

Avis de Soutenance

Madame Cynthia LOHBERGER

SCIENCES DU VIVANT Biochimie Structurale

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Rôle des phosphorylations de Tau sur sa dynamique d'interaction avec les microtubules dans la maladie d'Alzheimer.

Travaux dirigés par Madame Pascale BARBIER

Soutenance prévue le **vendredi 11 septembre 2026** à 14h00

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

Salle : Amphi CERIMED

Composition du jury proposé

Mme Pascale BARBIER	Professeur des universités	INP - Institut de Neurophysiopathologie, Université d'Aix Marseille	Directrice de thèse
M. Maxime LIBERELLE	Maître de conférences	LiNCog - Lille Neurosciences & Cognition, Université de Lille	Examineur
Mme Maud GRATUZE	Chargée de recherche	INP - Institut de Neurophysiopathologie, Aix-marseille Université	Examinatrice
Mme Valérie BELLE	Professeure des universités	BIP - Bioénergétique et Ingénierie des Protéines, Aix Marseille université	Président
M. Benoît GIGANT	Directrice de recherche	I2BC - Institut de Biologie Intégrative de la Cellule, Université Paris-Saclay	Rapporteur
M. Cyrille GARNIER	Maître de conférences	Institut de recherche en santé, environnement et travail, Université de Renne	Rapporteur

Mots-clés : Tau, Tubuline, Phosphorylations, Maladie d'Alzheimer, Interactions moléculaires, Neurologie

Résumé :

La maladie d'Alzheimer (MA) est caractérisée par des dépôts de protéine Tau hyperphosphorylée dans les neurones, ce qui conduit à leur mort. La stabilité microtubulaire, impliquée dans la transduction du signal entre les cellules nerveuses, et la protéine Tau jouent un rôle essentiel dans

le maintien de cette stabilité. Cette thèse aborde la maladie d'Alzheimer sous l'angle de la phosphorylation, résumant les méthodes expérimentales utilisées dans la recherche, et rapporte les résultats des expériences menées pour déterminer le rôle de la phosphorylation qui se produit dans une région de la protéine Tau qui est reconnue par l'anticorps AT8 (utilisé pour le diagnostic post-mortem de la maladie d'Alzheimer). Cet anticorps reconnaît Tau phosphorylée aux acides aminés 202, 205 et 208. Son marquage dans les cerveaux des patients est corrélé avec les stades de la maladie, cet épitope est donc d'un intérêt particulier. Nos résultats montrent que la phosphorylation de Tau dans cet épitope, notamment sur les acides aminés 198 et 208 diminue son interaction avec les microtubules et sa faculté à les promouvoir et les stabiliser. Les phosphorylations n'altèrent pas la structure globale de la protéine, mais provoquent des changements structuraux locaux et provoquent des changements à longue portée. Ces résultats nous permettent de considérer les phosphorylations comme un nouveau candidat pour les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer.

Summary:

Alzheimer's disease (AD) is characterized by deposits of hyperphosphorylated Tau protein in neurons, leading to their death. Microtubule stability, involved in signal transduction between nerve cells, and the Tau protein play a critical role in maintaining this stability. This thesis addresses the problem of Alzheimer's disease from the perspective of phosphorylation, summarizing the experimental methods used in the research, and reporting the results of experiments conducted to determine the role of phosphorylation in a region of Tau protein recognized by an AT8 antibody (used for postmortem diagnosis of Alzheimer's disease). This antibody recognizes phosphorylated Tau at amino acids 202, 205, and 208. Its labeling in patient brains correlates with disease stages, making this epitope of particular interest. Our results show that phosphorylation of Tau in this epitope, particularly on amino acids 198 and 208, reduces its interaction with microtubules and its ability to promote and stabilize them. Phosphorylations do not alter the overall structure of the protein, but cause long-range changes. These results allow us to consider phosphorylations as a new candidate for drug treatments of Alzheimer's disease.

LE DOYEN

Georges LEONETTI