

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 : Etude du rôle de la casein kinase 1α dans la voie de signalisation cGAS-STING		3 mots-clés : Kinase cGAS-STING Inflammation
Unité/équipe encadrante : CRCI2NA, Equipe 6 SOAP		
Directeur de thèse : BIDERE Nicolas	N° de tél : 0228080339 Mail : nicolas.bidere@inserm.fr	
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La voie de signalisation cGAS-STING est un médiateur central de l'inflammation dans les contextes d'infection, de stress cellulaire et de lésions tissulaires. Cette voie est activée par la présence, dans le cytosol, d'ADN double brin microbien ou dérivé de l'hôte qui agit comme des signaux ubiquitaires de danger. La dérégulation de la voie cGAS-STING est associée à des maladies inflammatoires, des troubles auto-immuns et à la tumorigenèse. Néanmoins, les mécanismes précis qui régulent la voie cGAS-STING ne sont pas entièrement compris.</p> <p>Les travaux en cours dans l'équipe ont identifié la casein kinase 1α (CK1α, CSNK1A1) comme un régulateur bifonctionnel de la voie cGAS-STING. Toutefois, comment CK1α agit d'un point de vue moléculaire est inconnu.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Notre programme veut caractériser, au niveau moléculaire, le rôle de de rhéostat de CK1α sur la voie cGAS-STING. Nous proposons (i) de caractériser en détail la régulation différentielle de la voie par CK1α ; (ii) de décoder le rôle de la fonction kinase de CK1α; (iii) de définir l'impact fonctionnel du ciblage de CK1α.</p> <p>Ce programme à forte vocation fondamentale combine des expériences de pointe dans les domaines de la Biologie Cellulaire, la Biochimie et la Biologie Moléculaire qui fourniront de nouveaux concepts permettant de mieux comprendre, et ainsi de mieux réguler, la voie cGAS-STING.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Ce programme, qui s'appuie sur des données préliminaires ainsi que notre solide expérience dans le domaine (<i>Bidère et al, Nature 2009 ; Dubois et al, Blood 2014; Douanne et al, J Cell Sci 2016 ; Renaud et al, Commun Biol 2023</i>), vise à identifier comment la kinase CK1a régule la voie cGAS-STING. A l'aide de modèles de cultures cellulaires, nous déploierons des approches biochimiques, protéomiques (spectrométrie de masse), génétiques (CRISPR/Cas9 : knock-out et knock-in) et d'imagerie de pointe (microscopie à super-résolution).</p> <p>3 axes principaux seront développés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Impact de CK1α sur la voie cGAS-STING. - Rôle de l'activité kinase de CK1α. Un accent particulier sera placé sur l'identification des substrats de CK1α. - Conséquences fonctionnelles du ciblage de CK1α. 		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Une connaissance des bases fondamentales de l'Immunologie, de la Biologie Cellulaire et de la signalisation est requise, ainsi que des compétences aux techniques de Biochimie et une aisance orale et écrite en anglais.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <p>Thys A, Trillet K, Rosińska S, Gayraud A, Douanne T, Danger Y, Renaud CCN, Antigny L, Lavigne R, Pineau C, Com E, Vérité F, Gavard J, <u>Bidère N</u>. Serine 165 phosphorylation of SHARPIN regulates the activation of NF-κB. <i>iScience</i>. 2021 Dec 13;24(1):101939.</p> <p>Douanne T, André-Grégoire G, Trillet K, Thys A, Papin A, Feyeux M, Hulin P, Chiron D, Gavard J, <u>Bidère N</u>.</p>		

Pannexin-1 limits the production of proinflammatory cytokines during necroptosis. 2019. **EMBO Reports** 20(10) :e47840

Douanne T, André-Grégoire G, Thys A, Trillet K, Gavard J, Bidere N. CYLD regulates centriolar satellites proteostasis by counteracting the E3 ligase MIB1. 2019. **Cell Reports** 27(6) :1657-1665

Collaborations nationales et internationales :

- Dr Nadine Laguette, Montpellier
- Dr Philippe Juin et Dr Sophie Barille, CRCI²NA