

Formulaire de stage (sur une page maximum)  
Parcours M2 GGBS 2022-23

Laboratoire : l'institut du thorax, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291  
Intitulé/N° d'équipe : Génétique humaine

Nom-Prénom de l'encadrant : Stéphane Bézieau  
Nom-Prénom du co-encadrant : Frédéric Ebstein

Courriel de l'encadrant : [stephane.bezieau@chu-nantes.fr](mailto:stephane.bezieau@chu-nantes.fr)  
Courriel du co-encadrant [ebsteinf@uni-greifswald.de](mailto:ebsteinf@uni-greifswald.de)

Titre du stage : Mieux comprendre la complexité des troubles neurodéveloppementaux causés par des perturbations du système ubiquitine-protéasome

Résumé du projet proposé :

Dans les cellules eucaryotes, l'homéostasie des protéines est préservée par le système ubiquitine-protéasome (UPS), qui marque les protéines endommagées et/ou indésirables avec des molécules d'ubiquitine avant leur dégradation en peptides par les protéasomes 26S (Cetin et al., 2021). Toute perturbation de ce processus affecte potentiellement le recyclage des protéines et entraîne des conséquences pathologiques pour la cellule. Ce phénomène est particulièrement bien illustré dans les troubles neurodéveloppementaux (NDD), un groupe de syndromes rares à apparition précoce fréquemment causés par des mutations de perte de fonction dans les gènes codant pour des composants de l'UPS tels que les sous-unités du protéasome, les ubiquitine hydrolases ou les ubiquitine ligases (Ebstein et al., 2021b). Nos recherches récentes ont révélé que les NDD causés par des altérations génomiques dans les gènes UPS sont systématiquement associés à une dysrégulation immunitaire et notamment à l'acquisition d'une signature génétique interféron de type I (IFN) (Ebstein et al., 2021a; Isidor et al., 2021). Cependant, la base moléculaire ainsi que la contribution de ces réponses IFN de type I à la pathogenèse des NDD restent mal définies. Notre principal objectif dans ce projet est donc de comprendre la composante immunologique des NDD et d'élucider la relation causale entre le dysfonctionnement de l'UPS et le déclenchement d'une réaction inflammatoire. À cet égard, nous concentrons particulièrement nos efforts sur l'identification des "signaux de danger" immunostimulants spécifiquement générés dans les NDD au moyen de stratégies multi-omiques. En utilisant une approche de criblage par mini-bibliothèques CRISPR/Cas9, nous tentons également de déterminer comment ces signaux sont intégrés par le système immunitaire inné. À partir de ces données, nous espérons obtenir une image plus intégrée de la physiopathologie du dysfonctionnement de l'UPS et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, non seulement pour le NDD causé par des variantes de l'UPS, mais aussi pour des troubles neurologiques tardifs caractérisés par un déclin de la fonction de l'UPS, notamment les maladies neurodégénératives.