

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Étude du rôle du cil primaire dans le contrôle du destin de cellules souches en réponse au stress		3 mots-clés : Cil primaire, Cellules souches, Stress
Unité/équipe encadrante : CRCI ² NA UMR INSERM 1307/CNRS 6075 – Équipe 7		
Directeur de thèse : Vincent GUEN Co-Directeur de thèse : Philippe Juin		N° de tél : 02 28 08 02 89 Mail : vincent.guen@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Le développement et la régénération de nos tissus reposent sur des cellules souches. Ces cellules détiennent la propriété de s'auto-renouveler, de donner naissance à des cellules différenciées, ainsi que des propriétés de résistance accrue à la mort cellulaire. La glande mammaire est un épithélium stratifié dont le développement repose sur des cellules souches mammaires (MaSCs) qui initient le développement embryonnaire et post-natal du tissu. L'épithélium mammaire passe par une phase d'expansion majeure au cours du cycle de reproduction, lors de la gestation, puis il retourne à un état initial à travers une étape d'involution qui est associée à un stress et une mort cellulaire intense au sein de ce tissu. La dynamique des MaSCs, les mécanismes de régulation de leurs propriétés souches et de leur survie au cours du cycle de reproduction sont méconnus. Nos travaux publiés ont révélé que des MaSCs activent des programmes de plasticité épithéliale et forme ainsi un cil primaire qui orchestre, en tant que plateforme de signalisation cellulaire, le développement précoce de la glande mammaire (i.e. avant reproduction). Le rôle du cil primaire et de la signalisation ciliaire dans la régulation des propriétés souches et de la survie des MaSCs au cours du cycle de reproduction est inconnu.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Le projet de thèse se base sur l'hypothèse que la ciliogénèse primaire est induite dans des MaSCs au cours de la gestation. Le cil primaire active alors des voies de signalisation qui activent leurs propriétés souches pour permettre l'expansion du tissu. De plus, nous émettons l'hypothèse que le cil inhibe la mort des MaSCs à l'étape d'involution pour maintenir en vie un pool de cellules qui orchestrera les cycles de reproduction successifs. Notre hypothèse se base sur nos travaux préliminaires <i>in vivo</i> chez la souris qui révèlent que la ciliogénèse est induite lors de la gestation dans le compartiment basal de l'épithélium mammaire, un réservoir de MaSCs. De plus, nos travaux <i>in vitro</i> révèlent que le cil primaire inhibe la mort de cellules mammaires en réponse à un stress. Le but de la thèse est (i) de démontrer que la ciliogénèse est bien induite dans des MaSCs au cours du cycle de reproduction, (ii) d'identifier les mécanismes de ciliogénèse et les voies de signalisation ciliaire, (iii) de démontrer le rôle du cil dans la régulation de ces cellules.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> L'étude de la biologie de la glande mammaire et des MaSCs ici proposée sera effectuée chez la souris. Le développement du projet se déroulera en 3 étapes. Une première étape va consister en l'analyse de l'activation de programmes de plasticité épithéliale, de la ciliogénèse primaire, de la prolifération, et de la mort cellulaire dans la glande mammaire au cours du cycle de reproduction par des méthodes d'imagerie en 2-dimensions ou en 3-dimensions. La deuxième étape de la thèse va consister en l'analyse des mécanismes moléculaires de régulation de la ciliogénèse et les voies de signalisation ciliaire au sein des MaSCs par des approches de séquençage des ARNs à l'échelle de la cellule unique (scRNAseq), à l'aide de glandes mammaires dissociées. Enfin, une dernière étape du projet consistera en la mise en place de stratégies de perturbations pharmacologiques et génétiques de la ciliogénèse dans la glande mammaire souris au cours du cycle de reproduction, couplées à des analyses de scRNAseq, d'organogénèse <i>ex vivo</i> (i.e. formation d'organoides), et à des analyses histologiques <i>in vivo</i> de régénération de la glande mammaire au cours de cycles de reproduction successifs. Ce travail mettra au jour un nouvel aspect de la biologie du cil primaire, des cellules souches en réponse à un stress, et plus généralement de la régénération épithéliale. Les mécanismes ici étudiés pourraient être également impliqués dans la réponse du cancer du sein à un stress thérapeutique, un autre axe de recherche de notre équipe.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Un engouement pour l'étude des cellules souches et du cil primaire est nécessaire. Des compétences en imagerie par microscopie confocale/feuille de lumière et une expérience en expérimentation animale seront particulièrement appréciées.		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Wilson MW, ...Guen VJ. An EMT-primary cilium-GLIS2 signaling axis regulates mammaryogenesis and claudin-low breast tumorigenesis. <i>Science Advances</i> . 2021 Oct 29;7(44):eabf6063. doi:10.1126/sciadv.abf6063. Wilson MM, Weinberg RA, Lees JA, Guen VJ. Emerging Mechanisms by which EMT Programs Control Stemness. <i>Trends Cancer</i> . 2020 Sep;6(9):775-780. doi:10.1016/j.trecan.2020.03.011 Guen et al., EMT programs promote basal mammary stem cell and tumor-initiating cell stemness by inducing primary ciliogenesis and Hedgehog signaling. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2017 Dec 5;114(49):E10532-E10539. doi: 10.1073/pnas.1711534114.		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> Internationales : Jacqueline Lees – MIT (USA), Cédric Blanpain - ULB (Belgique).		