Formulaire de stage (sur une page maximum)

Parcours M2 GGBS 2019-20

Laboratoire : 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 : Identification des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la déficience intellectuelle (DI) causée par des altérations de la voie Ubiquitine-Protéasome.

Résumé du projet proposé :

Le laboratoire travaille sur l’identification de nouveaux gènes responsables de déficiences intellectuelles grâce au recrutement important des consultations du service de Génétique médicale du CHU de Nantes. Un nombre croissant de gènes de DI 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 DI. Certains gènes, tels que *PSMD12* ou *OTUD6B*, ont été rapportés dans des publications d’autres sont en cours d’investigation, tels qu’*USP7*, *USP14*, *PSMC3* ou *PSMC5*. De manière intéressante, nous avons montré que la plupart de ces gènes influencent directement l’activité protéolytique et l’assemblage du protéasome 26S. Le mécanisme pathogénique conduisant de ces altérations géniques à la DI est toutefois encore méconnu et nécessite une étude approfondie. Dans ce but, notre équipe génère des cellules pluripotentes (iPS) induites, soit à partir de sang de patients, soit par édition de génome de cellules iPS. Ces cellules iPS seront différenciées ensuite en cellules neuronales. Le but du stage est d’utiliser ce matériel biologique pour réaliser des études de RNAseq et RT-qPCR, ainsi que des analyses protéiques et protéomiques sur ces cellules afin d'identifier les voies moléculaires altérées par les mutations.