

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **05 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Deepika MOKKACHAMY
CHELLAPANDI**

Titre de la thèse : Identification des voies moléculaires dérégées dans les neurones proprioceptifs supprimés de la Frataxine

Résumé



L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie neurodégénérative rare caractérisée par une ataxie spinocérébelleuse et sensorielle mixte. Les neurones sensoriels proprioceptifs (pSN) des ganglions de la racine dorsale (DRG) sont l'un des principaux neurones affectés par la maladie, mais la nature exacte de leur dégénérescence sélective reste mal comprise. Notre étude vise à découvrir quelles sont les voies moléculaires dans les neurones proprioceptifs en l'absence de Frataxine. Comme modèle de maladie, nous avons utilisé le modèle de souris knock-out conditionnel *FxnL3/L-* ; *Pvalbtm1(Cre)Arbr/J* avec une déplétion complète de la frataxine dans les pSN. Nous avons utilisé le séquençage de l'ARN à cellule unique (scRNA-seq) aux stades pré et post symptomatiques pour déterminer la signature transcriptomique du DRG. Cela nous permet de concentrer nos études sur les neurones proprioceptifs de manière sélective et donne une vue d'ensemble des cellules au comportement non autonome dans le DRG. Notre analyse in-silico a révélé un dérèglement de plusieurs voies moléculaires essentielles à l'homéostasie cellulaire dans les pSN. Il s'agit notamment de voies

régulées impliquées dans le métabolisme du glutathion, la signalisation du calcium, la fonction mitochondriale et la synthèse des protéines. En outre, les données scRNAseq suggèrent une augmentation de l'activité des cellules gliales satellites (SGC) dans le DRG de manière non autonome. Ceci a été déduit de l'augmentation de la régulation des voies incluant la réponse au stress, la réponse immunitaire, l'inflammation et le stress oxydatif cellulaire. La dysrégulation observée à la fois dans les pSN et les SGC suggère collectivement une signalisation impliquée dans l'activation de l'expression du récepteur membranaire Toll-like receptor 4 (TLR4). L'expression accrue de TLR4 dans le DRG déficient en frataxine a été validée à la fois in vitro et in vivo, corroborant son nœud régulateur potentiel dans la neuropathophysiologie de l'AF. Le traitement avec un inhibiteur de TLR4 a montré une réduction du stress oxydatif mitochondrial et une augmentation de la survie des cellules dans une culture primaire de DRG avec délétion complète de la frataxine. Ces résultats approfondissent notre compréhension de la physiopathologie de l'AF en identifiant des signatures pathologiques spécifiques des pSN dans le DRG, mettant en évidence une nouvelle cible thérapeutique potentielle pour cette maladie neurodégénérative.

Mots-clés :

Ataxie de
Friedreich, mitochondries, neurones
proprioceptifs