

Avis de Soutenance

Madame Jihane GADACHA

RECHERCHES BIOMEDICALES Génétique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Identification et étude des mécanismes physiopathologiques d'une nouvelle forme de la maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à des mutations du gène KCTD11

dirigés par Madame Valérie DELAGUE

Soutenance prévue le **mercredi 01 octobre 2025** à 14h00

Lieu : CERIMED, Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille

Salle : Cerimed, de séminaire

Composition du jury proposé

| | | |
|---------------------|---|---------------------|
| Mme Valérie DELAGUE | Aix Marseille Université - Marseille Medical Genetics (MMG) | Directrice de thèse |
| Mme Claire JACOB | Johannes Gutenberg University Mainz | Rapporteuse |
| M. Arnaud JACQUIER | Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR 5261, INSERM U1315 | Rapporteur |
| M. Yannick POITELON | Albany Medical College | Examinateur |
| Mme Tanya STOJKOVIC | Hôpital Pitié-Salpêtrière | Examinatrice |
| M. Shahram ATTARIAN | Aix-Marseille Université - AP-HM | Examinateur |

Mots-clés : Maladie rare, Charcot-Marie-Tooth, Système nerveux périphérique, KCTD11, Myéline, Cellule de Schwann

Résumé :

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la plus fréquente des neuropathies neuromusculaires héréditaires, avec une prévalence estimée à 1 sur 2 500. Cliniquement, la CMT se manifeste par une atrophie et une faiblesse musculaire distale, des déformations des pieds et des mains, accompagnées de troubles sensitifs. Elle résulte d'une dégénérescence progressive des fibres nerveuses du système nerveux périphérique (SNP), touchant préférentiellement les régions distales. Cette pathologie se caractérise par une hétérogénéité clinique et génétique, avec plus de 125 gènes identifiés à ce jour. Dans ce contexte, notre groupe a identifié KCTD11 comme gène candidat dans quatre familles atteintes d'une forme intermédiaire autosomique récessive de CMT, portant des variants bi-alléliques prédits pour entraîner une perte de fonction. KCTD11 code pour la protéine KCTD11/REN, dont la fonction dans le SNP n'a jamais été étudiée, bien qu'elle interagisse avec les protéines HDAC1 et β -caténine ainsi que le complexe mTORC1, trois régulateurs clés dans le SNP. Ainsi, l'objectif de ma thèse est de démontrer que le gène KCTD11 est bien en cause dans cette forme de CMT. Dans ce but, j'ai organisé mes recherches en trois axes : dans un premier temps en (i) évaluant l'effet fonctionnel des variants, en (ii) étudiant l'impact de la perte constitutive de

Kctd11 sur le nerf périphérique, et enfin en (iii) explorant les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la pathologie. Afin d'évaluer les effets fonctionnels des variants, j'ai surexprimé les formes sauvage et mutées de KCTD11 dans une lignée de cellules HEK293. Pour explorer le rôle de KCTD11 dans le SNP et reproduire le déficit créé chez les patients, j'ai utilisé un modèle de souris Kctd11^{-/-} à invalidation constitutionnelle, ainsi qu'un modèle de coculture de neurones sensitifs et de cellules de Schwann (DRGN/SC) dérivé du modèle in vivo. La caractérisation fonctionnelle des variants a révélé que leur présence entraîne une diminution drastique des niveaux de KCTD11, en induisant une dégradation accrue de la protéine par autophagie. In vitro, dans le modèle DRGN/SC, j'ai observé une altération de la dynamique de myélinisation qui se manifeste par une réduction du nombre d'internœuds aux jours 14 et 18, suivie d'une augmentation de leur nombre au jour 22 en condition Kctd11^{-/-} par rapport à la condition sauvage. Ces perturbations s'accompagnent de dérégulations de l'expression de facteurs de transcription clés de la myélinisation, tels que Egr2 et Sox10, ainsi que d'autres gènes liés à la myéline, comme le montre l'analyse transcriptomique réalisée. In vivo, la perte de KCTD11 induit une myélinisation anormale dans les nerfs périphériques de souris âgées avec la présence d'anomalies de la myéline, des signes de dégradation ainsi qu'une réduction de l'épaisseur de la gaine de myéline. Sur le plan axonal, seul un élargissement tardif du diamètre des axones a été observé dans le nerf distal. L'exploration des mécanismes physiopathologiques en cause a mis en évidence une dérégulation de l'expression de HDAC1, ainsi qu'une perturbation de l'activité de la voie Wnt/ β -caténine, liée à une perturbation de la phosphorylation de β -caténine. L'analyse transcriptomique du nerf périphérique à un stade tardif révèle que la perte de KCTD11 déclenche un remodelage transcriptionnel. Celui-ci se traduit d'abord par la dérégulation de gènes impliqués dans le cycle cellulaire et la balance prolifération/différenciation, et faisant intervenir dans un second temps des processus inflammatoires et l'activation de gènes régulateurs de l'épigénétique. Pour conclure, mes travaux identifient KCTD11 comme un nouveau gène responsable d'une forme intermédiaire autosomique récessive de CMT. Ils mettent en lumière un rôle clé de KCTD11 dans le SNP : assurer l'homéostasie de la myéline par la régulation des niveaux de HDAC1 et de la phosphorylation de β -caténine, afin de prévenir les anomalies tardives de la myéline.

LE DOYEN

Georges LEONETTI