

## Avis de Soutenance

Madame Ruth Elizabeth AQUINO ORDINOLA

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Analyse de l'expression des microARNs circulants dans un modèle animal de la maladie d'Alzheimer*

dirigés par Madame Chantal PICHON et Cristina Guerra Giraldez

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

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Co-tutelle avec l'université "Universidad Peruana Cayetano Heredia" (PEROU)

Soutenance prévue le **mercredi 22 décembre 2021** à 16h00

Lieu : CNRS-Centre de Biophysique Moléculaire Rue Charles Sadron CS 80054 45071 Orléans Cédex 2

Salle : de conférence- CBM

### Composition du jury proposé

Mme Chantal PICHON	Université d'Orléans	Directrice de thèse
M. Patrick BARIL	Université d'Orléans	Examineur
Mme Cristina GUERRA GIRALDEZ	Universidad Peruana Cayetano Heredia	Examinatrice
Mme Rosa Patricia HERRERA VELIT	Universidad Peruana Cayetano Heredia	Examinatrice
M. Steeve Hervé THANY	Université d'Orléans	Examineur
M. Christophe DENOYELLE	Université de Caen-Normandie	Rapporteur
Mme Elise LEPELTIER	Université d'Angers	Examinatrice
Mme Fani PEREIRA DE SOUSA	University of Beira Interior, Covilhã, Portugal	Rapporteuse
Mme Iskra TUERO	Universidad Peruana Cayetano Heredia	Invitée

**Mots-clés :** microARNs,diagnostic,maladie d'Alzheimer,biomarkers, $\beta$ A 1-42,

### Résumé :

Parmi les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer (MA) est la forme la plus courante de démence sénile caractérisée dans sa forme typique, par une perte de mémoire immédiate et d'autres capacités mentales, car les cellules nerveuses meurent et différentes zones du cerveau se détériorent. La maladie est liée à l'accumulation anormale de bêta-amyloïde ( $\beta$ A) et de protéines Tau dans le cerveau. Le principal problème de la maladie d'Alzheimer est sa détection très tardive, ce qui laisse très peu de place aux stratégies thérapeutiques. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la maladie dans des modèles animaux expérimentaux est essentiel d'identifier des biomarqueurs de diagnostic et de concevoir des thérapies efficaces. L'analyse des microARN circulants a ouvert un champ d'exploration pour l'identification de biomarqueurs liés au dérèglement de l'expression génique dans cette pathologie. Ici, nous avons évalué l'expression des microARN circulants (miARN) dans un modèle animal de rat généré par injection intrahippocampique de formes agrégées du peptide  $\beta$ A 1-42. Nos résultats révèlent que l'injection de la forme agrégée de  $\beta$ A 1-42 déclenche une perte cognitive, l'astrogliose et le dérèglement de 3 miARN circulants (miR-29a, miR-29c, miR-146a). De plus, nous montrons la cinétique d'expression des microARN circulants. En addition, nous avons étudié le rôle clé de miR-146a dans les astrocytes primaires de rat comme modèle in vitro de la MA. Nous avons observé qu'à travers l'interaction de miR-146a avec ses gènes cibles IRAK 1/2 et TRAF-6, il existe une régulation de l'inflammation déclenchée par les agrégats  $\beta$ A (oligomères et fibrillaires) via la voie NF-KB. De manière générale, nous montrons pour la première fois le dérèglement des microARN circulants, en conséquence de l'agrégation de  $\beta$ A 1-42, un composant essentiel qui favorise l'apparition d'événements caractéristiques complexes ultérieurs dans la MA. Ces résultats prometteurs méritent d'être exploités dans des études à long terme.