurobiology of Aging*, *71*, 142–148. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.011

Wong, S., Bertoux, M., Savage, G., Hodges, J. R., Piguet, O., & Hornberger, M. (2016). Comparison of Prefrontal Atrophy and Episodic Memory Performance in Dysexecutive Alzheimer's Disease and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *51*(3), 889–903. https://doi.org/10.3233/JAD-151016

Wongchitrat, P., Pakpian, N., Kitidee, K., Phopin, K., Dharmasaroja, P. A., & Govitrapong, P. (2019). Alterations in the Expression of Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzymes mRNA in Alzheimer Peripheral Blood. *Current Alzheimer Research*, *16*(1), 29–38. https://doi.org/10.2174/1567205015666181109103742

Xian, Y.-F., Ip, S.-P., Mao, Q.-Q., Su, Z.-R., Chen, J.-N., Lai, X.-P., & Lin, Z.-X. (2015). Honokiol improves learning and memory impairments induced by scopolamine in mice. *European Journal of Pharmacology*, *760*, 88–95. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.013

Xiao, Y., Hu, Y., Huang, K., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2023). Atrophy of hippocampal subfields relates to memory decline during the pathological progression of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *15*, 1287122. https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1287122

Xu, Q.-Q., Yang, W., Zhong, M., Lin, Z.-X., Gray, N. E., & Xian, Y.-F. (2023). Animal models of Alzheimer's disease: Preclinical insights and challenges. *Acta Materia Medica*, *2*, 192–215. https://doi.org/10.15212/AMM-2023-0001

Yakovleva, T., Marinova, Z., Kuzmin, A., Seidah, N. G., Haroutunian, V., Terenius, L., & Bakalkin, G. (2007). Dysregulation of dynorphins in Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, *28*(11), 1700–1708. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.07.002

Yamada, M., Chiba, T., Sasabe, J., Nawa, M., Tajima, H., Niikura, T., Terashita, K., Aiso, S., Kita, Y., Matsuoka, M., & Nishimoto, I. (2005). Implanted cannula-mediated repetitive administration of Abeta25-35 into the mouse cerebral ventricle effectively impairs spatial working memory. *Behavioural Brain Research*, *164*(2), 139–146. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.03.026

Yan, T., Heckman, M. G., Craver, E. C., Liu, C.-C., Rawlinson, B. D., Wang, X., Murray, M. E., Dickson, D. W., Ertekin-Taner, N., Lou, Z., Bu, G., Springer, W., & Fiesel, F. C. (2024). The UFMylation pathway is impaired in Alzheimer's disease. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2024.05.24.595755. https://doi.org/10.1101/2024.05.24.595755

Yan, Y., Wang, X., Chaput, D., Shin, M.-K., Koh, Y., Gan, L., Pieper, A. A., Woo, J.-A. A., & Kang, D. E. (2022). X-linked ubiquitin-specific peptidase 11 increases tauopathy vulnerability in women. *Cell*, *185*(21), 3913-3930.e19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.002

Yang, W., Shi, H., Zhang, J., Shen, Z., Zhou, G., & Hu, M. (2017). Effects of the duration of hyperlipidemia on cerebral lipids, vessels and neurons in rats. *Lipids in Health and Disease*, *16*, 26. https://doi.org/10.1186/s12944-016-0401-6

Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, *25*(2), 181–213. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.015

Yu, F., Zhang, Y., & Chuang, D.-M. (2012). Lithium Reduces BACE1 Overexpression, Beta Amyloid Accumulation, and Spatial Learning Deficits in Mice with Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, *29*(13), 2342–2351. https://doi.org/10.1089/neu.2012.2449

Yu, L., Jiang, R., Su, Q., Yu, H., & Yang, J. (2014). Hippocampal neuronal metal ion imbalance related oxidative stress in a rat model of chronic aluminum exposure and neuroprotection of meloxicam. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, *10*, 6. https://doi.org/10.1186/1744-9081-10-6

