

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Farah KOTAICH**

Titre de la thèse : Neurofilaments in health and Charcot-Marie-Tooth (CMT) diseases

Résumé



Les neurofilaments (NFs) sont le constituant le plus stable et le plus abondant des neurones matures. S'interconnectant avec les filaments d'actine et les microtubules, ils constituent le cytosquelette neuronal. Causes génétiques de la maladie de Parkinson, de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et des maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT), les NFs s'agrègent de façon anormale et précoce dans de la plupart des maladies neurodégénératives chez l'homme. Présentant une prévalence de 1/2500 personnes, les CMTs sont reconnues comme les maladies neurodégénératives les plus courantes du système nerveux périphérique et sont classées en forme démyélinisante (CMT1) et axonale (CMT2). Des mutations dans le gène NF-L, la sous-unité constituant le noyau des NFs provoque à la fois des neuropathies démyélinisantes et axonales, démontrant une communication entre les neurones et les cellules gliales du système nerveux périphérique. Puisque l'ablation génétique des NFs a démontré un effet bénéfique spectaculaire dans différents modèles murins des maladies de CMT et SLA, trouver des stratégies qui réduisent la charge des NFs chez l'homme constitue une voie thérapeutique prometteuse pour les CMTs et d'autres maladies neurodégénératives. Dans ce projet, mon objectif est d'explorer pour la première fois dans le *Danio rerio* (poisson zèbre), la dynamique des NFs dans les maladies CMTs, et d'examiner l'effet de leur régulation sur les neurones et les cellules myélinisantes. Mon but est de déchiffrer comment les mutations dans le réseau neuronal des NFs peuvent provoquer une forme axonale (CMT2) mais également démyélinisante (CMT1) de la maladie, et à plus long-terme de fournir des tests robustes pour une intervention thérapeutique *in vivo*.

Mots-clés : CMT, Neurofilaments, zebrafish, Aggregation, neurodégénérescence, Neurones moteurs

