

Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2021-22

Laboratoire : U1087/Institut du Thorax Intitulé/N° d'équipe : Equipe de Génétique Médicale

Nom-Prénom de l'encadrant : Stéphane Bézieau

Courriel de l'encadrant : stephane.bezieau@chu-nantes.fr

Titre du stage : Exploration des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les maladies neurodéveloppementales causées par des variants de gènes du système Ubiquitine-Protéasome.

Résumé du projet proposé :

Le laboratoire travaille sur l'identification de nouveaux gènes responsables de maladies neurodéveloppementales (MND ; ce qui inclut déficience intellectuelle, autisme...) grâce au recrutement important des consultations du service de Génétique Médicale du CHU de Nantes. Un nombre croissant de gènes de MND intervient dans le système Ubiquitine/Protéasome (UPS) qui assure la dégradation spécifique de protéines dénaturées et/ou «usées», phénomène indispensable à l'homéostasie cellulaire. Par une approche basée sur le séquençage d'exome, notre laboratoire a contribué à la découverte de plusieurs gènes de la voie UPS dont des mutations causent des formes syndromiques de MND. Certains gènes, tels que *PSMD12* ou *OTUD6B*, ont été rapportés dans des publications, tandis que d'autres sont en cours d'investigation, tels qu'*USP7*, *CUL4B*, *USP14*, *PSMC3*, *PSMC5* ou *BAP1*. De manière intéressante, nous avons montré que la plupart des variants de ces gènes influencent directement l'activité du protéasome 26S et conduisent à des phénomènes auto-inflammatoires. Le mécanisme pathogénique exact conduisant de ces altérations géniques aux MND est toutefois encore méconnu et nécessite une étude approfondie. Dans ce but, notre équipe a produit plusieurs types de lignées cellulaires à partir de cellules de patients atteints de MND liées à l'UPS (lymphocytes T, cellules pluripotentes (iPS) induites et neurones corticaux dérivés) qui vont servir de modèles pour des études mécanistiques. Le but du Master 2 sera d'utiliser ces modèles cellulaires pour rechercher des marqueurs ou signatures spécifiques des MND liées à l'UPS, en recourant à la fois à des méthodes ciblées (immunoblotting, RT-qPCR) et à une analyse intégrative multi-omique (transcriptomique, épigénomique et protéomique).