



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',
Université de Paris - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<http://www.master2bdc.fr/>

Fiche de Projet de Stage M2, Année 2021-2022

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

Titre du projet : La relation entre l'autophagie induite par un stress mécanique et la protéine Klotho dans les cellules épithéliales rénales

Mots clés : autophagie, stress mécanique, Klotho, cellules épithéliales rénales, cil primaire.

Résumé du Projet de Stage

Ce projet s'inscrit dans la continuité des projets du laboratoire sur le rôle de l'**autophagie** induite par le **cisaillement urinaire (fluid shear stress)** dans la régulation du volume des cellules épithéliales rénales et dans leur adaptation métabolique. L'autophagie, voie de dégradation lysosomale, contribue au maintien de l'homéostasie cellulaire et sa dérégulation est observée dans de nombreuses maladies dont les maladies rénales chroniques. Le projet proposé se focalisera sur l'étude de la relation entre l'**autophagie** et la protéine **Klotho** dans l'intégration des forces de cisaillement par les **cellules tubulaires rénales**. Klotho, protéine hautement exprimée dans le tubule rénal, se présente sous deux formes : une forme transmembranaire et une forme soluble extracellulaire. La forme transmembranaire est un co-récepteur du facteur de croissance fibroblastique (FGF23) qui permet de réguler la réabsorption du phosphate et la production de vitamine D au niveau du tubule proximal. Des expériences *in vitro* et *in vivo* ont permis de mettre en évidence (i) Klotho comme régulateur positif de la voie autophagique (ii) un lien étroit entre l'autophagie et la régulation de l'homéostasie du phosphate. Il est par exemple maintenant bien établi que des modèles animaux de perte ou gain de fonction pour l'autophagie présentent des défauts de phosphaturie et phosphatémie. Dans ce cadre, ce projet de M2 vise à (i) étudier le rôle de Klotho dans la stimulation de la voie autophagique sous stress mécanique et (ii) analyser les conséquences de cette réponse autophagique sur les niveaux d'expression des acteurs clés de la réabsorption tubulaire du phosphate. Pour mener à bien ce projet qui mettra en œuvre des approches biochimiques, de biologie cellulaire et moléculaire, un système expérimental de pompes fluidiques, couramment utilisé au laboratoire, sera mis en place pour induire un flux laminaire constant sur des cellules rénales.

Publications de l'équipe relatives au projet de stage (max 5)

2021. The autophagy protein ATG16L1 cooperates with IFT20 and INPP5E to regulate the turnover of phosphoinositides at the primary cilium A.Boukhalfa, F.Roccio, N.Dupont, P.Codogno*, E.Morel*. Cell Reports. *Co-corresponding authors

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. *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.