

## SUJET DE THESE année 2020-21 – Ecole Doctorale 472 EPHE

Mention « Systèmes intégrés, environnement et biodiversité »

### Rôles de la protéine Reg-1 $\alpha$ dans les mécanismes physiopathologiques caractéristiques des taupathies

**Mots clés (5 au Maximum) :** Reg-1 $\alpha$ , hyperphosphorylation de Tau, inflammation, modèles cellulaires neurotoxiques, modèles animaux (murin, poisson-zèbre)

#### Sujet de thèse

Il est essentiel pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) et les maladies apparentées de comprendre les mécanismes précoces qui conduisent aux processus neurodégénératifs et d'identifier de nouveaux biomarqueurs d'intérêt clinique.

Nous travaillons depuis plusieurs années sur la protéine Reg-1 $\alpha$ , une protéine avec un fort potentiel de biomarqueur, décrite au niveau pancréatique et également présente et régulée dans le système nerveux central tout au long de la vie (Acquatella-Tran Van Ba et al., 2012). Reg-1 $\alpha$  est (i) exprimée de manière différentielle dans divers organes en fonction de facteurs environnementaux tels que l'inflammation (Tsuchida et al., 2017), et le stress et (ii) détectable dans le sérum chez l'homme en fonction des variations du métabolisme glucidique (ie diabète) et/ou de l'âge des patients (Bacon et al., 2012). Or la co-occurrence de situations inflammatoires périphériques associée à une altération du métabolisme glucidique régule l'évolution des déficits cognitifs observés au cours de la MA (Bosco et al., 2011; de la Monte, 2012).

Nous avons montré chez des patients atteints de MA, que Reg-1 $\alpha$  est surexprimée dans les phases très précoces de la maladie sous forme de dépôt (Duplan et al., 2001; Grégoire et al., 2001) et que son expression augmente dans le cerveau de microcèbes, primate lémurien présentant une pathologie neurodégénérative de type Alzheimer (Marchal et al., 2012). De plus, chez des patients atteints de taupathie (MA ou paralysie supranucléaire progressive, PSP), nous avons montré, (i) la co-localisation de Reg-1 $\alpha$  avec les inclusions intracellulaires de type dégénérescence neurofibrillaire (DNF) associées à l'hyperphosphorylation de la protéine Tau, (ii) l'expression de Reg-1 $\alpha$  dans les cellules inflammatoires microgliales à proximité des DNFs. Sur un modèle de neurones en culture surexprimant la forme mutée TauP301L, Reg-1 $\alpha$  régule la phosphorylation anormale de Tau via la voie Akt/GSK-3 $\beta$  induisant des modifications morphologiques des neurites se traduisant par un dysfonctionnement du transport axonal (Moussaed et al., 2018).

Le projet de recherche fait suite à ces premiers résultats et a pour double objectif :

(i) d'identifier Reg-1 $\alpha$  comme un nouvel acteur impliqué à la fois dans la neuroinflammation et dans l'évolution des lésions neurotoxiques caractéristiques des pathologies neurodégénératives de type MA,

(ii) de décrire l'impact de stress cellulaires périphériques de type métabolique et inflammatoire sur le mode d'action de Reg-1 $\alpha$  au niveau du système nerveux central.

Des approches cellulaires complétées par des modèles animaux (rongeurs, poisson-zèbre) seront développés pour mesurer divers aspects fonctionnels tels que le transport axonal actif en chambre microfluidique, le suivi *in vivo* de la neuroinflammation à l'aide de lignées de poisson-zèbre, la respiration mitochondriale/glycolyse afin de déterminer les voies de signalisation associées à Reg-1 $\alpha$ .

Acquatella-Tran Van Ba, I., Marchal, S., François, F., Silhol, M., Lleres, C., Michel, B., Benyamin, Y., Verdier, J.-M., Trousse, F., Marcilhac, A., 2012.. J. Biol. Chem. 287.

