

SUJET DE THESE ED 652 2023

Sujet de thèse

Informations sur l'équipe	
Nom & Prénom du porteur du sujet	GALLET Paul-François
Nom de l'équipe	UMR 1308-CAPTUR
Adresse de messagerie du porteur du sujet	francois.gallet@unilim.fr
Téléphone	05 55 43 58 48
Adresse	Faculté de Médecine, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges Cedex
Co-direction envisagée éventuellement	BEGAUD Gaëlle, MCU
Informations sur le sujet	
Titre du sujet	Analyse comparée du rôle de la sortiline dans la polarisation des macrophages de type 2 dans deux modèles de cancer : La Leucémie Lymphoïde Chronique et le Glioblastome.
Mots clés	Sortiline, monocytes, macrophages, microglie, exosomes, polarisation, survie cellulaire, microenvironnement.
Présentation détaillée du projet doctoral (1 page maximum)	<p>Les macrophages et leurs homologues présents dans le SNC (la microglie) sont des composants cellulaires importants du système immunitaire inné. Leurs nombreuses fonctions sont liées à leur capacité de polarisation vers deux états extrêmes nommés M1 (état pro-inflammatoire) et M2 (état anti-inflammatoire). Dans des situations pathologiques tels que les cancers, ces polarisations sont dérégulées et pourraient participer à leur mise en place et progression. Ainsi, comprendre le mécanisme de polarisation et identifier les acteurs et leur(s) fonction(s) s'avère être une piste sérieuse pour le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) et du Glioblastome (GBM), deux cancers au niveau desquels les macrophages, principalement polarisés en type 2 sont décrits comme participant au développement et à la résistance thérapeutique.</p> <p>La LLC est, dans les pays occidentaux, la leucémie la plus fréquente de l'adulte et plus particulièrement du sujet âgé. Elle correspond à un défaut de mort cellulaire des cellules B leucémiques. Des modifications du microenvironnement tumoral, parmi lesquelles le développement d'une population de macrophages de type 2, les Nurse-Like Cells (NLC) exercent une fonction importante dans la résistance à la mort cellulaire des cellules B leucémiques, par la libération de cytokines dans le microenvironnement, mais également par la libération de vésicules extracellulaires de type exosomes exerçant une fonction "pro-survie".</p>

Document à compléter en français et/ou en anglais

SUJET DE THESE ED 652 2023

	<p>Une quantité élevée de NLC dans le microenvironnement de la LLC est donc associée à une progression tumorale et un temps de survie diminué (<i>Boissard et al., 2016</i>).</p> <p>Les GBM sont des tumeurs du cerveau avec un taux de survie très faible, qui se caractérisent par une grande capacité d'invasion, permettant à la tumeur de s'infiltrer dans les tissus voisins et une grande résistance aux traitements (radio et chimiothérapeutique). Dans ce cancer, des macrophages sont recrutés par la tumeur pour soutenir sa survie, sa croissance et sa migration (<i>Kuntzel et Bagnard, 2022</i>). Fait intéressant, les macrophages sont principalement en polarisation de type anti-inflammatoire M2 (<i>Pires-Afonso et al., 2020</i>).</p> <p>La sortiline (ou récepteur 3 à la neurotensine) est une protéine multitâche impliquée dans de nombreux processus physiopathologiques, notamment le développement du cancer. Cette glycoprotéine transmembranaire de 95 kDa est une protéine dont l'expression et les fonctions sont finement régulées. Il est donc logique que lorsque la sortiline subit des modifications d'expression non physiologiques, elle soit identifiée comme impliquée dans de nombreux processus physiopathologiques (développement de cancers, pathologies cardiovasculaires, maladie d'Alzheimer, ...) (<i>Ghaemimanesh et al., 2020</i>). Le laboratoire possède une forte expertise sur cette protéine dans plusieurs modèles de cancers (LLC, GBM, cancer du poumon (BNPC) et cancer colorectal (CCR)), et des travaux préliminaires ont mis en évidence que l'expression de la sortiline est très modifiée lors de la polarisation de monocytes (lignée cellulaire THP1) en macrophages de type 2. Ces résultats soulèvent donc plusieurs questions concernant notamment le mode de régulation de l'expression de la sortiline et de fonction de la protéine dans la polarisation des macrophages. Les résultats suggèrent également que la sortiline pourrait constituer une cible thérapeutique pertinente dans le cas de la LLC et du GB.</p>
Objectif et contexte (300 mots max)	<p>Les objectifs de ce projet sont d'étudier la sortiline, tant au niveau transcriptionnel que fonctionnel, lors de la polarisation des macrophages et de la microglie en macrophages de type 2.</p> <p>Pour atteindre ces objectifs, nous proposons dans un premier temps d'aborder les fonctions de la sortiline sur la lignée monocyttaire THP1, dont nous maîtrisons la polarisation en macrophages de types 2 (équivalents des NLC). Les résultats obtenus seront alors transposés à la microglie et dans un troisième temps à des prélèvements biologiques.</p>

