

Avis de Soutenance

Monsieur Florian GUENIOT

Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Contribution de la voie Wnt dans la stabilité de la barrière hémato-encéphalique

dirigés par Madame Cécile DUPLAA

Soutenance prévue le **jeudi 19 décembre 2019** à 14h00

Lieu : 1 Avenue de Magellan, Hôpital Haut Lévêque

Salle : de Séminaire Inserm U1034

Composition du jury proposé

Mme Cécile DUPLAA	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
Mme Muriel LAFFARGUE	Université de Toulouse	Rapporteur
M. Fabian DOCAGNE	Inserm - Université CAEN	Rapporteur
Mme Anne JOUTEL	Inserm U1266 - Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris	Examineur
M. Jérôme BADAUT	Université de Bordeaux	Examineur
Mme Stéphanie DEBETTE	Université de Bordeaux	Examineur

Mots-clés : Voie Wnt, Physiologie, Dénutrition,,

Résumé :

La démence est caractérisée par une détérioration progressive des capacités mentales qui compromettent l'autonomie des patients. Le vieillissement en est le facteur de risque majeur. La population mondiale vieillissante, l'absence de traitement, ainsi que l'augmentation des individus touchés estimé à 50 millions, permettent d'estimer un coût de santé publique triplé à 4 trillions de \$ d'ici à 2050. Les études récentes tendent à montrer un rôle crucial de la dysfonction vasculaire dans les pathologies de démence. En effet une large étude neuropathologique basée sur l'autopsie des patients a permis de mettre en évidence que 80% des patients diagnostiqués de Maladie d'Alzheimer (MA) présentaient une pathologie vasculaire. Néanmoins, les mécanismes cellulaires et moléculaires entraînant ces dysfonctions vasculaires et altérant l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) dans le cas de la démence en général restent encore aujourd'hui méconnus. Au niveau moléculaire, la voie Wnt est impliquée dans le maintien de l'intégrité de la BHE. Le laboratoire a récemment identifié une E3-ubiquitine-ligase, PDZRN3 qui agit comme un médiateur de la signalisation Wnt non-canonique dans les cellules endothéliales en réprimant la voie Wnt canonique. Cette ubiquitine-ligase est impliquée dans la perméabilité vasculaire, faisant de cette dernière une cible pour

réguler l'intégrité de cette barrière. Nous avons alors posé l'hypothèse suivante : La BHE est déstabilisée dans la mise en place des démences dont la MA ; en maintenant l'intégrité de la BHE en réprimant la signalisation Wnt, permettrait de ralentir la sévérité de la MA et des altérations cognitives associées. Nous avons généré une lignée murine délétée pour *Pdzn3* dans l'endothélium de façon inducible (iECKO) et les avons soumises à une hypoperfusion cérébrale graduelle par la pose de constricteurs sur les artères carotides communes. Alors que les performances des souris contrôles sont impactées par l'hypoperfusion, celles des souris iECKO sont maintenues. Nos résultats montrent que les souris iECKO présentent une réduction significative des lésions cérébrales (micro-infarcts) ainsi qu'une réduction significative de la perte neuronale dans la zone CA1 de l'hippocampe jouant un rôle clé dans les processus mnésiques de reconnaissance spatiale. À l'inverse les souris surexprimant *Pdzn3* dans l'endothélium (iECOE) présentent le phénotype opposé à celui des souris iECKO, avec une détérioration mnésique plus importante que les contrôles associés à des fuites de la BHE, des lésions cérébrales, une perte neuronale hippocampale et une inflammation exacerbée. Nous avons aussi voulu étudier l'impact de la délétion dans les CE de *Pdzn3* dans le cadre de la MA. Nous avons généré et validé un modèle murin triple mutant en croisant les souris APP/PS1, modèle de MA, avec nos souris iECKO pour générer une souche APP/PS1 ; iECKO. Étonnamment, nos résultats montrent une réduction significative des dépôts amyloïdes à 6 mois dans les souris APP/PS1 ; *Pdzn3* iECKO comparés à leurs contrôles APP/PS1. À 8 mois les souris APP/PS1 apparaissent comme ayant une fonction cognitive sévèrement touchée dans un test mnésique de reconnaissance spatiale alors que les souris APP/PS1 ; *Pdzn3* iECKO ont une performance comparable à celle des contrôles de même âge non déments.