Yu, L., Tasaki, S., Schneider, J. A., Arfanakis, K., Duong, D. M., Wingo, A. P., Wingo, T. S., Kearns, N., Thatcher, G. R. J., Seyfried, N. T., Levey, A. I., De Jager, P. L., & Bennett, D. A. (2020). Cortical Proteins Associated With Cognitive Resilience in Community-Dwelling Older Persons. *JAMA Psychiatry*, *77*(11), 1172–1180. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1807

Zarhin, D., Atsmon, R., Ruggiero, A., Baeloha, H., Shoob, S., Scharf, O., Heim, L. R., Buchbinder, N., Shinikamin, O., Shapira, I., Styr, B., Braun, G., Harel, M., Sheinin, A., Geva, N., Sela, Y., Saito, T., Saido, T., Geiger, T., … Slutsky, I. (2022). Disrupted neural correlates of anesthesia and sleep reveal early circuit dysfunctions in Alzheimer models. *Cell Reports*, *38*(3). https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110268

Zhang, L., Guo, X. Q., Chu, J. F., Zhang, X., Yan, Z. R., & Li, Y. Z. (2015). Potential hippocampal genes and pathways involved in Alzheimer's disease: A bioinformatic analysis. *Genetics and Molecular Research*, *14*(2), 7218–7232. https://doi.org/10.4238/2015.June.29.15

Zhang, Y., Ding, R., Wang, S., Ren, Z., Xu, L., Zhang, X., Zhao, J., Ding, Y., Wu, Y., & Gong, Y. (2018). Effect of intraperitoneal or intracerebroventricular injection of streptozotocin on learning and memory in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *16*(3), 2375–2380. https://doi.org/10.3892/etm.2018.6487

Zhang, Z.-H., & Song, G.-L. (2021). Roles of Selenoproteins in Brain Function and the Potential Mechanism of Selenium in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, *15*. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.646518

Zhou, X., Mahdizadeh, S. J., Le Gallo, M., Eriksson, L. A., Chevet, E., & Lafont, E. (2024). UFMylation: A ubiquitin-like modification. *Trends in Biochemical Sciences*, *49*(1), 52–67. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2023.10.004

Zhu, X., Raina, A. K., Boux, H., Simmons, Z. L., Takeda, A., & Smith, M. A. (2000). Activation of oncogenic pathways in degenerating neurons in Alzheimer disease. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, *18*(4–5), 433–437. https://doi.org/10.1016/s0736-5748(00)00010-1

Zokaei, N., & Husain, M. (2019). Working Memory in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *41*, 325–344. https://doi.org/10.1007/7854_2019_103

Zokaei, N., Sillence, A., Kienast, A., Drew, D., Plant, O., Slavkova, E., Manohar, S. G., & Husain, M. (2020). Different patterns of short-term memory deficit in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and subjective cognitive impairment. *Cortex*, *132*, 41–50. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.06.016

RÉSUMÉ

Etude des mécanismes impliqués dans la résilience cognitive dans le contexte de la maladie d'Alzheimer

