

Titre : Etude des conséquences cellulaires de la surexpression de la Cystathionine β -Synthase et identification de suppresseurs pharmacologiques

Mots clés : Cystathionine β -synthase, syndrome de Down, levure, criblage pharmacologique.

Résumé : La Cystathionine β -Synthase (CBS) est une enzyme dérégulée dans deux pathologies caractérisées par une déficience intellectuelle : l'homocystinurie, majoritairement causée par des mutations homozygotes de *CBS*, et le syndrome de Down (trisomie 21), où *CBS* est tripliqué du fait de sa localisation sur le chromosome 21. Les travaux présentés dans cette thèse rapportent dans un premier temps l'implication de la triplification de *CBS* dans le phénotype cognitif de souris, ce qui fait de CBS une cible thérapeutique pertinente pour diminuer la déficience intellectuelle des patients atteints du syndrome de Down. Nous rapportons par ailleurs le développement d'un modèle levure de la surexpression de ce gène, qui nous a permis d'isoler des molécules pharmacologiques capables de contrecarrer les défauts induits par la surexpression de la CBS de levure (*CYS4*).

L'une des molécules candidates issue de ce criblage en levure s'est révélé efficace pour restaurer le fonctionnement cognitif des souris ayant une triplification de *CBS*. En outre, nous avons mis en évidence les conséquences cellulaires de la surexpression de *CYS4* dans notre modèle, et étudié le mécanisme d'action des molécules isolées lors du criblage pharmacologique. Ces travaux révèlent que la surexpression de *CYS4* affecterait l'homéostasie des acides aminés dans la cellule, ce qui conduirait à une inactivation de la voie TORC1, aggravant les défauts d'internalisation des acides aminés. Nous avons également observé que la modulation de *CYS4* perturbe le pH cytosolique des levures, phénotype qui n'avait pas été rapporté auparavant. Ainsi, ces travaux ont permis de mieux caractériser les conséquences cellulaires de la modulation de *CYS4*, et de proposer des molécules candidates pour corriger ces défauts.

Title : Investigation of the cellular consequences of Cystathionine β -Synthase overexpression and identification of pharmacological suppressors.

Keywords : Cystathionine β -synthase, Down syndrome, yeast, pharmacological screen.

Abstract : Cystathionine β -Synthase (CBS) is an enzyme that is misregulated in two conditions characterized by intellectual deficiency: homocystinuria, which is caused by homozygous mutations in *CBS*, and Down syndrome (trisomy 21), in which *CBS* is triplicated due to its localization on chromosome 21. Currently, there is no therapeutic solution to improve the cognitive function of Down syndrome patients. The work presented here first reports the involvement of *CBS* triplication in the cognitive phenotype of mice, which makes CBS a relevant therapeutic target to alleviate intellectual deficiency in Down syndrome patients. In addition, we report the development of a yeast model for *CBS* overexpression that we used to isolate drugs able to correct the defects induced by yeast *CBS* (*CYS4*) overexpression.

One of the candidate molecules isolated from this pharmacological screen also restores the cognitive function of mice carrying *CBS* triplication. Besides, we investigated the cellular consequences of *CYS4* overexpression in our yeast model, and studied the mechanism of action of isolated drugs. This work reveals that *CYS4* overexpression affects amino acids homeostasis, leading to TORC1 inactivation, which worsen the defects in amino acids internalization. We also observed that *CYS4* modulation alters cytosolic pH in yeast, a phenotype that had not been reported before. Hence, this work allowed us to better characterize the cellular consequences of *CYS4* modulation, and to propose possible pharmacological candidates to correct *CBS* overexpression-induced defects.