

Ecole doctorale de Neurosciences
des Universités de Lausanne et Genève

Soutenance de thèse

Jeanne ESPOURTEILLE

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 :

Brain Derived Extracellular Vesicles for the Stratification and Prediction of Tauopathies *(présentation en anglais)*

Directeur·trice de thèse :

Monsieur le Professeur Nicolas TONI

Co-Directeur·trice de thèse :

Monsieur le Docteur Kevin RICHETIN

Cette soutenance aura lieu le

Judi 15 août 2024 à 16h00

à Auditoire Alexandre Yersin, CHUV (BH08),
rue du Bugnon 21, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt
Ecole doctorale de Neurosciences

Résumé

La démence est un terme générique qui décrit la caractéristique principale de nombreuses maladies neurodégénératives (MND) : une perte de fonction cognitive. Par exemple, les tauopathies, une famille de maladies dans lesquelles la protéine tau est dysrégulée, présentent toutes la démence comme l'un des principaux symptômes. Malgré des différences importantes dans la propagation de la protéine tau et les conséquences de cette propagation, de nombreuses tauopathies sont très difficiles à différencier en clinique au début de la progression de la maladie. C'est l'un des principaux défis auxquels sont confrontés les cliniciens aujourd'hui, avec une population vieillissante de plus en plus touchée par la démence chaque année. La première partie de cette thèse explore le potentiel des vésicules extracellulaires dérivées du cerveau (VE-DC), des nanoparticules sécrétées par toutes les cellules du cerveau, pour combler l'écart entre ce que nous savons se passer au niveau moléculaire dans ces maladies et ce qui est mesurable en clinique. En analysant les protéines présentes dans les VE-DC provenant de tissus cérébraux d'une cohorte de patients atteints de tauopathie, nous avons pu identifier des protéines clés à l'intérieur des VE-DC permettant de lier les différences moléculaires entre diverses tauopathies à leurs présentations cliniques. En examinant l'ensemble des protéines de ces VE-DC, nous avons observé des schémas de dysrégulation reflétés du cerveau aux VE, mettant en évidence certaines voies impliquées dans la progression de la maladie dans le cerveau.

Les VE-DC offrent beaucoup de promesses dans le contexte du diagnostic des MND, cependant, il reste de nombreux défis dans l'isolement de ces particules en dehors du cerveau. Les VE-DC sont capables de traverser les barrières biologiques, telles que la barrière hémato-encéphalique, pour pénétrer dans les biofluides périphériques. Ils peuvent donc fournir des informations critiques sur l'état de santé du cerveau sans test douloureux ou invasif. Cependant, isoler uniquement les VE-DC des fluides périphériques, qui sont pleins d'EVs de tout le corps, est difficile. Pour compliquer davantage les choses, les VE sont recouverts d'un halo de protéines appelé la corona. Bien que les VE contiennent des protéines de surface indiquant le type de cellule ou le tissu dont elles proviennent, la corona protéique masque ces indices, rendant les VE de tous les organes presque identiques de l'extérieur. Pour remédier à cela, la seconde moitié de cette thèse s'est concentrée sur le développement d'une nouvelle méthode pour enlever la corona, exposant de nouvelles protéines spécifiques au cerveau à la surface des VE qui peuvent être ciblées par des anticorps. Cette méthode augmente le rendement des VE-DC marqués dans les fluides périphériques de moins de 1 % à 30-60 %. Ce projet visait à faire progresser notre compréhension des tauopathies via les VE-DC et à améliorer les méthodes existantes pour la capture des VE-DC en périphérie. Il reste encore des améliorations à apporter, des développements supplémentaires et des affinements de ces résultats et concepts, mais le travail décrit ici a certainement fait progresser le domaine des VE-DC vers quelque chose qui pourrait un jour être cliniquement pertinent pour améliorer les soins aux patients dans la population vieillissante.