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative multifactorielle entraînant progressivement un déclin cognitif sévère, une altération des fonctions exécutives, ainsi qu'une perte d'autonomie. Malgré l'espoir suscité par de nouvelles thérapies monoclonales dirigées contre la protéine amyloïde, la MA demeure à ce jour incurable, en particulier en raison de la grande hétérogénéité interindividuelle. Malgré la présence de marqueurs neuropathologiques similaires, certains sujets âgés conservent des fonctions cognitives intactes par rapport à d'autres. Pour expliquer cette absence de corrélation entre le degré des lésions cérébrales et la sévérité des symptômes cognitifs, le concept de résilience cognitive (RC) a émergé. Ce processus dynamique a été proposé pour rendre compte à la fois des disparités de réponse à la MA et de l'échec thérapeutique. Bien que certaines études précliniques et cliniques aient mis en évidence des mécanismes neurobiologiques sous-jacents à la RC, des recherches supplémentaires sont nécessaires, tant ces mécanismes restent mal compris. L'objectif de cette thèse était d'explorer les mécanismes cérébraux potentiellement impliqués dans la RC. Le modèle expérimental utilisé combinait un modèle préclinique de vieillissement réussi (rat Lou/C/Jall : LOU) et un modèle classique (rat Wistar : WIS), avec deux modèles sporadiques de la MA : l'injection intrahippocampique de vecteurs viraux AAV-APP/PS1, et l'injection intracérébroventriculaire de streptozotocine (STZ). Le modèle AAV-APP/PS1 n'a pas permis d'identifier une RC chez les rats de la souche LOU, en raison de l'absence d'induction de déficits cognitifs et de marqueurs neuropathologiques de la MA chez le rat WIS. En revanche, le modèle STZ a permis de mettre en évidence une RC chez les rats LOU, caractérisée par le maintien de bonnes performances cognitives dans deux tests comportementaux évaluant respectivement la mémoire de travail spatiale et la mémoire de reconnaissance d'objets, malgré des concentrations hippocampiques et corticales similaires en Aβ42. Une analyse protéomique a révélé une régulation différentielle de plusieurs protéines chez les rats LOU-STZ. Ces protéines étaient impliquées dans des voies associées à la réparation de l'ADN, à la stabilité et à l'intégrité mitochondriale et ribosomale, à la réponse immunitaire, ainsi qu'à la stabilisation de la protéine tau. Ce travail de thèse souligne l'importance de l'étude des mécanismes neurobiologiques sous-jacents à la RC, afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs susceptibles de guider la recherche thérapeutique dans le contexte de la MA.

Mot clés : résilience cognitive, maladie d'Alzheimer, modèle préclinique, rat LOU/c/jall, mémoire, comportement, protéomique

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a multifactorial neurodegenerative disorder that progressively leads to severe cognitive decline, impairment of executive functions and loss of autonomy. Despite the hope raised by new monoclonal therapies directed against the amyloid protein, AD remains incurable to date, in particular because of the great heterogeneity between individuals. Indeed, despite the presence of similar neuropathological markers, some elderly individuals maintain cognitive function compared to others. To explain this lack of correlation between the extent of brain lesions and the severity of cognitive symptoms, the concept of cognitive resilience (CR) has emerged. This dynamic process has been proposed to account for both disparities in response to AD and therapeutic failure. Although several preclinical and clinical studies have highlighted neurobiological mechanisms underlying CR, these mechanisms remain poorly understood. The aim of this thesis was to investigate brain mechanisms potentially involved in CR. Our experimental model combined a preclinical model of successful aging (Lou/c/jall rats: LOU) with standard Wistar rats (WIS), and two sporadic models of AD: intrahippocampal injection of viral vectors (AAV-APP/PS1) and intracerebroventricular injection of streptozotocin (STZ). Unfortunately, the AAV-APP/PS1 model did not allow us to identify CR in the LOU rat strain, primarily due to the absence of treatment-induced cognitive deficits and AD-related neuropathological markers. In contrast, the STZ model enabled us to demonstrate CR in the LOU rats, evidenced by preserved cognitive performance in two behavioral tests assessing spatial working memory and object recognition memory, despite similar hippocampal and cortical Aβ42 concentrations. Proteomic analysis revealed differentially regulated proteins in LOU-STZ rats. These proteins were associated with pathways involved in DNA repair, mitochondrial and ribosomal stability and integrity, immune response, and tau protein stabilization. This thesis underscores the importance of investigating the neurobiological mechanisms underlying CR, with the aim of identifying novel biomarkers that could inform therapeutic development in the context of Alzheimer's disease.

Key words: cognitive resilience, Alzheimer's disease, preclinical models, Lou/c/jall rat, memory, behavior, proteomic