

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : CONNECT TALENT
Titre de la thèse : HC-NU Rôle de BACE1 dans l'homéostasie lysosomale et la réponse immunitaire anti-tumorale		3 mots-clés: Lysosome, BACE1, glioblastome
Unité/équipe encadrante : INSERM UMR 1307/CNRS UMR6001, Équipe 3 EVICAT		
Directeur de thèse : Guillaume van Niel		N° de tél : 0613571771 Mail : guillaume.van-niel@inserm.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Les lysosomes, organelles clés de signalisation jouant un rôle prépondérant dans la régulation de l'homéostasie cellulaire, voient leur activité affectée dans différentes pathologies liées à l'âge, telles que le cancer, ou les maladies neurodégénératives, en faisant ainsi des cibles à privilégier dans l'étude de ces différentes maladies. De façon intéressante, les lysosomes et les voies de signalisation régulant leur activité jouent des rôles antinomiques dans le développement du glioblastome (GBM) et celui de la maladie d'Alzheimer (MA). Cette relation inverse a été mise à profit en testant des approches thérapeutiques restées infructueuses contre la MA dans le traitement du GBM, se focalisant notamment sur une protéine clé de la MA, la β-sécrétase BACE1. L'inhibition de BACE1 dans les microglies pro-tumorales associées aux tumeurs induit une reprogrammation antitumorale de ces cellules. Ce constat nous incite à approfondir notre compréhension des relations fonctionnelles entre ces deux pathologies, en mettant notamment l'accent sur le rôle des protéines impliquées dans la MA dans l'étiologie du cancer. Nos travaux en cours montrent ainsi que BACE1 existe sous différentes isoformes issues d'un épissage alternatif. Ces isoformes non catalytiques, pour l'instant méconnues, semblent jouer un rôle clé dans l'homéostasie lysosomale et sont surexprimées avec l'âge.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Ces isoformes, en jouant sur l'activité lysosomale des cellules myéloïdes et/ou des cellules tumorales, affecteraient le développement des tumeurs et l'échappement immunitaire associé. L'objectif de ce projet est donc de comprendre les mécanismes associés aux différents isoformes de BACE1 dans la régulation de l'homéostasie lysosomale et leur relevance dans le développement du GBM afin de les exploiter cliniquement. Dans un premier temps, nous cartographierons l'expression des isoformes de BACE1 dans les cellules myéloïdes et les cellules tumorales puis affinerons leur interactomique. Dans un deuxième temps, nous étudierons le rôle des isoformes de BACE1 non-catalytiques dans l'homéostasie lysosomale en examinant notamment comment ces isoformes agissent au niveau des sites de contacts membranaires (MCS) entre les lysosomes et le réticulum endoplasmique. Nous pourrions alors développer des outils permettant de contrôler l'épissage de l'ARNm de BACE1, pour développer des stratégies thérapeutiques potentielles ciblant le développement du GBM.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Nous analyserons l'expression des isoformes de BACE1 par séquençage d'ARN dans différentes lignées cellulaires cancéreuses ou myéloïdes, ainsi que dans des cultures primaires de neurones, d'astrocytes et de microglies. Nous analyserons leur interactome par immunoprécipitation, protéomiques et imagerie. Les mécanismes moléculaires contrôlés par ces isoformes seront étudiés dans les différents modèles cellulaires susmentionnés en nous basant notamment sur des tests de dynamique lysosomale développés dans l'équipe. Afin de moduler la dynamique des contacts membranaires entre différents organelles -lysosomes/réticulum endoplasmique-, nous combinerons des outils commercialement disponibles avec ceux développés par notre équipe et utiliserons différentes approches d'imagerie, de microscopie électronique et de techniques biochimiques pour identifier les différents partenaires et acteurs régulant ces mécanismes. Nous étudierons alors la relevance des différents isoformes de BACE1 (1) dans les cellules myéloïdes en étudiant leur rôle dans l'acquisition d'un phénotype pro- ou antitumoral, et (2) dans les cellules tumorales, en évaluant leur capacité à favoriser la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses via la régulation du support trophique médié par les lysosomes. In fine, nous développerons des outils moléculaires pour contrôler l'épissage de BACE1 à des fins thérapeutiques. Une fois validée dans des cellules de glioblastome et des macrophages associés aux tumeurs dans des modèles animaux, nous évaluerons si l'épissage induit de BACE1 est une voie prometteuse pour lutter contre le développement et la progression du GBM.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Le candidat doit avoir une formation en neurosciences et en biologie cellulaire avec une connaissance du système endolysosomal ainsi que des compétences en culture cellulaire, biochimie, biologie moléculaire, imagerie et idéalement des modèles cérébraux murins.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> - Bécot A, Volgers C, van Niel G. Transmissible Endosomal Intoxication : A Balance between Exosomes and Lysosomes at the Basis of Intercellular Amyloid Propagation. Biomedicines. 2020 doi: 10.3390/biomedicines8080272.. Review. -Bissig C, et al, van Niel G. The PIKfyve complex regulates the early melanosome homeostasis required for physiological amyloid formation. J Cell Sci. 2019. doi: 10.1242/jcs.229500. - Bissig C, Hurbain I, Raposo G, van Niel G. PIKfyve activity regulates reformation of terminal storage lysosomes from endolysosomes. Traffic. 2017 Aug 31. PMID: 28857423</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Bart de Strooper (Leuven, Belgium) Eric Letouze (CRCI2NA) Frederik Verweij (Utrecht University)</p>		