SUJET DE THESE ED 652 2023

	<p>Les objectifs se déclinent ainsi :</p> <p>1 - Analyser l'expression de la sortiline (protéomique et transcriptomique) lors de la polarisation des cellules THP1 en macrophages de types 1 (M1-THP1) et 2 (M2-THP1) et transposer les résultats obtenus à l'analyse de la polarisation des monocytes de patients LLC, ainsi que des cellules microgliales de patients GBM.</p> <p>2 - Effectuer une analyse fonctionnelle au travers de la production d'exosomes par :</p> <ul style="list-style-type: none">- les cellules THP1 polarisées en M1- et M2-THP1.- les monocytes de patients LLC polarisées en macrophages de types M1 et M2.- les cellules microgliales de patients GB polarisées en macrophages de types M1 et M2. <p>3 - Analyser l'impact d'exosomes isolés de macrophages de type 2, sur la survie de cellules MEC1 (Lignée cellulaire humaine de lymphocytes B-CLL) et U87-MG (lignée cellulaire de glioblastome humain) <i>in vitro</i>.</p> <p>4 - Induire la polarisation d'une lignée THP1 knock-out <i>SORT1</i> en macrophages de types 1 et 2. Lors de cette polarisation, des analyses phénotypiques et fonctionnelles (production d'exosomes) seront réalisées.</p> <p>5 - Analyser la survie des LB-LLC de patients en présence des cellules M2-THP1/<i>SORT1</i>^{-/-}.</p>
<p>Résultats attendus (300 mots max)</p>	<p>Les résultats attendus apporteront un éclairage nouveau sur le mécanisme d'action de la sortiline dans la polarisation des monocytes et des cellules de la microglie.</p> <p>Ils permettront de mieux comprendre la régulation de l'expression du gène de la sortiline, ainsi que des formes tronquées de celle-ci.</p> <p>L'utilisation de la lignée knock-out pour <i>SORT1</i> permettra de confirmer les propriétés "pro-exosomales" de la sortiline et d'appuyer son rôle de protéine "cargo" pour les trafics intracellulaires de divers protéines.</p> <p>Les résultats permettront également de mettre en évidence une interaction entre les cellules polarisées en macrophages de type 2 et les cellules tumorales <i>via</i> des vésicules extracellulaires, et de mettre en évidence un effet croisé des exosomes entre différents types de cancers.</p> <p>L'ensemble de ce travail devrait aboutir à la publication d'au moins 2 articles originaux sur le rôle de la sortiline dans la polarisation des macrophages ou l'activation de la microglie dans la LLC et le GBM et le rôle que peut jouer le trafic exosomal dans ces mécanismes.</p>

SUJET DE THESE ED 652 2023

Références bibliographiques (10 max)	<ul style="list-style-type: none">- Boissard F, Tosolini M, Ligat L, Quillet-Mary A, Lopez F, Fournié JJ, Ysebaert L, Poupot M. Nurse-like cells promote CLL survival through LFA-3/CD2 interactions. <i>Oncotarget</i>. 2016 Nov 26;8(32):52225-52236.- Ghaemimanesh F. The Protein Subcellular Mislocalization in Human Cancers. <i>Avicenna J Med Biotechnol</i>. 2020 Jan-Mar;12(1):1.- Kuntzel T, Bagnard D. Manipulating Macrophage/Microglia Polarization to Treat Glioblastoma or Multiple Sclerosis. <i>Pharmaceutics</i>. 2022 Feb 1;14(2):344.- Pires-Afonso Y, Niclou SP and Michelucci A. Revealing and Harnessing Tumour-Associated Microglia/Macrophage Heterogeneity in Glioblastoma. <i>Int. J. Mol. Sci</i>. 2020, 21(3), 689.
Financement doctoral	Sous réserve de financement
Informations sur le candidat	
Profil et compétences recherchées	<p>Le candidat doit posséder des compétences et une expertise dans le domaine la biologie cellulaire et moléculaire.</p> <p>Des connaissances en oncologie sont également souhaitées.</p> <p>Une capacité à travailler en équipe et en autonomie sont également nécessaires.</p>

Diffusion

Souhaitez-vous que le sujet soit déposé sur le site de l'ABG par le collège doctoral ?	Oui
--	-----