

Ecole doctorale de Neurosciences
des Universités de Lausanne et Genève

Soutenance de thèse

Monsieur Arnau LLOBET ROSELL

Titulaire d'un Master en Neurosciences,
de l'Université de Barcelone, Espagne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Docteur ès Neurosciences (PhD)
des Universités de Lausanne et Genève, sa thèse intitulée :

**Métabolisme NAD⁺ détourné lors de la
dégénérescence axonale chez la *Drosophila***
(présentation en anglais)

Directeur·trice de thèse :

Monsieur le Professeur Lukas NEUKOMM

Cette soutenance aura lieu le

Mercredi 7 décembre 2022 à 17h00

au Grand Auditorio du Département des neurosciences fondamentales (DNF),
Rue du Bugnon 9, 1005 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt
Ecole doctorale de Neurosciences

Métabolisme NAD⁺ détourné lors de la dégénérescence axonale chez la *Drosophila*

Arnau LLOBET ROSELL

Département des Neurosciences Fondamentales

La perte axonale est la première caractéristique partagée et détectable des systèmes nerveux mis à l'épreuve dans les troubles dégénératifs, par la chimiothérapie ou les forces mécaniques. Pourtant, les mécanismes moléculaires intrinsèques qui exécutent la dégénérescence des axones restent largement inconnus, ce qui rend difficile le développement de thérapies pour atténuer la dégénérescence axonale.

La dégénérescence axonale induite par une blessure (Wallerian degeneration) est un système simple et bien établi pour étudier comment les axones exécutent leur destruction (mort des axones). Après section, dans l'axone séparé du soma, une élévation temporelle du métabolite NMN se produit, suivie d'une déplétion rapide du NAD⁺, un métabolite crucial pour la survie axonale. À ce jour, quatre gènes essentiels et conservés en l'évolution dictent les niveaux de NMN et de NAD⁺ chez la *Drosophila* lors de la mort axonale : dNmnat, dSarm et Axed. Ma thèse de doctorat vise à mieux comprendre i) comment le métabolisme du NAD⁺ module l'activité de dSarm et ii) la fonction précise d'Axed lors de la signalisation de la mort des axones chez la drosophile.

J'ai pu démontrer chez la mouche que l'abaissement des niveaux de NMN par l'expression d'une NMN-Deamidase procaryote nouvellement générée (NMN-D) préserve les axones coupés pendant des mois et les maintient intégrés au circuit pendant des semaines. En revanche, des niveaux élevés de NMN, grâce à l'expression de la nicotinamide phosphoribosyltransférase de souris (mNAMPT), conduisent à une dégénérescence axonale plus rapide après une lésion. Je montre également que dSarm intervient dans la dégénérescence des axones par l'activation induite par le NMN, qui est régulée par le rapport NMN/NAD⁺ *in vivo*. Enfin, NMN-D retarde la neurodégénérescence causée par la perte de la seule enzyme dNmnat consommatrice de NMN et synthétisant NAD⁺.

Axed est le candidat le plus en aval de la voie de signalisation. J'ai purifié Axed *in vivo* pour identifier les protéines interagissant avec Axed. Ils ont été classés par des analyses en termes des processus biologiques, compartiments cellulaires ou fonctions moléculaires. La structure 3D prédite d'Axed a été modélisée en mettant en œuvre plusieurs homologues structurels décrits. Cela aidera à déchiffrer le rôle mécanistique précis d'Axed ou au moins à identifier les protéines supplémentaires nécessaires à la cascade de signalisation de la mort axonale.

La signalisation de mort axonale est également activée en l'absence de lésion, comme dans les systèmes nerveux malades et en difficulté. Ainsi, comprendre les mécanismes sous-jacents à la signalisation de la mort axonale pourrait aider à définir des cibles thérapeutiques pour bloquer la perte axonale.