

Avis de Soutenance

Monsieur Amir ATTALLAH

Sciences de la Vie et de la Santé

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

La protéine FMRP: un nouvel acteur impliqué dans les mécanismes neuro-apoptotiques des Dégénérescences Rétiniennes

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : LI2RSO - Laboratoire Interdisciplinaire pour l'Innovation et la Recherche en Santé d'Orléans

Soutenance prévue le **mercredi 17 septembre 2025** à 14h00

Lieu : CHU Orléans, 14 avenue de l'hôpital, 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre niveau - 1 Point Vert

Composition du jury proposé

M. Olivier PERCHE	CHU d'Orléans	Directeur de thèse
Mme Sylvie ODENT	CHU de Rennes	Rapporteuse
Mme Alicia TORRIGLIA	Centre de recherche des Cordeliers- INSERM - UMR1138	Rapporteuse
Mme Isabelle RANCHON-COLE	UMR INSERM 1107, NeuroDol	Examinatrice
Mme Dieudonnée TOGBE	INEM UMR7355 CNRS	Co-directrice de thèse
Mme Chantal PICHON	LI ² RSO/ART ARNm US55 INSERM	Examinatrice
Mme Chloé FELGEROLLE	PhyMedExp - INSERM	Invitée

Mots-clés : Vision, FMRP, Cellules gliales, Dégénérescences Rétiniennes,

Résumé :

Les dégénérescences rétiniennes (DR) constituent un ensemble de pathologies neurodégénératives affectant la rétine, regroupant notamment les rétinopathies pigmentaires (RP), la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et la rétinopathie diabétique (RD). Ces affections, d'origine multifactorielle, se traduisent cliniquement par une perte progressive du champ visuel évoluant vers la cécité. Sur le plan cellulaire, les DR se caractérisent par la mort progressive des photorécepteurs, premiers neurones de la rétine, selon un mécanisme hautement régulé : l'apoptose. Ce processus de mort cellulaire programmée, largement étudié en raison de son rôle crucial dans le développement embryonnaire et son implication dans diverses pathologies, telles que les cancers, est considéré comme la voie principale responsable des pertes neuronales au cours des DR. A ce jour, aucun traitement curatif ni préventif n'est malheureusement disponible, seules certaines approches thérapeutiques visent uniquement à ralentir la progression de la maladie. Chez l'homme comme chez le modèle murin, notre équipe a démontré le rôle clé de FMRP (Fragile X Messenger Ribonucleoprotein) dans la physiologie rétinienne, notamment dans la réponse électrophysiologique de la rétine à la lumière, la régulation traductionnelle des protéines synaptiques rétiniennes, l'homéostasie glutamatergique et le comportement visuel (perception des contrastes et de la profondeur). Cependant, très récemment, des travaux ont mis en lumière un rôle inédit de la protéine en tant que potentiel régulateur de l'apoptose. Dans ce contexte, nous nous sommes posés la question du rôle de FMRP dans les pathologies rétiniennes de type DR. Ainsi, l'objectif de cette thèse est donc de caractériser l'implication de FMRP dans les mécanismes neuro-apoptotiques des DR. Dans un premier temps, nous avons démontré que l'absence de Fmrp dans la rétine des souris concourrait à la dérégulation de l'expression de nombreux gènes et d'une signature transcriptomique spécifique. L'analyse par Gene Ontologie a montré la présence de nombre de gènes impliqués dans des mécanismes neurodégénératifs renforçant le lien entre mort cellulaire et FMRP. Dans un second temps, un modèle in vivo de DR chimio-induite par le N-Methyl-N-Nitrosourée (MNU) a été développé chez des souris C57BL/6 de type sauvage (WT) et des souris Fmr1 KO n'exprimant pas Fmrp dans la rétine. L'évaluation fonctionnelle (électrorétinographie) et morphologique de la rétine, associée à l'analyse de l'apoptose des photorécepteurs, a mis en évidence une dégénérescence précoce et accélérée en l'absence de Fmrp. Celle-ci se manifeste par une perte plus rapide de la fonction et de la structure rétinienne, une apparition précoce des noyaux apoptotiques ainsi qu'une surexpression des protéines pro-apoptotiques dès l'injection de MNU. Ces résultats démontrent le rôle clé de Fmrp dans les mécanismes dégénératifs rétiniens mais aussi suggèrent Fmrp comme une cible thérapeutique. Dans une troisième partie, dans un modèle in vitro de DR induite par stress oxydatif (H₂O₂), nous avons montré que la surexpression de Fmrp dans une lignée de cellules gliales de Müller a permis de réduire significativement l'apoptose, confirmant l'effet neuroprotecteur de Fmrp dans un contexte de DR. En conclusion, les résultats de cette

thèse soulignent l'importance de Fmrp dans les processus neuro-apoptotiques associés aux DR et désignent cette protéine comme une cible thérapeutique prometteuse pour lutter contre la mort neuronale dans les DR.