

Discipline : Neurosciences

Sujet : Profils de dégradation et de sécrétion des vésicules autophagiques dans l'ischémie cérébrale

Acronyme : DEGRADE

Mots clés autophagie, iPSCs, ischémie cérébrale, Sec22b

Direction de thèse : ROUSSEL Benoit

Unité de recherche : UMR-S U1237 PhIND

Etablissement : Université de Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Projet 2030 CAESAR

Contact : broussel@cyceron.fr

Longtemps considérée comme une voie de dégradation et de recyclage, la macroautophagie (appelée par la suite autophagie) apparaît plus complexe. L'autophagie est caractérisée par la formation d'une vésicule à double membrane appelée autophagosome (AP). Cet AP est essentiellement composé de membranes issues du réticulum endoplasmique, et son contenu est géré par toute une machinerie de complexes protéiques et de cargos, visant à dégrader (fusion avec des lysosomes), et plus récemment visant également à être sécrété.

Nous avons démontré au sein du laboratoire, l'implication de l'autophagie dégradative dans les phénomènes de mort neuronales liées à l'ischémie cérébrale in vivo et in vitro. Le but de ce projet est d'étudier les profils de dégradation et de sécrétion des vésicules d'autophagie neuronale et de la BHE, ainsi que les modifications de ces profils en conditions d'ischémie cérébrale. Le projet couvrira une approche in vitro et in vivo:

Vitro: culture et différenciation d'iPSCs humaines en neurones corticaux et en cellules endothéliales cérébrales en conditions normoxiques ou ischémiques. Les vésicules de dégradation/sécrétion seront purifiées et analysées.

Vivo: un modèle thromboembolique sera utilisé pour induire l'ischémie cérébrale chez des souris transgéniques Thy1-Lc3-RFP-GFP. Il sera alors possible de suivre l'autophagie dans ces neurones, et l'inflammation et la perméabilité de la BHE par IRM. Les vésicules seront également purifiées pour être analysées.