



Unité INSERM ou CNRS ou Université :	Responsable du Stage : Nicolas Dupont
Intitulé Equipe : Autophagy pathway and intracellular compartments dynamics	Contacts
ED d'appartenance : BIOSPC	Adresse : Institut Necker Enfants Malades faculté de Médecine Necker
Responsable de l'Equipe : Etienne Morel	Email : nicolas.dupont@inserm.fr
	Tel : 01 40 61 54 01

Titre du projet : La relation entre l'autophagie induite par un stress mécanique et la voie Hippo-YAP dans les cellules épithéliales rénales

Mots clés : autophagie, stress mécanique, la voie Hippo-Yap, cellules épithéliales rénales, cil primaire.

Résumé du Projet de Stage (en 300 mots maximum, mots clés en gras)

Ce projet de stage s'inscrit dans la continuité du travail du laboratoire qui a permis de mettre en évidence le rôle de l'**autophagie** induite par un **stress mécanique** dans la régulation du volume des cellules épithéliales rénales (Orhon I *, Dupont N* et al, Nat Cell Biol, 2016) et dans la reprogrammation métabolique (Miceli C*, Roccio F* et al, Nat Cell Biol sous presse). L'autophagie est une voie de dégradation lysosomale qui permet de maintenir l'homéostasie cellulaire et sa dérégulation est observée dans de nombreuses maladies comme le cancer et les maladies rénales. Ce projet de recherche se focalisera sur l'étude de la relation entre l'**autophagie** et la **voie Hippo-YAP** dans l'intégration d'un **stress mécanique**. La voie Hippo-YAP est une voie de signalisation cellulaire qui contrôle l'activation de deux cofacteurs de transcription : YAP et TAZ. Ces deux protéines régulent l'expression de gènes codant des protéines impliquées dans la prolifération ou encore la différenciation cellulaire. De façon intéressante, YAP et TAZ ont été identifiés comme régulateur d'expression génique en réponse à l'environnement mécanique des cellules. De plus, il semble exister un dialogue entre la voie Hippo-YAP et l'autophagie. Sur ces bases, le projet visera à analyser les relations entre l'autophagie et la voie Hippo YAP dans les **cellules épithéliales rénales** soumises à des **forces de cisaillement**. Pour cela, un système expérimental de pompes fluidiques, déjà couramment utilisées au laboratoire, nous permettra d'induire un flux laminaire constant sur des cellules rénales.

Publications de l'équipe, relatives au stage proposé

2020 The primary cilium and lipophagy translate mechanical forces to direct metabolic adaptation of kidney epithelial cells, C.Miceli¹, F.Roccio¹, L.Penalva-Mousset, M.Burtin, C.Leroy, I.Nemazanyy, N.Kuperwasser, M.Pontoglio, G.Friedlander, E.Morel, F.Terzi, P.Codogno*, N.Dupont*. Nature Cell Biology. Sous presse *Co-corresponding authors, ¹ cofirst authors

2020 PI3KC2 α -dependent and VPS34-independent generation of PI3P controls primary cilium-mediated autophagy in response to shear stress. Boukhalfa A¹, Nascimbeni AC¹, Ramel D, Dupont N, Hirsch E, Gayral S, Laffargue M*, Codogno P*, Morel E*. Nature Communications 2020 Jan *Co-corresponding authors, ¹ cofirst authors

2016. I Orhon*, N. Dupont*, M. Zaidan, V. Boitez, M. Burtin, A. Schmitt, T. Capiod, A. Viau, I. Beau, E. W. Kuehn, G. Friedlander, F. Terzi, P. Codogno. Primary cilium-induced autophagy controls epithelial cell volume in response to fluid flow. Nature Cell Biology, Jun;18(6):657-67, * cofirst authors

2013. Pampliega O, Orhon I, Patel B, Sridhar S, Díaz-Carretero A, Beau I, Codogno P, Satir BH, Satir P, Cuervo AM. Functional interaction between autophagy and ciliogenesis. Nature. 2013 Oct 10;502(7470):194-200.