



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **28 septembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BOUVET Pauline**

Titre de la thèse : « *Un peptide dérivé du VEGF : une nouvelle stratégie pour prévenir la toxicité des oligomères d'Abeta dans la maladie d'Alzheimer* »



## Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est caractérisée par un déclin progressif des capacités cognitives qui évolue vers la démence. Le processus pathologique commence plusieurs décennies avant l'apparition des symptômes cognitifs avec l'accumulation de protéines agrégées dans le cerveau, et notamment l'agrégation du peptide- $\beta$  amyloïde ( $A\beta$ ). Ce sont les oligomères solubles de l' $A\beta$  ( $A\beta_0$ ) qui déclenchent l'altération des synapses et perturbe la plasticité synaptique à long terme (LTP), une base cellulaire de la mémoire. Récemment, notre équipe a montré qu'un facteur de croissance, le VEGF, est nécessaire au processus de LTP et à la consolidation de la mémoire. Il pourrait donc jouer un rôle bénéfique dans des modèles de la MA et diminuer les altérations synaptiques dues aux  $A\beta_0$ .

Pour explorer cette hypothèse, nous avons d'abord étudié le rôle du VEGF dans des modèles *in vitro* de la MA. Nous avons montré que le VEGF est capable de rétablir la fonction des synapses, en préservant leur contenu en récepteurs et en restaurant la LTP, qui sont altérés en présence d' $A\beta_0$ . De plus, notre approche biochimique a révélé que les  $A\beta_0$  interagissent directement avec le VEGF, ce qui pourrait expliquer pourquoi le VEGF ne peut pas exercer son rôle protecteur sur les synapses dans la MA.

Dans un second temps, nous nous sommes inspirés de cette étude pour concevoir un nouvel outil peptidique (le peptide bloquant ou BP) qui mime une partie de la séquence du VEGF sur laquelle les  $A\beta_0$  se lient. Nos résultats révèlent que le BP se lie aux  $A\beta_0$  et perturbe le processus d'agrégation de l' $A\beta$ . Les agrégats d' $A\beta$  formés avec le BP ne sont plus capables de cibler les synapses. De plus, un traitement aigu au BP sur des tranches d'hippocampe de souris APP/PS1 permet de rétablir la LTP, qui est fortement altérée dans ce modèle de la MA. Ces résultats sont

d'autant plus prometteurs que le BP est également capable de bloquer efficacement la liaison A $\beta$ o/VEGF.

**Mots clefs : oligomères, peptide beta-amyloïde, VEGF, peptide bloquant, Alzheimer, agrégation, interaction protéique**