

Ecole doctorale de Neurosciences
des Universités de Lausanne et Genève

Soutenance de thèse

Kyllian GINGGEN

Titulaire d'un Master ès Sciences en biologie médicale
de l'Université de Lausanne

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

Possible implication du peptide bêta-amyloïde dans l'élagage synaptique réalisé par les microglies lors du développement

Directeur·trice de thèse :

Madame la Professeure Rosa Chiara PAOLICELLI

Co-directeur·trice de thèse :

Monsieur le Professeur Nicolas PLACE

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 7 juin 2024 à 16h00

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

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt
Ecole doctorale de Neurosciences

Kyllian Ginggen,

Département des Sciences Biomédicales, Université de Lausanne

Possible implication du peptide bêta-amyloïde dans l'élagage synaptique réalisé par les microglies lors du développement.

Les neurones sont les cellules principales du cerveau se connectant par des contacts étroits appelés synapses. Ces dernières assurent la communication entre les neurones, permettant la transmission de l'influx nerveux qui sont la base des mécanismes de mémorisation, d'éveil et d'activités motrices et sensorielles. Lors du développement du cerveau, les synapses sont générées en excès, puis leur nombre est affiné lors du processus de maturation de la circuiterie synaptique. Il a été découvert que l'élimination des synapses surnuméraires est médiée par les microglies, les cellules immunitaires du système nerveux central, par un processus appelé élagage synaptique. Il a été démontré que ce processus était dépendant de l'activité synaptique. Les synapses actives sont préservées alors que les synapses moins actives sont absorbées (phagocytées) par les microglies. Il a été remarqué sur des modèles murins que des anomalies de cet affinage synaptique induisent des altérations comportementales. La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative et la forme de démence la plus fréquente dans le monde. Dans de rares cas, la maladie est d'une origine génétique, la forme familiale, mais dans la majorité des cas l'origine est multifactorielle, combinant facteurs génétiques et environnementaux. Les caractéristiques principales de la MA sont les dépôts de peptides bêta-amyloïde, s'agrégeant pour former les plaques séniles, et la perte de mémoire. Avant de former les plaques séniles, les peptides bêta-amyloïdes ont la propriété de pouvoir s'agréger et former en premier lieu des oligomères, très toxiques pour les neurones, mais également de réguler l'activité synaptique. Les déficits de mémoire dans la MA sont induits par la perte de synapses suivie de la mort des neurones de l'hippocampe, structure spécialisée dans les processus mnésiques du cerveau. Récemment, il a été découvert que cette élimination massive de synapses était médiée par les microglies. De manière surprenante, notre laboratoire a observé chez la souris, que la production de bêta-amyloïde était également élevée lors du développement du cerveau établissant un point commun avec la MA. Ici, nous émettons l'hypothèse que la microglie peut détecter l'activité synaptique lors du développement via la détection de ces peptides, influençant ainsi la maturation normale du cerveau. Dans ce travail de recherches, nous avons étudié les effets du bêta-amyloïde et l'influence de la microglie dans ce contexte lors du développement de l'hippocampe. Pour ce faire, nous avons utilisé un modèle murin de la MA sur-exprimant le peptide précurseur de l'amyloïde humain portant des mutations associées à la forme familiale de la pathologie. Nous avons observé que ces jeunes souris mutantes présentaient des altérations au niveau de l'expression de marqueurs post-synaptiques, ainsi qu'une réduction du nombre d'épines dendritiques. De plus, nous avons observé une augmentation de la phagocytose de matériels post-synaptiques par les microglies chez les femelles mutantes juvéniles. L'analyse de la composition lipidique des synapses isolées de jeunes souriceaux contrôles et mutants ont révélé un changement de leurs profils, pouvant influencer la reconnaissance de celles-ci par la microglie. Lorsque nous fournissons ces synapses à des microglies en culture, nous avons remarqué que les microglies phagocytent des synapses provenant de souriceaux mutants en plus grande quantité que celles des contrôles. Pour résumer, ce travail de thèse met en avant la présence de changements synaptiques à un stade précoce, bien avant l'arrivée des symptômes de la MA, dû à l'expression de bêta-amyloïde, et que ceux-ci sont potentiellement médiée par la microglie. Cette thèse apporte une contribution à la compréhension de la MA ainsi qu'au développement et à la maturation de l'hippocampe.