



## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **30 Janvier 2020**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Isabelle QUADRIO**

Titre de la thèse : « **Marqueurs protéiques des troubles neurocognitifs dégénératifs : des maladies à Prions aux autres protéinopathies** ».



### Résumé

Les troubles neurocognitifs (TNC) dégénératifs sont des maladies fréquentes caractérisées par une altération cognitive progressive, allant du stade précoce jusqu'au stade le plus tardif et la perte d'autonomie. Ils partagent comme caractéristiques communes une perte neuronale et une accumulation de diverses protéines agrégées au niveau du système nerveux central : on parle alors de « protéinopathies ». Le diagnostic définitif de ces maladies repose sur l'étude neuropathologique des lésions cérébrales et de la caractérisation des protéines associées à ces lésions ; lésions qui sont de plus très souvent multiples chez un même individu. Sur le plan clinique, les TNC dégénératifs regroupent des maladies aussi diverses que la maladie d'Alzheimer, la Démence à Corps de Lewy (DCL), les Dégénérescences Lobaires Fronto-temporales (DLFT) ou les maladies à Prions. Les protéines associées sont respectivement les protéines Tau et les peptides amyloïdes, l'a-synucléine, principalement la TDP43 pour les DLFT et la protéine prion. Notre travail de recherche a été tout d'abord focalisé sur le développement de méthodes très sensibles et spécifiques d'identification de la PrP afin de décrire sa localisation tissulaire, d'envisager sa détection dans les fluides biologiques et d'étudier le caractère de transmission de différentes souches animales à l'homme. Sur la base de notre expérience dans les maladies à prions, nous avons poursuivi notre travail par l'étude des profils moléculaires de la protéine TDP43, qui présente un comportement « prion-like », dans différents tissus et éléments figurés du sang. Une caractérisation des principaux variants génétiques retrouvés dans les DLFT a également été menée. Les perspectives qui s'ouvrent sont maintenant de caractériser ces variants génétiques de façon plus précise et sur le plan protéique de développer des techniques spécifiques d'amplification de ces protéines pour identifier d'éventuelles souches que l'on pourrait corrélérer aux phénotypes cliniques.