

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : *Cancérologie*

Par

Yanis MACÉ

Status and Functions of the Deubiquitinating enzyme CYLD during Programmed Cell Death and associated Inflammation

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 27 novembre 2025

Unité de recherche : CRCI²NA – UMR INSERM 1307 CNRS 6075 NU

Rapporteurs avant soutenance :

Dr. Mathieu BERTRAND

Associate Professor, VIB IRC, Ghent University, Belgium

Dr. Nieves PELTZER

Associate Professor, IBMG, University of Stuttgart, Germany

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom (*à préciser après la soutenance*)

Examinatrices : Dr. Virginie PETRILLI Directrice de Recherche, CRCL, UMR INSERM 1052 CNRS 5286 UCBL
Dr. Izabela SUMARA Directrice de Recherche, IGBMC, UMR INSERM 1258 CNRS 7104 US

Dir. de thèse : Dr. Nicolas BIDÈRE Directeur de Recherche, CRCI²NA, UMR INSERM 1307 CNRS 6075 NU

Titre : Statuts et Fonctions de l'enzyme de Déubiquitination CYLD au cours de la Mort Cellulaire Programmée et l'Inflammation associée

Mots clés : CYLD, Mort Cellulaire Programmée, Caspases, Inflammation, Protéolyse, Ubiquitine

Résumé : La mort cellulaire programmée sculpte les différentes étapes de la vie humaine, avec diverses formes actives qui coexistent et s'entrecroisent pour moduler son impact inflammatoire, allant de l'apoptose immunologiquement silencieuse à la pyroptose pro-inflammatoire. La mort cellulaire programmée active généralement les caspases (CASP), une famille de cystéines protéases régulant le démantèlement des cellules et l'inflammation. Les perturbations de cet équilibre peuvent provoquer des pathologies graves, nécessitant l'identification de points de contrôle critiques.

Un élément clé pourrait être CYLD, une enzyme de déubiquitination qui hydrolyse les chaînes d'ubiquitine liées à certains substrats, jouant ainsi un rôle essentiel dans le destin de la cellule et la signalisation inflammatoire.

Cette thèse visait à étudier les statuts et fonctions de CYLD au cours de la mort cellulaire programmée et l'inflammation associée.

Dans ce contexte, nous avons découvert que CYLD est différenciellement clivée par CASP3 et CASP1 respectivement lors de l'apoptose intrinsèque et de la pyroptose. Plus précisément, nos données révèlent que la protéolyse de CYLD par CASP3 au niveau de l'Asp364 est essentielle pour limiter la signalisation inflammatoire associée à l'apoptose intrinsèque. Ainsi, ces résultats suggèrent que le clivage de CYLD pourrait servir de point de contrôle pour moduler l'inflammation au cours de l'apoptose. Dans l'ensemble, ces travaux introduisent le nouveau concept de code protéolytique, selon lequel des événements de clivage à des sites distincts régulent les fonctions de CYLD pour dicter le destin de la cellule.

Title : Status and Functions of the Deubiquitinating enzyme CYLD during Programmed Cell Death and associated Inflammation

Keywords : CYLD, Programmed Cell Death, Caspases, Inflammation, Proteolysis, Ubiquitin

Abstract : Programmed cell death (PCD) intricately shapes life, with distinct active forms that co-exist and intersect to modulate the inflammatory impact, from immunologically silent apoptosis to pro-inflammatory pyroptosis. PCD commonly activates caspases (CASPs), a family of cysteine proteases regulating cell demise and inflammation. Disturbances in this equilibrium can precipitate severe pathological conditions, such as infectious diseases or cancer, urging the identification of critical checkpoints.

A cornerstone could be CYLD, a deubiquitinating enzyme that hydrolyzes ubiquitin chains from substrates, crucial for cell fate and inflammatory signaling.

This thesis aimed to investigate the status and functions of CYLD during programmed cell death and associated inflammation.

In this context, we discovered that CYLD is differentially cleaved by CASP3 and CASP1 during intrinsic apoptosis and pyroptosis, respectively. Specifically, our findings revealed that CYLD proteolysis by CASP3 at Asp364 is essential to limit interferon signaling associated with intrinsic apoptosis. Importantly, these results suggest that CYLD cleavage may serve as a checkpoint to balance inflammation during apoptosis. Overall, this work introduces the new concept of proteolytic code, whereby site-specific cleavage events regulate CYLD function to dictate cell fate.