

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

Madame Alexia BODIN

candidate au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisée à soutenir publiquement sa thèse

le 11/10/2024 à 14h00

INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE L'OUEST

Amphithéâtre

15, rue André Bocquel

49055 ANGERS Cedex 02

sur le sujet suivant :

Etude de la dynamique de la protéine TDP-43 en conditions physiologique et pathologique : implication et perspectives en recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique

Directeur de thèse : **Monsieur Arnaud CHEVROLLIER**

Composition du jury :

Monsieur Arnaud CHEVROLLIER, Maître de Conférences HDR Université d'Angers, Directeur de thèse

Monsieur Philippe CODRON, MD, PhD CHU d'Angers, Co-encadrant

Monsieur Philippe CORCIA, PU-PH CHU de Tours, Rapporteur

Monsieur Philippe COURATIER, PU-PH Université de Limoges, Rapporteur

Madame Stéphanie MILLECAMPS, PharmD, PhD Sorbonne Université, Examinatrice

Madame Anne-Marie TASSIN, Directrice de Recherche Université de Paris Saclay, Examinatrice

Résumé de la thèse

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative affectant les motoneurones, provoquant une paralysie progressive et entraînant le décès des patients en moyenne cinq ans après le diagnostic, sans traitement curatif disponible. Malgré les progrès de la recherche, les mécanismes physiopathologiques de la SLA restent partiellement élucidés, et l'absence de modèles représentatifs de la forme sporadique constitue un obstacle majeur à la découverte de nouvelles thérapies. Pour améliorer la compréhension de cette maladie, nous avons étudié la protéine TDP-43, un acteur central de la SLA. Dans la première partie de cette thèse, l'étude de TDP-43 en condition physiologique a révélé une nouvelle localisation de cette protéine au sein du centrosome. Grâce à la microscopie super-résolutive, nous avons précisé son ultra-localisation dans la matrice péricentriolaire et identifié des partenaires (ARNm et protéines) interagissant avec TDP-43. Cette localisation suggère de nouvelles fonctions potentielles de TDP-43, possiblement impliquées en pathologie. Dans la deuxième partie de cette thèse, pour pallier le manque de modèles représentatifs de la forme sporadique et continuer nos recherches en condition pathologique, nous avons initié la genèse d'un modèle *in vivo* par induction la pathologie via les propriétés prion-like de TDP-43. La réussite de ces modèles fournirait un support de recherche pour approfondir la compréhension de la SLA sporadique, étudier l'implication de la fraction centrosomale de TDP-43 en pathologie, et tester de nouvelles approches thérapeutiques sur des modèles plus fiables et représentatifs de cette forme, qui touche la majorité des patients.