

# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES DE

L'UNIVERSITE  
DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Par

**Gwendal DUJARDIN**

**Comprendre le rôle des mutations de facteurs cœur du spliceosome  
dans la rétinite pigmentaire**

**Habilitation à Diriger des Recherches présentée et soutenue à Brest, le 24 juin 2024**  
**Unité de recherche Inserm U1078 – Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies**

## **Rapporteurs avant soutenance :**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Pascale Fanen     | PU-PH, Inserm U955, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Créteil |
| Pascal Loyer      | DR Inserm, U1317, Université de Rennes                                |
| Alexandra Martins | CR Inserm, U1245, Université Rouen Normandie                          |
| Isabelle Perrault | CR Inserm, UMR1163, Institut Imagine, Paris                           |

## **Composition du Jury :**

|              |                   |   |
|--------------|-------------------|---|
| Examineurs : | Pascale Fanen     | PU-PH, Inserm U955, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Créteil |
|              | Pascal Loyer      | DR Inserm, U1317, Université de Rennes                                |
|              | Alexandra Martins | CR Inserm, U1245, Université Rouen Normandie                          |
|              | Isabelle Perrault | CR Inserm, UMR1163, Institut Imagine, Paris                           |
|              | Emmanuelle Génin  | DR Inserm, UMR1078, Brest   |
|              | Marc Blondel      | PU-PH, UMR1078, Brest   |
|              | Laurent Corcos    | DR Inserm, UMR1078, Brest   |

## **Invité**

Claude Férec

Professeur émérite, Université de Bretagne Occidentale, Brest

**Titre :** Comprendre le rôle des mutations de facteurs cœur du spliceosome dans la rétinite pigmentaire

**Mots clés :** Epissage, rétinite pigmentaire, transcription, iPSC

**Résumé :** Décipher les mécanismes moléculaires fondamentaux, physiologiques et pathologiques, est extrêmement important pour comprendre le fonctionnement d'un organisme mais également pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cependant, bien que les mécanismes de certaines machineries moléculaires soient assez bien décrits, il n'est pas toujours aisé de comprendre les relations phénotype/génotype de certaines pathologies. C'est notamment le cas des mutations de facteurs clés du spliceosome responsables de la rétinite pigmentaire, ou RP, dont le rôle reste inexpliqué. La RP est une maladie neurologique entraînant une perte de vision progressive, allant jusqu'à la cécité complète, et dont la prévalence est de 1/3000 dans le monde.

Cette perte de vision est due à la dégénérescence des photorécepteurs, dont le rôle est de capter la lumière visible et de la transformer en signal électrique. La RP est génétiquement hétérogène, avec des mutations identifiées dans plus de 50 gènes impliqués dans des fonctions spécifiques des photorécepteurs, permettant d'expliquer la relation phénotype/génotype. Néanmoins, dans environ 20% des cas de RP des mutations sont retrouvées dans une catégorie de gènes exprimés de façon ubiquitaire codant pour des facteurs cœur du spliceosome. Dès lors, pourquoi la mutation d'un composant d'une machinerie ubiquitaire n'affecte que la rétine et pas les autres tissus ?

**Title :** Identifying a molecular mechanism underlying the disease phenotype in Retinitis Pigmentosa individuals carrying mutations spliceosomal genes

**Keywords :** splicing, Retinitis Pigmentosa, transcription, iPSC

**Abstract :** Retinitis Pigmentosa (RP) is a neurological disease that results progressively in worsening blindness. It is associated with loss or degeneration of the classic cone and rod photoreceptor cells. RP is genetically heterogeneous being associated with a range of known mutations in retinal pigment epithelium and photoreceptor-specific genes. However, there are also disease-causing mutations in a group of ubiquitously expressed genes encoding core spliceosome components. Surprisingly, mutations in these splicing genes only display an RP phenotype. Despite all the efforts made by the splicing community and others to understand how

mutations in core spliceosome components specifically induce RP rather than affect global splicing, this question remains unsolved. We obtained iPSC cell lines derived from dermal fibroblasts of two patients bearing the same point mutation in Prpf8, a core spliceosome component, and from two of their unaffected control siblings. The aim of this project is to differentiate these iPSC cell lines into photoreceptors and then to analyse at the gene expression and splicing level which candidate genes and/or splicing events may be responsible for the tissue specific phenotype of the disease.