

Avis de Soutenance

Monsieur Abdel Rahman EL HASSAN

NEUROSCIENCES ET COGNITION (Domaine scientifique : Biologie,
médecine et santé)

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Établir un modèle de poisson zèbre pour l'ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 2 et le syndrome de dystonie-parkinsonisme à début rapide

dirigés par Monsieur Owen RANDLETT

Soutenance prévue le **vendredi 12 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Salle de conférence H. Hermann 8 avenue Rockefeller, Bâtiment principal 69008, Lyon

Composition du jury proposé

M. Owen RANDLETT	INSERM Lyon	Directeur de thèse
M. Reinhard KOSTER	Université technique de Braunschweig (Allemagne)	Rapporteur
Mme Elise CAU	CNRS Toulouse	Rapporteuse
M. Jean-Louis BESSEREAU	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinateur
Mme Heike STEIN	CNRS Paris	Examinatrice
Mme Sylvie MAZOYER	INSERM Lyon	Examinatrice

Mots-clés : ARCA2,RDP,Phénotype,Poisson zèbre,Caractérisation,Médicament,

Résumé :

Les troubles du mouvement constituent un groupe hétérogène de maladies neurologiques entraînant un handicap important, une perte d'autonomie et une charge socio-économique considérable. Parmi eux, l'ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 2 (ARCA2) et la dystonie-parkinsonisme à début rapide (RDP) représentent deux affections rares mais cliniquement importantes. L'ARCA2 résulte de mutations dans *COQ8A/ADCK3*, une protéine mitochondriale nécessaire à la biosynthèse du coenzyme Q10 (CoQ10), et s'associe à de l'ataxie, des dystonies, des crises d'épilepsie et des troubles cognitifs. La RDP provient de mutations dominantes dans *ATP1A3*, codant pour l'ATPase Na^+/K^+ neuronale, et se caractérise par l'apparition brutale de dystonie et de symptômes parkinsoniens, souvent déclenchés par un stress. Malgré une définition génétique claire, les options thérapeutiques restent limitées et les mécanismes de circuit demeurent mal compris. Le poisson zèbre constitue un modèle vertébré particulièrement adapté pour aborder ces questions. Son développement externe, sa transparence optique et sa scalabilité permettent de réaliser des tests comportementaux à haut débit et une cartographie fonctionnelle à l'échelle du cerveau entier, ce qui en fait un système attractif pour l'étude de maladies neurologiques rares. L'objectif de cette thèse était d'établir des modèles génétiques de poisson zèbre pour l'ARCA2 et la RDP, et de caractériser les conséquences de la perte de fonction de *coq8a* et *atp1a3a* sur le comportement moteur et l'activité des circuits neuronaux. Chez les mutants *coq8a*, des anomalies locomotrices subtiles mais

reproductibles ont été observées, en particulier dans la cinématique des O-bends. La cartographie cérébrale par marquage phospho-ERK a révélé des altérations légères des réseaux sensorimoteurs, tandis que des expériences d'ablation des cellules de Purkinje ont suggéré que ces effets moteurs ne sont pas exclusivement dépendants du cervelet. Une tentative de sauvetage pharmacologique par supplémentation en idébénone n'a pas corrigé le phénotype, ce qui suggère que d'autres mécanismes contribuent aux altérations motrices observées. Ces résultats indiquent que le poisson zèbre constitue un système pertinent pour explorer les contributions mitochondriales à la dysfonction motrice, tout en soulignant les limites des stratégies actuelles de supplémentation. À l'inverse, les mutants *atp1a3a* présentaient des anomalies locomotrices marquées, une habitude réduite aux stimuli sensoriels et une réactivité accrue aux défis environnementaux. La cartographie de l'activité cérébrale et l'imagerie calcique ont révélé une dysrégulation dans les régions antérieures du cerveau, compatible avec un dysfonctionnement des circuits de type ganglions de la base. Ces observations désignent les mutants *atp1a3a* comme un modèle expérimental prometteur pour l'étude de la RDP, reliant la perte de fonction de l'ATPase Na^+/K^+ à une pathologie de réseau et fournissant une base pour de futures investigations thérapeutiques. En résumé, cette thèse décrit la génération et la caractérisation de mutants *coq8a* et *atp1a3a* chez le poisson zèbre en tant que modèles exploratoires de l'ARCA2 et de la RDP. Les deux lignées présentent des phénotypes locomoteurs et d'activité neuronale mesurables, démontrant que la perturbation de ces gènes impacte la fonction des circuits moteurs *in vivo*. Bien que ces résultats ne reproduisent pas toute la complexité des maladies humaines, ils constituent une base solide pour l'étude des mécanismes sous-jacents et pour le développement de plateformes évolutives destinées à tester de futures approches thérapeutiques.