

Avis de soutenance

Madame Joudi EL MIR

Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Modélisation des Anomalies Pigmentaires chez les Patients atteints de Xeroderma Pigmentosum-C (XP-C) en utilisant
Xenopus laevis comme modèle in vivo*

dirigés par Monsieur Hamid-Reza REZVANI et Monsieur Hussein FAYYAD-KAZAN

Soutenance prévue le **jeudi 21 décembre 2023** à 14h00

Lieu : 146 Rue Léo Saignat, Centre de Génomique Fonctionnelle Bordeaux, 33076 Bordeaux cedex

Salle : CGFB,

Composition du jury :

M. Hamid-Reza REZVANI	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. Hussein FAYYAD-KAZAN	Université Libanaise	Co-directeur de thèse
M. Walid RACHIDI	Université Grenoble Alpes	Rapporteur
Mme Béatrice DURAND	Université de Sorbonne	Rapporteuse
Mme Patricia KANNOUCHE	Université Paris-Saclay	Examinatrice

Mots-clés : XPC, Pigmentation, UVB, NER/Photolyases, *Xenopus laevis* (xénope), Xeroderma pigmentosum type C (XP-C)

Résumé :

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie rare à transmission autosomique récessive caractérisée par des mécanismes de réparation de l'ADN déficients. Les manifestations cliniques des patients atteints de XP incluent une photosensibilité, des lésions cutanées actiniques et une prédisposition accrue aux cancers de la peau. Le phénotype XP comprend souvent la xérose et l'hyperpigmentation. Notamment, les altérations de la pigmentation cutanée, conséquence de l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV), sont parmi les premiers signes cliniques des troubles de la réparation par excision de nucléotides (NER). Cependant, l'étude des anomalies pigmentaires chez les patients atteints de XP a été relativement négligée en raison de l'absence de modèles expérimentaux appropriés. Par conséquent, ce projet vise à modéliser les anomalies pigmentaires dans les troubles du NER, en mettant spécifiquement l'accent sur les patients atteints de XP-C. Étant donné que l'embryon de l'amphibien *Xenopus laevis* (xénope) est particulièrement attrayant, puisqu'il représente, à part le modèle murin, le modèle évolutif le plus proche pour l'étude du développement des mélanocytes, nous avons d'abord examiné si le xénope pouvait être un système de modèle in vivo approprié pour étudier l'impact des UVB sur la peau et la physiologie des mélanocytes. Nous avons ensuite examiné l'utilisation de xénope comme modèle in vivo pour modéliser les anomalies pigmentaires chez les patients atteints de XP-C. Nos investigations ont révélé que l'exposition aux rayonnements UVB dans les embryons de xénope entraîne une réduction progressive des niveaux de dimères de pyrimidine cyclobutane (CPD), l'induction de cellules apoptotiques, un épaississement de l'épiderme et une dendricité accrue des mélanocytes. Ces réponses reproduisent les réactions cutanées observées chez la peau humaine après une exposition aux UVB, démontrant ainsi que le xénope est un modèle alternatif valide pour étudier l'impact des UVB sur la physiologie cutanée. Nous avons ensuite utilisé des morpholinos oligonucléotides antisens pour réduire l'expression de *xpc* dans les embryons de xénope. Nos résultats ont indiqué que la stratégie de knock down de *xpc* à l'aide des morpholinos est efficace. Nous avons constaté que la diminution de l'expression de *xpc* entraîne la manifestation de

certaines anomalies développementales. De plus, nous avons observé des perturbations pigmentaires chez les embryons morphants de Xpc, mettant en évidence le potentiel de ce modèle pour élucider les mécanismes cellulaires et moléculaires contribuant aux anomalies pigmentaires chez les patients atteints de XP-C. L'analyse protéomique des embryons morphants de Xpc et de leurs homologues témoins a fourni des informations sur les mécanismes moléculaires sous-jacents. Dans l'ensemble, nos découvertes soulignent la sensibilité des embryons de xénope aux rayonnements UVB, ce qui en fait un modèle précieux et novateur pour l'étude du réseau de réponse aux dommages de l'ADN et de l'interaction entre les mélanocytes et les kératinocytes. La possibilité d'avoir un grand nombre d'embryons en développement synchronisé pour l'observation et l'expérimentation confère une caractéristique particulière au xénope en tant que modèle expérimental in vivo pour de telles études.