

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Biologie cellulaire

Par

« **Frédéric EBSTEIN** »

« **Du contrôle de la présentation antigénique à la découverte des protéasomopathies : exploration des fonctions et dysfonctions du système ubiquitine-protéasome.** »

« De la régulation immunitaire aux protéasomopathies »

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 3 juin 2026

Unité de recherche : L'unité de recherche de l'institut du thorax (Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291)

Rapporteurs avant soutenance :

| | |
|-----------------|---|
| Binnaz YALCIN | DR Inserm, Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR 5261 - Inserm U1315, Université de Lyon |
| Pascale BOMONT | DR Inserm, Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR 5261 - Inserm U1315, Université de Lyon |
| Patrick VOURC'H | PU-PH, CHU de Tours, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBrain Inserm U1253, Université de Tours |

Composition du Jury :

Président :

| | |
|------------------|--|
| Stéphane BÉZIEAU | PU-PH, CHU de Nantes, l'unité de recherche de l'institut du thorax, Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291, Nantes Université |
|------------------|--|

Rapporteurs :

| | |
|-----------------|---|
| Binnaz YALCIN | DR Inserm, Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR 5261 - Inserm U1315, Université de Lyon |
| Pascale BOMONT | DR Inserm, Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR 5261 - Inserm U1315, Université de Lyon |
| Patrick VOURC'H | PU-PH, CHU de Tours, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBrain Inserm U1253, Université de Tours |

Examineurs :

| | |
|----------------|--|
| Catherine RABU | MCU, Immunologie et Nouveaux Concepts en Immunothérapie (INCIT) - Inserm 1302, Nantes Université |
| Olivier COUX | DR CNRS, Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM), Université de Montpellier |

Titre : Du contrôle de la présentation antigénique à la découverte des protéasomopathies : exploration des fonctions et dysfonctions du système ubiquitine-protéasome.

Mots-clés : Système ubiquitine–protéasome, CMH de classe I, Homéostasie protéique, maladies génétiques.

Résumé : Le système ubiquitine-protéasome (UPS) joue un rôle central dans l'homéostasie protéique et la régulation de nombreux processus cellulaires. Mes travaux de recherche se sont articulés autour de deux axes complémentaires : l'étude des mécanismes fondamentaux de l'UPS dans la présentation antigénique CMH de classe I, puis l'exploration des conséquences pathologiques de ses dysfonctions dans des maladies rares d'origine génétique.

Au cours de ma recherche postdoctorale (2005–2017, Hôpital Universitaire de la Charité, Berlin), j'ai contribué à l'identification de nouveaux déterminants de l'UPS modulant la présentation antigénique. J'ai notamment mis en évidence le rôle de la molécule ubiquitine-like FAT10, ainsi que de la protéine p97/VCP dans la présentation croisée, et décrit comment les propriétés intrinsèques de l'ubiquitination influencent la génération et la présentation des peptides.

Ces travaux ont également permis de démontrer la capacité du protéasome à générer des peptides épissés en cis, révélant une complexité insoupçonnée du répertoire antigénique présenté par le CMH de classe I. Dans un second temps (2017–2022, Université de Greifswald), mes recherches se sont orientées vers les altérations pathologiques du protéasome. J'ai participé à la caractérisation de nouveaux variants pathogènes du protéasome, à la description de leur lien avec des troubles du neurodéveloppement, et à l'élaboration du concept de « protéasomopathies », qui regroupe l'ensemble des maladies humaines résultant de mutations affectant le protéasome. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives tant pour la compréhension des bases moléculaires de ces pathologies que pour le développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Title: From antigen presentation to proteasomopathies: insights into the ubiquitin–proteasome system in immunity and disease.

Keywords: Ubiquitin-proteasome system, MHC class I, protein homeostasis, genetic diseases.

Abstract: This habilitation thesis summarizes nearly two decades of research devoted to the ubiquitin–proteasome system (UPS), from its role in antigen processing to its involvement in rare human diseases. During my postdoctoral work at the Charité University Hospital in Berlin, I identified novel determinants of the UPS regulating MHC class I antigen presentation, including the ubiquitin-like modifier FAT10 and the ubiquitin-binding protein p97/VCP, and contributed to the discovery of proteasome-mediated peptide splicing. This work provided important mechanistic insights into how the UPS shapes immune recognition.

In the second phase of my career at the University of Greifswald, my research focused on the pathological consequences of UPS dysfunction. I investigated proteasome-related disorders and identified pathogenic variants in proteasome subunits associated with neurodevelopmental disorders, thereby contributing to the conceptual framework of “proteasomopathies.” Together, these studies highlight the central role of the UPS in both physiological protein homeostasis and the emergence of novel disease entities, bridging fundamental immunology with medical genetics.



