



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **3 mai 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **SARGENT Dorian**

Titre de la thèse : « Etude moléculaire de la propagation de l'agrégation de l'alpha-synucléine dans un modèle transgénique de la maladie de Parkinson : impact de la surexpression de la beta-synucléine à l'aide de vecteurs viraux adéno-associés (AAV) »



Résumé

L'agrégation de l' α -synucléine (α -syn) est au cœur du processus pathologique observé dans la maladie de Parkinson ou l'atrophie multi-systématisée. La β -synucléine (β -syn) ressemble à l' α -syn mais pourrait avoir un rôle neuroprotecteur en inhibant l'agrégation de l' α -syn. Le but de cette thèse était de mettre en place et de tester chez la souris une stratégie thérapeutique visant à inhiber l'agrégation de l' α -syn en faisant exprimer la β -syn humaine *via* des vecteurs viraux adéno-associés (AAV).

Nous avons d'abord caractérisé un modèle de synucléinopathie, la souris transgénique M83. Ces souris expriment l' α -syn humaine mutée en A53T, et développent une pathologie sévère associée à l'agrégation de l' α -syn. Nos résultats confirment le fait que l'agrégation de l' α -syn peut se propager à partir de l'injection périphérique de forme agrégée de la protéine, vers le système nerveux central. De plus, ils montrent que l'accumulation de l' α -syn pathologique chez la souris M83 malade dépend de l'inoculum utilisé pour accélérer leur pathologie et du niveau d'expression de l' α -syn mutée en A53T chez ces souris.

Les essais de thérapie génique réalisés dans ce modèle M83 suggèrent que, quelle que soit la stratégie d'injection du vecteur AAV utilisée, la β -syn n'a pas eu d'effet protecteur détecté contre l'agrégation de l' α -syn. Une expression durable de la protéine β -syn humaine chez les souris M83 malades inoculées avec le vecteur AAV véhiculant le gène de la β -syn a pourtant été confirmée. Cependant, la β -syn pourrait s'être agrégée dans nos conditions expérimentales, comme cela a été précédemment décrit, ce qui pourrait peut-être expliquer l'absence d'effet protecteur détecté.

Mots clés (huit max) : Parkinson, Atrophie multi-systématisée, α -synucléine, β -synucléine, thérapie génique