

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : <b>Identification des mécanismes moléculaires de stress induits par une dysfonction mitochondriale in vivo</b>		3 mots-clés : mitochondrie maladie mitochondriale physiopathologie
Unité/équipe encadrante : <b>MITOLAB CNRS 6015, INSERM 1083 (Director Guy Lenaers)</b>		
Directeur de thèse : <b>Dr. Marco SPINAZZI</b>		N° de tél : 0033 (0) 41357933 Mail : marco.spinazzi@chu-angers.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u>          Les maladies mitochondriales sont des maladies génétiques hétérogènes, provoquées par des mutations du génome mitochondrial ou nucléaire, entraînant un handicap majeur, voire la mort. Ils peuvent se présenter à tout âge et affecter n'importe quel tissu ; elles se présentent généralement sous forme de maladies multisystémiques, affectant principalement les muscles, le cerveau et la fertilité. Il n'y a pas des thérapies efficaces, en raison d'une compréhension insuffisante des mécanismes sous-jacents. Une insuffisante production d'énergie et la génération d'espèces réactives de l'oxygène ont été traditionnellement considérées comme la cause biochimique, mais les preuves à l'appui restent faibles. Par conséquent, les mécanismes réels de la pathologie tissulaire à l'origine des maladies mitochondriales restent à découvrir. De plus, les raisons sous-jacentes aux manifestations cliniques variables et à la sensibilité différente des tissus restent à déterminer, mais impliquent probablement des réponses moléculaires spécifiques aux tissus au dysfonctionnement mitochondrial. Répondre à ces questions cruciales est essentiel à la fois pour la définition de nouveaux outils de diagnostic et de cibles thérapeutiques des maladies mitochondriales. De plus, les résultats fourniront des informations importantes pour d'autres domaines de la médecine puisque les maladies mitochondriales représentent des modèles utiles pour d'autres maladies courantes associées à des dysfonctionnements mitochondriaux, notamment de nombreuses maladies neurologiques (Alzheimer, Parkinson), le diabète et le cancer. Il s'agit d'un domaine multidisciplinaire transversal à de nombreuses disciplines scientifiques différentes (biochimie, génétique, pathologie, physiologie, neurosciences).</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u>          Nous pensons que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents au dysfonctionnement mitochondrial sont plus complexes qu'une production d'énergie insuffisante et une génération excessive d'espèces réactives de l'oxygène. Notre hypothèse est que le dysfonctionnement mitochondrial induit une réponse au stress cellulaire beaucoup plus large qui va au-delà des mitochondries et peut impliquer de nombreux autres organites dans les cellules avec lesquels les mitochondries interagissent physiquement et biochimiquement. Nous pensons que différentes cellules et différents tissus peuvent activer différentes réponses moléculaires aux stress mitochondriaux et que cette divergence est la clé pour comprendre les différentes susceptibilités tissulaires et manifestations cliniques. Pour tester cette hypothèse, nous allons vérifier les effets d'une dysfonction mitochondriale au niveau de l'expression génique, protéome, et métabolome dans plusieurs tissus de trois modèles murins différents du syndrome de Leigh, une maladie mitochondriale.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u>          Les étapes de la thèse comprendront : 1) analyse multiOMICS de plusieurs tissus (notamment cerveau, muscle, testicules) de 3 modèles murins mitochondriaux distincts du syndrome de Leigh : Ndufs4<sup>-/-</sup>, Ttc19<sup>-/-</sup>, Parl<sup>-/-</sup>. Toutes ces lignées sont déjà disponibles dans notre laboratoire et caractérisées 2) Analyse bioinformatique des résultats pour identifier les métabolites/ARN/protéines significativement régulés et identification des voies activées/inhibées par un dysfonctionnement mitochondrial in vivo 3) Validation des résultats avec des techniques indépendantes (WB, qPCR, IHC etc.) 4) Validation des résultats dans d'autres modèles de dysfonctionnement mitochondrial, y compris d'autres modèles de souris et des échantillons de patients atteints de maladies mitochondriales. 5) Identification de possibles drogues pour corriger les anomalies moléculaires identifiées</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u>          Nous recherchons un candidat curieux, fortement motivé, créatif, fiable, doté d'un excellent dossier académique et capacité d'organisation. Le candidat travaillera sur des modèles de souris. Les connaissances requises incluent compétence en biologie moléculaire et connaissance ou la volonté d'apprendre biochimie des protéines, immunohistochimie/pathologie</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u>          1) <b>Spinazzi M</b>, Radaelli E, Horr� K, Arranz AM, Gounko NV, Agostinis P, Maia TM, Impens F, Morais VA, Lopez-Lluch G, Serneels L, Navas P, De Strooper B. Parl Deficiency In Mouse Causes Complex III Defects, Coenzyme Q depletion, and Leigh-Like Syndrome. <b>PNAS</b> 2019; 116:277-286.          2) Kanellopoulos AK, Mariano V, <b>Spinazzi M</b>, Woo MJ, McLean C, Pech U, Li KW, Armstrong JD, Giangrande A, Callaerts P, Smit AB, Abrahams BS, Fiala A, Achsel T, Bagni C. Mitochondrial sequestration of GABA by Aralar in Drosophila Cyfip haploinsufficiency causes deficits in social group behavior. <b>Cell</b> 2020; 180:1178-1197.          3) Radaelli E, Assenmacher CA, Banerjee E, Manero F, Khiati S, Girona A, Lopez-Lluch G, Navas P, <b>Spinazzi M</b>. Mitochondrial defects caused by PARL deficiency lead to arrested spermatogenesis and ferroptosis. <b>Elife</b>. 2023 Jul 28;12:e84710. doi: 10.7554/eLife.84710.</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u>          Prof. Enrico Radaelli, University of Pennsylvania, USA          Prof. Francis Impens, VIB Proteomics Core, Ghent University, Belgium          Prof. Placido Navas, University Pablo de Olavide, Sevilla, Spain          Prof. Bart De Strooper, KU Leuven, Belgium</p>		

