



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame FELS Elodie**

Titre de la thèse : « *Le rôle de la protéine LGI1 dans la régulation du réseau neuronal dans l'hippocampe* »

Résumé



La protéine LGI1 est une protéine neuronale sécrétée, exprimée dans le système nerveux central, principalement au niveau de l'hippocampe. Des perturbations de la fonction de la protéine LGI1 ont été identifiées dans deux pathologies caractérisées par des crises d'épilepsie : une forme héréditaire d'épilepsie du lobe temporal autosomique dominante (ADLTE) provoquée par des mutations dans le gène *LGII*, et les encéphalites limbiques (EL) caractérisées par des troubles neurologiques dus à la présence d'auto-anticorps anti-LGI1 dans le sérum et/ou dans le liquide céphalo-rachidien des patients. Afin de comprendre comment l'altération de la protéine LGI1 génère des crises d'épilepsie, des études se sont intéressées à la fonction de la protéine LGI1 dans la régulation du réseau neuronal. Ces études ont mis en évidence que la protéine LGI1 joue un rôle primordial au niveau des synapses excitatrices, en formant un complexe trans-synaptique avec ses partenaires transmembranaires ADAM22 et ADAM23. Par la formation de ce complexe, la protéine LGI1 régule l'expression des R-AMPA qui sont impliqués dans la transmission synaptique. De manière surprenante, il a été montré que la perturbation de la protéine LGI1 réduit l'expression des R-AMPA à la surface des synapses excitatrices. Cependant, ce résultat est en contradiction avec l'apparition des crises d'épilepsie générées en raison d'une hyperexcitabilité du réseau neuronal. Ainsi, l'objectif de mon projet de thèse a été de comprendre comment une réduction de l'expression des R-AMPA conduit au déclenchement de crises d'épilepsie lorsque la protéine LGI1 est altérée. Pour expliquer cela, nous avons émis l'hypothèse que la réduction de l'expression des R-AMPA

affecterait principalement les synapses excitatrices présentes sur les neurones inhibiteurs. La réduction de l'activité inhibitrice résulterait de l'hyperexcitabilité du réseau neuronal. Pour tester cela, nous avons analysé les effets d'un blocage de la protéine LGI1 par des ac anti-LGI1 provenant du sérum de patients atteints d'EL. Grâce à un modèle de souris infusée avec les ac anti-LGI1, nous observons, par une étude réalisée en microscopie super-résolution STORM, que la perturbation de la protéine LGI1 réduit l'expression des R-AMPA à la surface des neurones excitateurs et inhibiteurs dans le gyrus denté de l'hippocampe. Par électrophysiologie, nous avons enregistré les potentiels de champs locaux dans la région CA1 de tranches aiguës d'hippocampe de souris infusées avec les ac anti-LGI1. Nous montrons que le blocage de la protéine LGI1 augmente l'hyperexcitabilité du réseau neuronal. De plus, nous observons, par pharmacologie, que les ac anti-LGI1 perturbent l'activité du réseau inhibiteur qui ne parvient plus à contrôler l'excitabilité neuronale. Cette réduction de l'activité inhibitrice semble être à l'origine de l'augmentation de l'hyperexcitabilité du réseau neuronal. L'ensemble de nos résultats indique que la diminution de l'expression des R-AMPA dans le gyrus denté de l'hippocampe, par les ac anti-LGI1, réduit plus drastiquement l'activité du réseau inhibiteur. Ainsi, mon projet de thèse suggère que la seule perturbation du réseau inhibiteur dans le gyrus denté serait suffisante pour engendrer une hyperexcitabilité dans le réseau neuronal hippocampique. Cela suppose que l'altération du réseau inhibiteur serait un mécanisme impliqué dans le déclenchement de crises d'épilepsie chez les patients atteints d'EL à ac anti-LGI1.