

Nom – Prénom	RENAUD Mathilde
Laboratoire de rattachement	INSERM U1256 NGERE - Nutrition - Génétique et Exposition aux Risques Environnementaux
Intitulé du diplôme HDR	Sciences de la Vie et de la Santé
Titre de l'HDR	Etude de la génétique et de l'hétérogénéité phénotypique des pathologies neurologiques à expression motrice et cognitive

Abstract

Le travail de recherche antérieur a eu pour objet la description du spectre phénotypique clinique, biologique, radiologique d'ataxies cérébelleuses héréditaires connues: Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia (ARCA, gène *ANO10*), Fragile X Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS), ataxie récessive lentement progressive liée au gène *PEX 10* impliqué dans la biogénèse du peroxyosome, ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 (AOA1). Il a également porté sur la validation d'un algorithme facilitant le diagnostic des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (RADIAL); et sur l'identification d'une mutation causale (expansion intronique profonde dans le gène *FGF14*) dans des cohortes de patients avec ataxie épisodique tardive (SCA27B).

Mon projet de recherche

Le projet de recherche concerne le lien en entre homocysteine (Hcy), un acide aminé dont l'excès peut être neurotoxique, et les pathologies neurodégénératives. Les patients atteints de Maladie de Huntington (MH) présentent des taux élevés d'Hcy. Une altération du métabolisme des monocarbones contribue à augmenter le taux d'Hcy. L'Hcy peut se fixer sur les protéines par un mécanisme appelé N-homocystéinylation. Cette dernière entraîne la perte de fonction et l'agrégation de la protéine concernée. La N-homocystéinylation de la huntingtine a été mise en évidence au sein de notre laboratoire. Nous souhaitons étudier les conséquences de cette N-homocystéinylation sur l'âge de survenue et la sévérité des symptômes associés à la MH. Ces études seront menées sur des modèles animaux et cellulaires de la MH et étendues à la recherche clinique. Nous collecterons des biopsies de peau et des échantillons de sang de patients pré-symptomatiques et symptomatiques de la MH. Ce projet a pour but d'étudier si une altération du métabolisme des monocarbones et l'hyperhomocystéinémie sont des facteurs de risques aggravants de la MH afin de développer de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles pistes thérapeutiques.