

RESUME :

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 ans 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 déubiquitineuse 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.

ABSTRACT :

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by the loss of motor neurons and progressive paralysis of muscles, leading to death within 1 to 5 years after the onsets. ALS is a proteinopathy characterized by the presence of pathological inclusions mainly composed of aggregated TDP-43 protein in the majority of ALS patients. Pathological TDP-43 can be secreted into the extracellular environment and disseminated over varying distances by a prion-like mechanism.

Firstly, during my PhD, I characterized an unconventional secretion mechanism of TDP-43 protein involving a deubiquitinase called USP19. My result showed an increase in USP19 protein expression in brains patients with frontotemporal dementia associated with ALS. In addition, increased expression of its catalytically active isoform anchored to the endoplasmic reticulum, in cell culture, promoted the secretion of pathological fibrillar forms of TDP-43 into the extracellular environment. During this study, I was also able to characterize the intracellular compartments and mechanisms involved in this secretion as well as, cellular factors that can negatively modulate this secretion.

In my second project, as part of an international collaboration, we identified a new mutation in the gene encoding TDP-43 protein (TDP-43^{G376V}) in two families from Lyon country with distal myopathy but without motor neurons damage characteristic of ALS. In this study, we showed that TDP-43^{G376V} was more likely to form aggregates *in vivo* and *in vitro*, compared with other variants associated with fatal forms of ALS. Our experimental data also showed an alteration in the splicing process in muscle biopsies from patients with the mutation. Overall, our study demonstrated that mutations affecting the TDP-43 encoding gene the protein are not limited to fatal neurodegenerative disorders but can also lead to late-onset chronic myopathies.

Understanding the molecular and cellular mechanisms involved in the secretion of aggregates and the different effects of variants in the gene encoding the TDP-43 protein could shed light in the underlying pathological mechanisms and guide the identification of potential therapeutic targets in the future.