

Ecole doctorale de Neurosciences  
des Universités de Lausanne et Genève

## Soutenance de thèse

### **Basilio GIANGRECO**

Titulaire d'un Master ès Sciences en biologie médicale  
de l'Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de  
**Doctorat ès Neurosciences (PhD)**  
des Universités de Lausanne et Genève, sa thèse intitulée :

### **Studying Schizophrenia with fibroblasts and iPSC-derived neurons**

**Direction de thèse :**

Prof. Nicolas Toni

**Co-direction de thèse :**

Prof. Kim Do

Cette soutenance aura lieu le

**Mardi 4 février 2025 à 17h00**

à la salle de séminaire « Christian Müller »,  
Hôpital de Cery, route de Cery 17a, 1008 Prilly

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt  
Ecole doctorale de Neurosciences

# Étude de la schizophrénie avec des fibroblastes et des neurones issus d'iPSC

Basilio Giangreco (FBM)

*Centre de Neurosciences Psychiatriques, Cery-CHUV*

La schizophrénie est une maladie mentale grave qui touche environ 1% de la population mondiale. Cette maladie commence à affecter le cerveau bien avant que les symptômes n'apparaissent, ce qui la rend difficile à détecter et à comprendre. La schizophrénie résulte d'une combinaison de facteurs de risque génétiques et environnementaux, qui provoquent un déséquilibre dans les mécanismes de défense antioxydants du cerveau, une inflammation et des problèmes de communication entre les neurones. Ces problèmes entraînent une mauvaise connexion entre différentes régions du cerveau chez les personnes atteintes, qui peuvent être à l'origine des symptômes observés. Un problème majeur en psychiatrie est de pouvoir détecter le plus tôt possible si un individu présente un risque de développer une schizophrénie, ce qui demande une meilleure compréhension des mécanismes qui affectent la maturation du cerveau.

L'objectif de cette recherche était double : d'une part, identifier des biomarqueurs pour détecter la schizophrénie à un stade précoce, et d'autre part, comprendre comment les déséquilibres antioxydants affectent le développement des neurones chez les patients.

Tout d'abord, nous avons examiné l'impact d'un risque génétique spécifique sur une enzyme clé de la synthèse du glutathion, un des principaux antioxydants du cerveau. Nous avons évalué l'expression de 76 gènes impliqués dans la schizophrénie chez des patients et des individus sains porteurs de ce risque génétique. Les résultats ont montré que les patients avec ce risque génétique avaient des profils d'expression génique distincts par rapport à ceux sans ce risque. Même les individus sains porteurs de ce risque génétique montraient des profils d'expression différents, suggérant des mécanismes compensatoires qui les aident à ne pas développer la maladie. En utilisant une approche appelée de « machine learning », nous avons pu distinguer les patients des contrôles avec une précision de 100% basé uniquement sur l'expression de leurs gènes et leur risque génétique, ouvrant la voie à une détection précoce de la schizophrénie.

Dans un deuxième temps, pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie, nous avons utilisé une technologie innovante : les cellules souches pluripotentes induites (iPSC). Ces cellules sont dérivées de cellules de la peau et reprogrammées pour redevenir des cellules souches, qui peuvent ensuite être transformées en n'importe quel type de cellule du corps, y compris des cellules cérébrales. Nous avons ainsi pu étudier des neurones de patients atteints de schizophrénie à un stade précoce de la maladie, en comparaison avec des neurones de contrôles sains. Nous avons observé que les cellules progénitrices neuronales (NPC) des patients présentaient une prolifération accrue et une maturation altérée. Ces neurones montraient également des niveaux anormaux de protéines (NKCC1/KCC2) essentielles pour l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition neuronale. Aussi, les défenses antioxydantes étaient perturbées dans les NPC des patients, ce qui les rendaient plus vulnérables à un stress environnemental pro-oxydant.

En résumé, nos résultats montrent que le déséquilibre des mécanismes de protection antioxydants, dû à une prédisposition génétique et/ou à un stress environnemental pro-oxydant, affecte la maturation neuronale normale, et peut constituer un moyen de détection précoce de la maladie. Ce travail met en lumière l'utilisation de modèles de cellules humaines, notamment les iPSC, ainsi que des analyses statistiques computationnelles pour améliorer notre compréhension des mécanismes de développement précoce du cerveau qui mènent à la schizophrénie. Grâce à ces avancées, nous espérons développer des moyens de diagnostiquer et traiter la maladie plus tôt, et avec des interventions plus efficaces pour les patients atteints de cette maladie complexe.