

Nom – Prénom	GULBERTI Sandrine
Laboratoire de rattachement	UMR 7365 Université de Lorraine CNRS, IMoPA (Ingénierie Moléculaire, Cellulaire et Physiopathologie)
Intitulé du diplôme HDR	Sciences de la Vie et de la Santé
Titre de l'HDR	Moduler la biosynthèse des glycosaminoglycans : une nouvelle piste thérapeutique dans les maladies génétiques rares

Résumé

Les protéoglycans (PGs) sont des composants majeurs des matrices extracellulaires des tissus conjonctifs. Possédant une composition mixte protéique et osidique, ils jouent un rôle essentiel dans les propriétés biomécaniques et fonctionnelles des tissus. Ils sont formés par la liaison covalente de glycosaminoglycans (GAGs), des polymères oligosaccharidiques linéaires chargés, à une protéine porteuse. Des anomalies du métabolisme des GAGs et des PGs sont associés à des situations pathologiques, comme des maladies génétiques rares liées à des mutations enzymatiques affectant les enzymes de biosynthèse des GAGs. Les mécanismes moléculaires à l'origine de ces pathologies restent encore mal compris aujourd'hui. Les glycosyltransférases (GTs) responsables de la biosynthèse des GAGs constituent dans ce contexte des cibles pharmacologiques de choix. Comprendre leur fonctionnement et leur régulation est crucial pour développer de nouvelles thérapies. Le projet proposé vise (1) à comprendre l'organisation et le fonctionnement des GTs impliquées dans la biosynthèse des GAGs; (2) à identifier des molécules capables de moduler leur biosynthèse et (3) à proposer de nouvelles approches thérapeutiques. Une attention particulière sera portée au développement de techniques d'analyse structurale et fonctionnelle des GAGs et à l'identification de glycoconjugués bioactifs, un axe insuffisamment exploité dans le domaine de la santé.

Abstract (anglais)

Proteoglycans (PGs) are major components of extracellular matrix of connective tissues. Their dual composition including a core protein linked to sugars, explains their crucial role in the biomechanical and functional properties of tissues. They are composed of glycosaminoglycans (GAGs), some linear and charged oligosaccharide polymers, covalently linked to a core protein. Abnormalities in the metabolism of GAGs and PGs are associated to pathological situations, such as rare genetic diseases in which enzymatic mutations affecting GAG biosynthesis enzymes have been described. The molecular mechanisms underlying these pathologies are still poorly understood. In that context, glycosyltransferases (GTs) responsible for GAG biosynthesis represent promising pharmacological targets. Understanding their regulation is crucial for the development of new therapies. The proposed project aims to (1) understand the molecular organization and regulation of GTs involved in GAG biosynthesis; (2) identify molecules able to modulate their biosynthesis, and (3) propose new therapeutic approaches. Particular attention will be given to the development of structural and functional analysis techniques of GAGs, as well as to the identification of original bioactive glycoconjugates, an area that remains underexploited in the field of health.