

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Bourse ED
Titre de la thèse : Alpha-synucléine et tau dans les cellules entéroendocrines, rôle potentiel dans la maladie de Parkinson		3 mots-clés : Cellules entéroendocrines Axe intestin-cerveau Maladie de Parkinson
Unité/équipe encadrante : Inserm UMR1235 TENS et INRA UMR1280 PhAN		
Directeurs de thèse : Pascal Derkinderen et Gwenola Le Dréan		N° de tél : 0240165210 ; 0244768076 Mail : pascal.derkinderen@univ-nantes.fr ; gwenola.ledrean@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Il y désormais de nombreux arguments pour penser que l'axe intestin-cerveau est impliqué dans le développement de la maladie de Parkinson (MP) et des données récentes suggèrent que les cellules entéroendocrines (CEE) pourraient jouer un rôle important. Ces cellules, qui sont en contact direct avec la lumière digestive d'une part et avec les neurones et cellules gliales entériques d'autre part, expriment l'alpha-synucléine et tau, deux protéines clés dans la physiopathologie de la MP et plus largement des maladies neurodégénératives. Ceci a conduit à proposer que les CEE pourraient être un maillon dans la propagation du processus pathologique de la MP de la lumière digestive vers le système nerveux entérique et le système nerveux central.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Bien qu'intéressantes, les données expérimentales qui suggèrent que les CEE sont impliquées dans le développement des maladies neurodégénératives sont encore préliminaires. En particulier, il n'y a pas à notre connaissance de données sur les CEE en condition pathologique chez l'homme dans la MP ni de données sur l'agrégation des protéines impliquées dans les pathologies neurodégénératives (alpha-synucléine et tau). Nous proposons donc dans ce projet de combler ces manques en étudiant l'expression, la phosphorylation, l'agrégation et la sécrétion des protéines tau et alpha-synucléine en conditions physiologique et pathologique.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> 1. Les effets des acides gras à chaîne courte (produits de la fermentation par le microbiote colique) sur l'expression, la phosphorylation, l'agrégation et la sécrétion de l'alpha-synucléine et tau seront étudiés dans une lignée de CEE humaine NCI-h716. 2. Le rôle potentiel de l'alpha-synucléine et tau sur les fonctions des CEE sera étudié par la production et sécrétion du peptide GLP-1 et la réponse calcique intracellulaire après surexpression de tau ou de l'alpha-synucléine dans les cellules NCI-h716. 3. La diffusion de l'alpha-synucléine et tau sécrétées par les CEE sera étudiée dans des modèle de co-culture (neurones et glie entériques) par immunofluorescence. 4. La présence de formes pathologiques de tau et d'alpha-synucléine dans les CEE de sujets parkinsoniens sera étudié sur des coupes de colon gauche de sujets atteints de MP et comparé à des témoins.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Culture cellulaire ; techniques de biologie cellulaire et de biochimie, immunohistochimie, Western blot, transfection cellulaire, quantification neuropathologique.		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> 1. Guillaume Chapelet, Nora Béguin, Blandine Castellano, Isabelle Grit, Thibault Oullier, Michel Neunlist, Hervé Blottière, Malvyne Rolli-Derkinderen, Gwenola Le Dréan, Pascal Derkinderen . Tau expression and phosphorylation in enteroendocrine cells. bioRxiv 2023.02.19.528206; doi: https://doi.org/10.1101/2023.02.19.528206 2. Lionnet A, Wade MA, Corbillé AG, Prigent A, Paillusson S, Tasselli M, Gonzales J, Durieu E, Rolli-Derkinderen M, Coron E, Duchalais E, Neunlist M, Perkinson MS, Hanger DP, Noble W, Derkinderen P . Characterisation of tau in the human and rodent enteric nervous system under physiological conditions and in taupathy. Acta Neuropathol Commun. 2018 Jul 23;6(1):65. doi: 10.1186/s40478-018-0568-3. 3. Le Dréan G , Pocheron AL, Billard H, Grit I, Pagniez A, Parnet P, Chappuis E, Rolli-Derkinderen M, Michel C. Neonatal Consumption of Oligosaccharides Greatly Increases L-Cell Density without Significant Consequence for Adult Eating Behavior. Nutrients. 2019 Aug 21;11(9):1967. doi: 10.3390/nu11091967.		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> Carolina Pellegrini, département de pharmacologie, Université de Pise, Italie Ellen Gelpi, département de neuropathologie, Université de Vienne, Autriche		