

FICHE SUJET DE THESE

| | | |
|---|---|--|
| Sujet N° (à remplir par l'ED) : | FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Acquis <input checked="" type="checkbox"/> Demandé | Origine du financement : Bourse Ecole Doctorale |
| Titre de la thèse : Exploration du mécanisme physiopathologique des déficiences intellectuelles dues à une dysfonction du système ubiquitine/protéasome | | 3 mots-clés : Déficience intellectuelle Système ubiquitine/Protéasome Modèles cellulaires |
| Unité/équipe encadrante : INSERM UMR 1087 / CNRS UMR 6291/ Equipe 1 – Génétique Humaine | | |
| Directeur de thèse : Professeur Sandra Mercier | | N° de tél : 02 40 08 42 73 Mail : sandra.mercier@chu-nantes.fr |
| <p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Les troubles du neurodéveloppement (TND) constituent un problème de santé publique majeur dans le monde entier et touchent plus de 3 % de patients en âge pédiatrique. Ces dernières années, un nombre croissant de variants dans les gènes codant pour les protéines du système ubiquitine-protéasome (UPS) a été identifié chez les patients atteints de TND. L'UPS est une voie majeure de dégradation des protéines, essentielle au développement et à la fonction neuronale. Pourtant, il n'existe toujours pas de marqueurs biologiques fiables ou de modèles cellulaires/animaux pouvant être utilisés à des fins de diagnostic chez les patients atteints de TND liés à l'UPS (TND-UPS). Les principaux objectifs du projet sont : 1. de développer des outils et une méthode susceptibles d'aider à diagnostiquer ce groupe de maladies rares ; et 2. d'identifier des composés actifs capables de restaurer le phénotype normal dans les cellules mutantes qui pourraient servir de base à de futurs essais cliniques chez les patients atteints TND-UPS. Cette étude pourra s'appuyer sur un réseau collaboratif international de généticiens cliniciens et biologistes, un registre de patients, une biobanque (BioTND-UPS) dédiée aux TND-UPS et des financements publics (ANR) et associatifs.</p> | | |
| <p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Hypothèse 1 : l'altération des gènes impliqués dans la fonction protéasomale induit une dérégulation de voies de signalisation impliquées dans le neurodéveloppement Hypothèse 2 : des mutations dans des gènes protéasomiaux affectent des voies communes de signalisation Hypothèse 3 : le mécanisme pathogénique recherché met en jeu des processus auto-inflammatoires Question 1 : quelles sont les voies de signalisation dérégulées par les gènes impliqués dans l'activité du protéasome 26S ? Question 2 : comment les mutations identifiées affectent-elles le système UPS ? Structure moléculaire des particules, sites de reconnaissance altérés Question 3 : une/des piste(s) thérapeutique(s) peu(ven)t-elle se dégager des données obtenues par l'analyse de ces formes rares de DI ?</p> | | |
| <p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> 1. Collecte de matériel biologique (sang ou fibroblastes) prélevé chez des individus atteints et chez les apparentés sains. 2. Reprogrammation en cellules souches (iPSC) et différenciation en cellules neuronales voire en organoïdes (une lignée). 3. Caractérisation des cellules neuronales produites et étude des gènes candidats par immunomarquage/western-blotting. 4. Production et analyse intégrative de données multi-omiques (transcriptomiques, épigénomiques, protéomiques et métabolomiques) à partir des cellules lymphocytaires et des lignées neuronales de patients dérivées de cellules souches. 5. Mise en place d'un modèle cellulaire (neuroblastomes transfectés ; différenciation de lignées iPSC isogéniques mutées par Crisp/Cas9) pour confirmer les observations faites à partir des cellules issues de patients. Extension de l'étude aux mutations pour lesquelles aucun prélèvement correspondant de patient n'avait pu être obtenu. 6. Publication de données. 7. Etude de repositionnement de médicaments : effet sur le phénotype cellulaire. 8. Rédaction de la thèse (initiée dès le début de la thèse).</p> | | |
| <p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Maîtrise des techniques de biologie moléculaire (PCR, clonage extraction acides nucléiques) et cellulaire (culture cellulaire, immunomarquage, transfection) Intérêt pour l'analyse intégrative des données « omics ». La maîtrise des outils permettant ces analyses serait un plus (surtout DGESeq, RNASeq et potentiellement ChipSeq, spectrométrie de masse).</p> | | |
| <p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> 1. Küry, S. <i>et al.</i> Rare germline heterozygous missense variants in BRCA1-associated protein 1, <i>BAP1</i>, cause a syndromic neurodevelopmental disorder. <i>Am J Hum Genet</i> 109(2):361-372 (2022). 2. Isidor <i>et al.</i> Stankiewicz-Isidor syndrome: expanding the clinical and molecular phenotype. <i>Genet Med</i> 24(1):179-191 (2022). 3. Küry, S. <i>et al.</i> De Novo Disruption of the Proteasome Regulatory Subunit <i>PSMD12</i> Causes a Syndromic Neurodevelopmental Disorder <i>Am J Hum Genet</i> 100 689 (2017).</p> | | |
| <p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Notre équipe est à l'initiative d'un consortium européen sur le même thème que le sujet de thèse regroupant les équipes des Drs. Frédéric Ebstein (Greifswald, Allemagne ; spécialité : UPS), Andreas Grabrucker (Limerick, Irlande ; spécialité : iPSC, organoïdes, synaptopathies), Arnaud Droit (Québec, Canada ; spécialité : bioinformatique), Ype Egersma (Rotterdam, Pays-Bas ; spécialité = modèles neuronaux murins) et François Bolduc (Alberta, Canada ; spécialité : modèle Drosophile), Gijs van Haften (Utrecht, Pays-Bas ; spécialité : modèle zebrafish), Frédéric Laumonier (Tours ; spécialité : neurogénétique), Jeremie Poschmann (Nantes ; spécialité : génomique fonctionnelle) et Peter Krawitz (Bonn, Allemagne ; spécialité : diagnostic reconnaissance faciale). Nous travaillons également en étroite collaboration avec le Baylor College of Medicine sur un projet de séquençage d'exomes chez des familles de patients avec une maladie neurodéveloppementale, avec le Pr. Christian Schaaf (Heidelberg, Allemagne), découvreur de la pathologie neurodéveloppementale associée à des variants d'<i>USP7</i>, ainsi qu'avec des associations de patients.</p> | | |