

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Impact du TNF alpha sur les métabolismes du cholestérol et des peptides AB au niveau des péricytes cérébraux humains

dirigés par Monsieur Fabien GOSSELET

Soutenance prévue le **mercredi 05 juillet 2023** à 9h30

Lieu : Université d'Artois - Faculté des Sciences Jean Perrin Rue Jean Souvraz 62300 Lens - France

Salle : Prestige

Composition du jury proposé

M. Fabien GOSSELET	Université d'Artois	Directeur de thèse
Mme Egle SOLITO	Queen Mary, University of LONDON	Rapporteure
Mme Candice CHAPOULY	INSERM U1034	Rapporteure
M. Jean Marc LOBACCARO	Université CLERMONT AUVERGNE	Examineur
M. Nicola MARCHI	CNRS-Institut de Génomique Fonctionnelle	Examineur
Mme Marie-Christine CHARTIER HARLIN	INSERM UMR-S1172	Examinatrice

Résumé :

L'homéostasie du cholestérol cérébrale et la clairance des peptides β -amyloïdes ($A\beta$) sont deux processus contrôlés par la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ces processus se trouvent perturbés dans la maladie d'Alzheimer (MA) qui se caractérise par l'accumulation des peptides $A\beta$, l'hyperphosphorylation de la protéine tau et la neuroinflammation. Le Tumor necrosis factor α (TNF α) est la molécule pro-inflammatoire majoritairement décrite dans la MA. Alors que les cellules endothéliales cérébrales (CEC) portent le phénotype BHE, ce sont les péricytes cérébraux (PC) enchâssés dans leur lame basale, qui induisent et maintiennent les propriétés physiques et métaboliques de cette barrière. Néanmoins, l'effet du TNF α sur les PC en particulier leur métabolisme du cholestérol n'a jamais été étudié. Ces PC se retrouvent en contact avec les peptides $A\beta$ cérébral, cependant, leur rôle dans la clairance de ces peptides et l'impact du TNF α sur cette clairance reste très peu étudié. Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude in vitro ciblant les effets du TNF α sur le métabolisme du cholestérol des PC et la clairance des peptides $A\beta$ par ces cellules. Pour cela, nous avons utilisé une lignée immortalisée de PC humains (PCh) caractérisée au sein de notre laboratoire. Nos résultats montrent que le traitement au TNF α déclenche une réponse inflammatoire dans les PCh. Ces derniers, surexpriment des molécules inflammatoires dont des molécules d'adhésion et des cytokines. De plus, le TNF α module l'expression des gènes et protéines impliqués dans le métabolisme du cholestérol, réduit la quantité du cholestérol intracellulaire, active la voie LXR régulatrice du cholestérol cellulaire, et induit un efflux de cholestérol indépendant d'ABCA1, le transporteur classique connu pour ce rôle. En parallèle, le TNF α module l'expression des gènes et protéines impliqués dans le transport des peptides $A\beta$, augmente l'activité de la pompe d'efflux P-gp (ABCB1) et réduit l'accumulation des peptides $A\beta$ par les PCh. L'augmentation de l'efflux du cholestérol ainsi que la diminution de la prise en charge des peptides $A\beta$ par les PCh dans un contexte inflammatoire peuvent s'expliquer par un enrichissement de la matrice extracellulaire avec ces composés favorisant le développement et la progression de la MA. Nos résultats démontrent l'implication des PC dans des processus clés du développement de la MA et attire l'attention sur les fonctions possibles de ces cellules dans un contexte inflammatoire.