

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

BIOLOGIE-SANTE

SPECIALITE : BS-GENETIQUE, GENOMIQUE, BIOINFORMATIQUE

Par

Wallid DEB

Pathologies neurodéveloppementales liées à une dysfonction du système Ubiquitine-Protéasome

Approches exploratoires appliquées à des cellules de patients porteurs de variants dans les gènes *PSMD11*, *CUL4B* et *USP7*

Rapporteurs avant soutenance :

Marie-Pierre Bousquet
Gaëtan Lesca

Professeure des universités, Université Paul Sabatier Toulouse 3
Professeur des universités – Praticien hospitalier, Université Claude Bernard Lyon 1

Composition du Jury :

Attention, en cas d'absence d'un des membres du Jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture de thèse

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)	(à préciser après la soutenance)
Examineurs :	Malan Valérie	Professeure des universités, Institut Imagine	
	Marie-Pierre Bousquet	Professeure des universités, Université Paul Sabatier Toulouse 3	
	Gaëtan Lesca	Professeur des universités – Praticien hospitalier, Université Claude Bernard Lyon 1	
Dir. de thèse :	Stéphane Bézieau	Professeur des universités – Praticien hospitalier, Nantes Université	
Co-dir. de thèse :	Sébastien Küry	Ingénieur Hospitalier Thésé, CHU de Nantes	

Invité

Bertrand Isidor Praticien hospitalier, CHU de Nantes

Titre : Pathologies neurodéveloppementales liées à une dysfonction du système Ubiquitine-Protéasome.....

Mots clés : Troubles Neurodéveloppementaux ; Système Ubiquitine-Protéasome ; *PSMD11* ;

CUL4B ; *USP7*

Résumé : Le système ubiquitine-protéasome est un acteur majeur de la dégradation protéique intracellulaire chez les eucaryotes. Son implication en pathologie neurodéveloppementale ne fait plus de doute, et plus récemment ce sont des sous-unités du protéasome qui ont été associés à des déficiences intellectuelles syndromiques. Dans ce travail, nous nous sommes attachés à explorer l'existence de mécanismes communs à ce groupe de pathologies, mais également de biomarqueurs spécifiques pour trois gènes candidats : *PSMD11*, *CUL4B* et *USP7*. À partir de prélèvements sanguins, nous avons amplifié les lymphocytes T de patients, sur lesquels nous avons exploré la fonction et la structure du protéasome, ainsi que différentes voies moléculaires d'intérêt.

Nos résultats valident l'existence de marqueurs biologiques associés aux protéasomopathies neurodéveloppementales, et l'implication de *PSMD11* dans le développement d'un TND. Pour les gènes *CUL4B* et *USP7*, les résultats n'ont pas mis en évidence de dérégulation majeure. Les résultats d'explorations omiques sur ces mêmes cellules montrent cependant des anomalies d'expression devant être explorées et validées sur des modèles neuronaux dérivés de patients en cours de développement.

Le système ubiquitine protéasome apparaît comme un acteur majeur impliqué en neurodéveloppement, dans lequel l'exploration en cellules dérivées de patients permet d'affiner les connaissances liées à sa dysfonction.

Title : Exploration of Ubiquitin-Proteasome System involvement in neurodevelopmental diseases using cellular models

Keywords : Neurodevelopmental Disorders ; Ubiquitin-Proteasome System; *PSMD11*;

CUL4B; *USP7*

Abstract : The ubiquitin-proteasome system is a major actor of intracellular protein degradation in eukaryotes. Its involvement in neurodevelopmental disorders is ascertained, and more recently, proteasome subunits have been associated with syndromic intellectual disabilities. In this work, we set out to explore the existence of mechanisms common to this group of pathologies, as well as specific biomarkers for three candidate genes: *PSMD11*, *CUL4B* and *USP7*. Using blood samples, we amplified patients' T cells, on which we explored proteasome function and structure, as well as various molecular pathways of interest.

Our results validate the relevance of biological markers associated with neurodevelopmental proteasomopathies, and the involvement of *PSMD11* in the development of a NDD. The results regarding *CUL4B* and *USP7* genes did not reveal any major deregulation. However, the results of omics explorations on T cells show abnormal expression patterns, which need to be explored and validated on neuronal models derived from patients, currently in progress.

The ubiquitin-proteasome system appears to be a major actor of neurodevelopment, in which exploration in patient-derived cells is enabling us to refine our knowledge of its dysfunction.