Avis de Soutenance

Monsieur Kevin DEBREUX

Biologie-Santé - Spécialité Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

La protéine LGI1 et les canaux potassiques potentiel-dépendant de type Kv1 : Distribution et partenaires moléculaires

dirigés par Monsieur Oussama EL FAR et Monsieur Jacques FANTINI

Thèse soutenue le ***vendredi 22 décembre 2023*** à 14h00
Lieu : Faculté des sciences médicales et paramédicales Aix-Marseille Université 27 bd Jean Moulin - 13005 Marseille Email : smpm-admin@univ-amu.fr
Salle : de visioconférence de la Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales

Composition du jury proposé

M. Oussama EL FAR	Unité de Neurobiologie des canaux Ioniques et de la Synapse	Directeur de thèse
Mme Stéphanie BAULAC	Institut du Cerveau et de la Moelle Epiniere	Rapporteure
M. David PERRAIS	Institut interdisciplinaire de neurosciences	Rapporteur
Mme Catherine FAIVRE-SARRAILH	Institut de Neurobiologie de la Méditerranée	Président
M. Jacques FANTINI	UNIS - Aix-Marseille Université	Invité

Mots-clés : Canaux potassiques,Epilepsie,Adressage membranaire,Leucin Rich-Glioma Inactivated 1,Protéomique,Gangliosides

Résumé :

La leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire. Elle est sécrétée dans le système nerveux central et peut interagir avec des récepteurs pré et post-synaptiques. Des mutations du gène codant pour LGI1 chez l'homme sont responsables d'une épilepsie héréditaire du lobe temporal latéral autosomique dominant (ADLTE). La présence d'auto-anticorps anti-LGI1 provoque une forme d'encéphalite limbique associée à des crises d'épilepsie et des troubles cognitifs. Il est établi expérimentalement que l'absence de LGI1, dans des souris Lgi1-/- provoque une augmentation de l'excitabilité neuronale et des modifications de l'expression des récepteurs AMPA et des canaux potassiques de type Kv1. A l'aide de différents types d'anticorps monoclonaux anti-LGI1 provenant de patients atteints d'encéphalite limbique autoimmune, nous avons étudié le protéome de la LGI1 et exploré sa distribution cellulaire et subcellulaire. Nous avons montré l'existence d'une diversité dans le protéome associé à LGI1 en fonction de l'auto-anticorps utilisé. Nous avons montré également que la LGI1 est présente au niveau des contacts synaptiques, des compartiments somatodendritiques et axonaux, ainsi que dans plusieurs complexes oligodendrocytaires, neuro-oligodendrocytaire et astro-microgliales. Nous avons d'autre part montré

que l'absence de la LGI1 induit une diminution de l'expression des canaux K1.1, Kv1.2 dans les régions axonales et somatodendritiques. Cette diminution s'accompagnant d'une modification du protéome de Kv1. Enfin nous avons pu mettre en évidence une interaction de la LGI1 avec les gangliosides qui pourraient, à côté des protéines ADAM, participer à l'interaction de la LGI1 avec la membrane plasmique. L'ensemble de ces données permet de mieux appréhender le rôle de la LGI1 dans la transmission synaptique et contribue à décrypter la complexité du phénotype clinique observée chez les patients atteints d'encéphalite auto-immune associée aux anticorps anti-LGI1 ainsi que chez les patients ADLTE.

Résumé

La leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire. Elle est sécrétée dans le système nerveux central et peut interagir avec des récepteurs pré et post-synaptiques. Des mutations du gène codant pour LGI1 chez l'homme sont responsables d'une épilepsie héréditaire du lobe temporal latéral autosomique dominant (ADLTE). La présence d'auto-anticorps anti-LGI1 provoque une forme d'encéphalite limbique associée à des crises d'épilepsie et des troubles cognitifs.

Il est établi expérimentalement que l'absence de LGI1, dans des souris *Lgi1*$^{-/-}$ provoque une augmentation de l'excitabilité neuronale et des modifications de l'expression des récepteurs AMPA et des canaux potassiques de type Kv1. A l'aide de différents types d'anticorps monoclonaux anti-LGI1 provenant de patients atteints d'encéphalite limbique autoimmune, nous avons étudié le protéome de la LGI1 et exploré sa distribution cellulaire et subcellulaire. Nous avons montré l'existence d'une diversité dans le protéome associé à LGI1 en fonction de l'auto-anticorps utilisé. Nous avons montré également que la LGI1 est présente au niveau des contacts synaptiques, des compartiments somatodendritiques et axonaux, ainsi que dans plusieurs complexes oligodendrocytaires, neuro-oligodendrocytaire et astro-microgliales. Nous avons d'autre part montré que l'absence de la LGI1 induit une diminution de l'expression des canaux $K_{1.1}$, $Kv_{1.2}$ dans les régions axonales et somatodendritiques. Cette diminution s'accompagnant d'une modification du protéome de Kv1.

Enfin nous avons pu mettre en évidence une interaction de la LGI1 avec les gangliosides qui pourraient, à côté des protéines ADAM, participer à l'interaction de la LGI1 avec la membrane plasmique.

L'ensemble de ces données permet de mieux appréhender le rôle de la LGI1 dans la transmission synaptique et contribue à décrypter la complexité du phénotype clinique observée chez les patients atteints d'encéphalite auto-immune associée aux anticorps anti-LGI1 ainsi que chez les patients ADLTE.

Mots clés : LGI1, Kv1.2, ADAM, PSD95/93, épilepsie, encéphalite limbique

Abstract

The Leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) is an extracellular glycoprotein. It is secreted in the central nervous system and can interact with pre- and postsynaptic receptors. Mutations in the gene encoding LGI1 in human are responsible for autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy (ADLTE). The presence of LGI1 autoantibodies causes a form of limbic encephalitis associated with epileptic seizures and cognitive disorders. It is experimentally established that the absence of LGI1 in Lgi1-/- mice causes an increase in neuronal excitability and changes in the expression of AMPA receptors and Kv1-type potassium channels. Using different types of recombinant LGI1 monoclonal antibodies from patients with autoimmune limbic encephalitis, we studied the LGI1 proteome and explored its cellular and subcellular distribution. We showed the existence of a diversity in the proteome associated with LGI1 depending on the used autoantibody. We also showed that LGI1 is present at synaptic contacts, somatodendritic and axonal compartments, as well as in several oligodendrocyte, neuro-oligodendrocyte and astro-microglial complexes. We have also shown that the absence of LGI1 induces a reduction in the expression of K1.1 and Kv1.2 channels in axonal and somatodendritic regions. This decrease is accompanied by a modification of the Kv1 proteome. Finally, we were able to demonstrate an interaction of LGI1 with gangliosides which could, alongside ADAM proteins, participate in the interaction of LGI1 with the plasma membrane. All of these data provide a better understanding of the role of LGI1 in synaptic transmission and contribute to deciphering the complexity of the clinical phenotype observed in patients with autoimmune encephalitis associated with anti-LGI1 antibodies as well as in patients ADLTE.