

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Kamela NIKOLLA**

Titre de la thèse : Rôle de MECP2 au cours du développement précoce du cortex cérébral chez les primates

Résumé



MECP2 (protéine 2 de liaison méthyle CpG) est un gène situé sur le chromosome Xq28 chez l'humain. MECP2 est largement connu pour être associé à deux principaux troubles neurologiques sévères : le syndrome de Rett (RTT) et le syndrome de duplication de MECP2 (MDS), caractérisés par une apparition des symptômes après la naissance. La plupart des études sur MECP2 sont concentrées sur les stades tardifs du développement cortical, et son rôle au cours du développement précoce du cortex cérébral chez l'humain et les primates non-humains reste largement méconnu. Dans la première partie de mon projet de thèse, en combinant la méthode de single-cell RNA-seq avec l'immunohistochimie, j'ai fourni une description détaillée du profil d'expression de MECP2 pendant les différents stades du développement cortical à la fois chez les primates non-humains et l'humain. Chez les primates non-humains, nous décrivons à la fois un gradient rostro-caudal de l'expression de MECP2, qui suit le gradient rostro-caudal de maturation des différentes aires corticales, et un gradient apico-basal le long de la paroi corticale en développement. Dans la deuxième partie de mon projet de thèse, je me suis intéressée aux effets de la surexpression de MECP2 dans les progéniteurs corticaux au stade du développement correspondant à la production des neurones des couches infragranulaires (couches VI-V) chez le macaque. Nous décrivons des conséquences sur les paramètres du cycle cellulaire de différents types de progéniteurs, affectant leur prolifération, leur mode de division et leur progéniture. De plus, nous avons observé des conséquences de la surexpression de

MECP2 sur la dynamique de la migration radiale des nouveaux neurones et leur maturation. Ces résultats obtenus chez les primates non-humains sont complétés par des observations dans les organoïdes cérébraux humains dérivés à partir de cellules souches pluripotentes induites issues de patients RTT et de leurs contrôles isogéniques. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le niveau de MECP2 est crucial à la fois au cours du développement embryonnaire précoce, pour la production correcte de neurones corticaux, ainsi qu'aux stades plus tardifs pour leur maturation finale.

Mots-clés :

MECP2,Développement,Primates,Progéniteurs corticaux,Neurones,Cortex cérébral