

Avis de Soutenance

Monsieur **Pedro BELIO MAIRAL**

Biologie-Santé - Spécialité Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Diversité fonctionnelle des domaines de MT5-MMP : implications mécanistiques et thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer

dirigés par Monsieur Santiago RIVERA

Soutenance prévue le **vendredi 13 septembre 2024** à 13h30

Lieu : CERIMED Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille

Salle : Amphithéâtre CERIMED

Composition du jury proposé

M. Santiago RIVERA	Aix Marseille Université, INP/CNRS	Directeur de thèse
Mme Raphaëlle PARDOSSI-PIQUARD	Université Côte d'Azur, IPMC/CNRS	Rapporteuse
Mme Sylvie CLAEYSEN	Université de Montpellier, CNRS/INSERM	Rapporteuse
M. Nicolas SERGEANT	Université de Lille, INSERM	Examineur
M. François DEVRED	Aix Marseille Université, CNRS	Président
M. Emmanuel NIVET	Aix Marseille Université, INP/CNRS	Co-directeur de thèse

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, MT5-MMP, A β , C99, trafic cellulaire, modèles in vitro humains

Résumé :

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neurodégénératif avec deux marqueurs majeurs dans le cerveau : 1) les plaques d'amyloïde β (A β) et 2) les enchevêtrements neurofibrillaires. L'approbation récente par la FDA de trois anticorps monoclonaux anti-A β a réduit certains doutes sur l'hypothèse amyloïde, mais leur efficacité reste limitée. Le précurseur de l'A β , C99, est désormais considéré comme un facteur neurotoxique à part entière, et de nouvelles secrétases de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) ont été identifiées, ouvrant de nouvelles perspectives pour l'étude des mécanismes pathologiques et des stratégies anti-amyloïdes dans la MA. La metalloprotéinase matricielle de type membranaire 5 (MT5-MMP) est une sécrétase de l'APP récemment découverte, qui clive l'APP au niveau du site η . La suppression de MT5-MMP prévient l'amyloïdogenèse et la neuroinflammation dans un modèle murin d'AD, et la suppression des domaines transmembranaires (TM) et/ou intracellulaires (IC) de MT5-MMP diminue les niveaux de C99 et d'A β dans des cellules humaines. Ma thèse explore les conséquences de la déplétion de MT5-MMP dans les neurones humains et les astrocytes, ainsi que le potentiel des domaines TM et IC de MT5-MMP pour moduler les niveaux de C99 et d'A β dans un modèle in vitro de la MA. J'ai aussi étudié les rôles distincts des domaines TM et IC de MT5-MMP dans l'accumulation de C99 et d'A β , montrant que les modifications de MT5-MMP IC affectent le trafic de C99 avec des effets divergents sur les niveaux de C99 et d'A β . Enfin, des peptides synthétiques mimant certains variants du domaine IC de MT5-MMP confirment l'utilité des stratégies basées sur MT5-MMP pour réduire l'accumulation de C99. Ma thèse élargit nos

connaissances sur les rôles spécifiques des domaines de MT5-MMP et souligne MT5-MMP comme une cible thérapeutique prometteuse pour prévenir l'amyloïdogenèse dans la MA.

LE DOYEN

Georges LEONETTI

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder with two major hallmarks: 1) amyloid β ($A\beta$) plaques in the brain parenchyma, and 2) neurofibrillary tangles. The recent FDA approval of 3 anti- $A\beta$ monoclonal antibodies has downplayed some of the existent doubts on the Amyloid hypothesis, but the efficacy of these treatments is limited. In this context, the precursor of $A\beta$, C99, is gaining momentum as a neurotoxic factor on its own, and new secretases of the amyloid precursor protein (APP) have been identified. Together, these elements provide new avenues for the study of novel pathological mechanisms and anti-amyloid strategies in AD.

Membrane-type 5 matrix metalloproteinase (MT5-MMP) is a recently described APP secretase, cleaving at the η -site. Knockout of MT5-MMP prevented amyloidogenesis and neuroinflammation in an AD mouse model, and deletion of MT5-MMP transmembrane (TM) and/or intracellular (IC) domains decreased C99 and $A\beta$ levels in human cells. In this thesis, I explored the consequences of MT5-MMP depletion in human neurons and astrocytes and the potential of MT5-MMP TM and IC to modulate C99 and $A\beta$ levels in an *in vitro* AD model. In my thesis, I describe an important role of MT5-MMP in dendritic arborization and glial physiology in human neurons and astrocytes. Moreover, I revealed the different roles of MT5-MMP TM and IC in C99 and $A\beta$ accumulation. Modifications of the MT5-MMP IC changed C99 trafficking, with divergent consequences on C99 and $A\beta$ levels. Finally, synthetic peptides mimicking certain MT5-MMP IC variants demonstrate the utility of MT5-MMP-based strategies to tackle C99 accumulation.

My PhD thesis expands our knowledge of the roles of specific MT5-MMP domains. Moreover, it provides a framework to exploit the potential of MT5-MMP unique properties for modulating C99 and confirms MT5-MMP as a valuable therapeutic target for preventing amyloidogenesis in AD.

Keywords: Alzheimer's disease, MT5-MMP, $A\beta$, C99, trafficking, human *in vitro* models.

RESUME

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neurodégénératif avec deux marqueurs majeurs dans le cerveau : 1) les plaques d'amyloïde β ($A\beta$) et 2) les enchevêtrements neurofibrillaires. L'approbation récente par la FDA de trois anticorps monoclonaux anti- $A\beta$ a réduit certains doutes sur l'hypothèse amyloïde, mais leur efficacité reste limitée. Le précurseur de l' $A\beta$, C99, est désormais considéré comme un facteur neurotoxique à part entière, et de nouvelles secrétases de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) ont été identifiées, ouvrant de nouvelles perspectives pour l'étude des mécanismes pathologiques et des stratégies anti-amyloïdes dans la MA.

La metalloproteinase matricielle de type membranaire 5 (MT5-MMP) est une secrétase de l'APP récemment découverte, qui clive l'APP au niveau du site η . La suppression de MT5-MMP prévient l'amyloïdogenèse et la neuroinflammation dans un modèle murin d'AD, et la suppression des domaines transmembranaires (TM) et/ou intracellulaires (IC) de MT5-MMP diminue les niveaux de C99 et d' $A\beta$ dans des cellules humaines. Ma thèse explore les conséquences de la déplétion de MT5-MMP dans les neurones humains et les astrocytes, ainsi que le potentiel des domaines TM et IC de MT5-MMP pour moduler les niveaux de C99 et d' $A\beta$ dans un modèle *in vitro* de la MA. J'ai aussi étudié les rôles distincts des domaines TM et IC de MT5-MMP dans l'accumulation de C99 et d' $A\beta$, montrant que les modifications de MT5-MMP IC affectent le trafic de C99 avec des effets divergents sur les niveaux de C99 et d' $A\beta$. Enfin, des peptides synthétiques mimant certains variants du domaine IC de MT5-MMP confirment l'utilité des stratégies basées sur MT5-MMP pour réduire l'accumulation de C99.

Ma thèse élargit nos connaissances sur les rôles spécifiques des domaines de MT5-MMP et souligne MT5-MMP comme une cible thérapeutique prometteuse pour prévenir l'amyloïdogenèse dans la MA.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, MT5-MMP, $A\beta$, C99, trafic cellulaire, modèles *in vitro* humains.