



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Margaux SAINT MARTIN**

Titre de la thèse : « Caractérisation des anticorps anti-CASPR2 de patients atteints d'encéphalite limbique auto-immune et impact sur le complexe CASPR2/TAG-1/Kv1.2 / Characterization of anti-CASPR2 antibodies in patients presenting with auto-immune limbic encephalitis and impact on the CASPR2/TAG-1/Kv1.2 complex ».



Résumé

Les encéphalites limbiques à auto-anticorps anti-CASPR2 sont des atteintes du système nerveux central caractérisées par des troubles de la mémoire et des crises d'épilepsie. La protéine CASPR2 (Contactin-associated protein-like 2), avec son partenaire TAG-1 (Transient axonal glycoprotein 1), est connue pour son rôle dans le rassemblement des canaux potassiques voltage-dépendants (Kv1.1 et Kv1.2) dans la région juxtaparanodale des nœuds de Ranvier ; une organisation essentielle pour la conduction rapide de l'influx nerveux. Par ailleurs, un nombre croissant d'études suggère un rôle de CASPR2 dans la plasticité synaptique et l'excitabilité neuronale. La perturbation de ces fonctions pourrait expliquer les symptômes observés chez les patients présentant des anticorps anti-CASPR2. Cependant, la question du rôle pathogénique des anticorps anti-CASPR2 dans les encéphalites limbiques demeure entière. Les travaux de ma thèse ont porté sur la compréhension des mécanismes pathologiques des anticorps anti-CASPR2 de patient dans l'encéphalite limbique auto-immune. Pour ce faire, j'ai déterminé initialement les caractéristiques biologiques des anticorps anti-CASPR2. Ces derniers sont majoritairement de la sous-classe IgG4 et ciblent les domaines N-terminaux discoidine et laminine G1 de la protéine. Puis, j'ai identifié deux mécanismes d'action potentiels des anticorps anti-CASPR2 : (1) la perturbation de l'interaction entre CASPR2 et TAG-1 et (2) l'augmentation de l'expression des canaux Kv1.2 à la membrane. L'ensemble de ces travaux met en avant la pathogénicité des anticorps anti-CASPR2 dans les encéphalites limbiques auto-immunes.

Mots clés : CASPR2, encéphalites limbiques auto-immunes, Kv1, TAG-1, interactions

Abstract

Anti-CASPR2 autoimmune limbic encephalitis is a central nervous system disorder characterized by memory disorders and epilepsy. CASPR2 (Contactin-associated protein-like 2) with its partner TAG-1 (Transient axonal glycoprotein 1), is known for its role in the clustering of voltage-dependent potassium channels (Kv1.1 and Kv1.2) in the juxtaparanodal region of node of Ranvier; an organization essential for the rapid conduction of nerve influx. In addition, an increasing number of studies suggest a role of CASPR2 in synaptic plasticity and neuronal excitability. The perturbation of these functions could explain the symptoms observed in patients with anti-CASPR2 antibodies. However, the pathogenic role of anti-CASPR2 antibodies in limbic encephalitis remains open. During my thesis, I wished to understand the pathogenic mechanisms of anti-CASPR2 antibodies in limbic encephalitis. To this end, I determined the biological characteristics of anti-CASPR2 antibodies. These antibodies are mainly of the IgG4 subclass and directed against the N-terminal discoidin and laminin G1 domains of CASPR2. Furthermore, I identified two potential mechanisms of anti-CASPR2 antibodies: (1) the perturbation of CASPR2/TAG-1 interactions and (2) the increase of Kv1.2 membrane expression. Together, these data bring into evidence a pathogenic role of anti-CASPR2 antibodies in autoimmune limbic encephalitis.

Key word : CASPR2, autoimmune limbic encephalitis, Kv1, TAG-1, interactions