

**THÈSE PRÉSENTÉE A L'UNIVERSITÉ D'ORLÉANS
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ D'ORLÉANS**

PAR
DERAREDJ NADIM Wissem

ÉCOLE DOCTORALE Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant
Discipline : Biologie moléculaire et cellulaire
Spécialité : Pharmacologie

**Rôle de la neurofibromine dans la signalisation des RCPGs : études des
récepteurs 5-HT₆ et MC1R dans la neurofibromatose de type 1**

Soutenue Publiquement
Le 17 Décembre 2015 à 14h30
Amphithéâtre Charles Sadron, Campus CNRS d'Orléans

MEMBRES DU JURY :

Dr Séverine MORISSET Chargée de Recherche, CNRS UPR 4301, Orléans, « Directrice de thèse »

Dr Ralph JOCKERS Directeur de Recherche, INSERM U1016, Paris, « Rapporteurs »

Dr Éric REITER Directeur de Recherche, INRA UMR7247, Nouzilly, « Rapporteurs »

Pr Chantal PICHON Professeur d'Université, Orléans, « Présidente du jury ».

Dr Hélène BENEDETTI Directrice de Recherche, CNRS UPR 4301, Orléans.

Dr Philippe MARIN Directeur de Recherche, CNRS UMR 5203, Montpellier.

Dr Eleni PAIZANIS Maître de conférences, Université de Caen.

Dr Pierre SOKOLOFF Société PSAdvice, Président.

RÉSUMÉ

Mon objectif était de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans l'étiologie de la Neurofibromatose de type 1 (NF1), une maladie génétique humaine.

Mes résultats démontrent une interaction physique et fonctionnelle entre Nf1 et deux récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs): le récepteur 5-HT₆ de la sérotonine (R5-HT₆) et le récepteur de la mélanocortine 1 (MC1R), connus pour être impliqués dans les mécanismes liés à la cognition et à la pigmentation respectivement.

Nos données suggèrent que Nf1 peut être considérée comme une nouvelle GIP (GPCR-interacting protein) capable de réguler l'activité de deux RCPGs et la transduction de leurs signaux. Ces travaux contribuent à une meilleure compréhension des bases cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathogénèse de NF1 et indiquent que les R5-HT₆ et MC1R pourraient représenter des cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement de la maladie.