Bacon, S., Kyithar, M.P., Schmid, J., Rizvi, S.R., Bonner, C., Graf, R., Prehn, J.H., Byrne, M.M., 2012.. BMC Endocr Disord 12..

Bosco, D., Fava, A., Plastino, M., Montalcini, T., Pujia, A., 2011. J. Cell. Mol.

de la Monte, S.M., 2012. T. J. Alzheimers Dis. 30 Suppl2.

Duplan, L., Michel, B., Boucraut, J., Barthellémy, S., Desplat-Jego, S., Marin, V., Gambarelli, D., Bernard, D., Berthézène, P., Alescio-Lautier, B., Verdier, J.-M., 2001. Neurobiology of Aging 22.

Grégoire, C., Marco, S., Thimonier, J., Duplan, L., Laurine, E., Chauvin, J.-P., Michel, B., Peyrot, V., Verdier, J.-M., 2001. The EMBO Journal 20.

Marchal, S., Givalois, L., Verdier, J.M., Mestre-Francés, N., 2012. Neurobiol. Aging 33.

Moussaed, M., Huc-Brandt, S., Cubedo, N., Silhol, M., Murat, S., Lebart, M.-C., Kovacs, G., Verdier, J.-M., Trousse, F., Rossel, M., Marcilhac, A., 2018.. Neurobiol. Dis. 119.

Tsuchida, C., Sakuramoto-Tsuchida, S., Taked, M., Itaya-Hironaka, A., Yamauchi, A., Misu, M., Shobatake, R., Uchiyama, T., Makino, M., Pujol-Autonell, I., Vives-Pi, M., Ohbayashi, C., Takasawa, S., 2017. Biochem Biophys Rep 12.

**Directeur de thèse, HDR :** Anne Marcilhac (MC-EPHE) ; [anne.marcilhac@umontpellier.fr](mailto:anne.marcilhac@umontpellier.fr)

**Co-directeur :** Françoise Trousse (MC-EPHE) ; [francoise.trousse@umontpellier.fr](mailto:francoise.trousse@umontpellier.fr)

**Coordonnées du laboratoire d'accueil :** MMDN-Inserm U1198-université Montpellier-EPHE

Place Eugène Bataillon, bât 24, 34095 Montpellier- CC105-cedex 5

**Site internet de l'équipe :** <https://mmdn.umontpellier.fr/fr/equipes/equipe-1>

**Modalités de candidatures :** <https://www.ephe.fr/recherche/ecole-doctorale>

Le candidat est au préalable choisi par le directeur de thèse avant le dépôt du dossier à l'école doctorale. Les candidats ont jusqu'au **Lundi 18 mai 2020** pour envoyer les dossiers sous forme électronique au format pdf à l'Ecole doctorale ([ecoledoctorale@ephe.psl.eu](mailto:ecoledoctorale@ephe.psl.eu)) avec copie au responsable de la mention concernée : Pour la mention « Systèmes intégrés, environnement et biodiversité » : [andras.paldi@ephe.psl.eu](mailto:andras.paldi@ephe.psl.eu)

**Composition du dossier de candidature :**

- fiche de renseignement - lettre de candidature et de motivation - curriculum vitae - lettre(s) de recommandation jointe(s) au dossier - attestation de diplôme de master ou équivalent, précisant obligatoirement la note et/ou la mention (à joindre au dossier, ultérieurement, pour régularisation, dès l'obtention en session de juin ou de septembre) - lettre de recommandation du directeur de thèse, lequel indiquera dans quelle unité de recherche le candidat a vocation à être affecté - avis conforme du directeur de l'unité d'affectation - projet de thèse de 4 pages maximum + une bibliographie d'environ 20 titres.

Pour tout renseignement contacter [anne.marcilhac@umontpellier.fr](mailto:anne.marcilhac@umontpellier.fr) et [francoise.trousse@umontpellier.fr](mailto:francoise.trousse@umontpellier.fr)