

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 mars 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur PICARD Flavien**

Titre de la thèse : « *Propriétés physiopathologiques de la protéine TDP-43 et sa sécrétion dans les pathologies neuromusculaires* »



Résumé

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative mortelle caractérisée par une perte des motoneurones et une paralysie progressive des muscles menant à la mort 1 à 5 après le début des symptômes. La SLA est une protéinopathie caractérisée par la présence d'inclusions pathologiques composées principalement de la protéine TDP-43 agrégée chez la majorité des patients. La TDP-43 pathologique peut être sécrétée dans le milieu extracellulaire et être disséminée à plus ou moins longue distance selon un mécanisme de type prion.

Dans un premier temps, au cours de ma thèse, j'ai caractérisé un mécanisme de sécrétion non conventionnel de la protéine TDP-43 impliquant une déubiquitinase nommée USP19. Mes résultats ont montré une augmentation de l'expression de la protéine USP19 dans le cerveau de patients atteints de démence fronto-temporale associée à une SLA. De plus, l'augmentation d'expression de son isoforme catalytiquement active ancrée au réticulum endoplasmique, en culture cellulaire, favorisait la sécrétion dans le milieu extracellulaire de formes pathologiques fibrillaires de la TDP-43. Au cours de cette étude, j'ai pu aussi caractériser des compartiments intracellulaires et les mécanismes impliqués dans cette sécrétion ainsi que des facteurs cellulaires capables de moduler négativement cette sécrétion.

Dans mon second projet, au sein d'une collaboration internationale, nous avons identifié une nouvelle mutation dans le gène codant la protéine TDP-43 (TDP-43^{G376V}) dans deux familles Lyonnaises atteintes d'une myopathie distale, mais ne présentant pas d'atteinte des motoneurones caractéristique de la SLA. Au cours de cette étude, nous avons montré que la TDP-43^{G376V} était plus sujette à former des agrégats *in vivo* et *in vitro*, que d'autres variants associés à des formes fatales de SLA. Nos données expérimentales ont aussi montré une altération du processus d'épissage dans des biopsies musculaires de patients présentant la mutation. Dans l'ensemble, notre étude a démontré que les mutations affectant le gène codant la protéine TDP-43 ne se limitent pas aux troubles neurodégénératifs à évolution rapide, mais peuvent également conduire à des myopathies chroniques d'apparition tardives.

Comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires liés aux processus de sécrétion des agrégats ainsi qu'aux différents effets des variants du gène codant la protéine TDP-43 permettrait de mettre en lumière les mécanismes pathologiques sous-jacents et guider l'identification de cibles thérapeutiques potentielles à l'avenir.