Sujet de thèse 2018-2021

Laboratoire STIM, équipe 4CS, Direction Nicolas Bourmeyster (Co-direction Bruno Constantin)

**Régulation des complexes protéiques autour des canaux calciques par les GTPases de la famille Rho**

Nous développons depuis plusieurs années une thématique centrée sur le rôle des canaux calciques dans les Leucémies Bcr-Abl. Ce travail est en continuité avec nos précédentes recherches, dans la mesure où le rôle des canaux ioniques dans la mobilité et l’homéostasie des cellules hématopoïétiques a été l’objet de différentes publications récentes (Revue dans Paredes-Gamero *et al.*, 2012) et le lien entre canaux calciques et GTPases (TRPC1 et RhoA en particulier) apparaît clairement dans la littérature (Mehta *et al.*, 2003 ; Tian *et al.*, 2010). Un consortium de plusieurs laboratoires du Grand-Ouest a été réuni sous l’égide du Cancéropôle Grand-Ouest, et un « Réseau Canaux Ioniques » a été mis en place au sein de ce Cancéropôle. Nous étudions le rôle des influx calciques (Store-Operated Calcium Entries – SOCE et Receptor-Operated Calcium Entries - ROCE) dans le contexte de la prolifération et de la migration des cellules exprimant Bcr-Abl. Dans le prolongement de notre travail antérieur sur les GTPases Rho, nous étudions les liens entre signalisation calcique et RhoGTPases en contexte Bcr-Abl puisque les petites protéines G sont désormais décrites comme pouvant réguler l’activité des canaux calciques.

 La mise en évidence de l’existence de complexes autour des canaux calciques (que ce soit ceux de type Orai, TRPC ou TRPV) est l’objectif premier de ce travail, et les résultats acquis montrent en particulier la présence de l’Ezrine, effecteur des GTPases de la famille Rho au sein de ces complexes. Le sujet de la thèse serait donc de caractériser biochimiquement ces complexes dans un modèle que nous maîtrisons (Bcr-Abl) et sur les objets canaux que nous étudions, par une approche en partie protéomique, puis de déterminer l’organisation particulière de ce type de complexes dans des contextes différents. Les thématiques actuellement développées au laboratoire STIM seront donc intégrées à ce projet, en particulier l’étude de la régulation des invadosomes des cellules de mélanomes par TRPV2 (axe dirigé par Aubin Penna, CR2 CNRS) où les GTPases de la famille Rho jouent un rôle très documenté (pour revue, Spuul *et al.*, 2014). De même, une étude de ces complexes dans le cadre des invadopodes des ostéoclastes dans le contexte de l’ostéoporose est envisagée. L’autre thématique où ces questions pourront être étudiées est l’autorenouvellement des cellules souches neurales, soit normales soit issues de glioblastomes (axe dirigé par Valérie Coronas, PU Neurophysiologie). Ce travail sera évidemment réalisé également sur les cellules CD34+ de patients leucémiques que nous avons à disposition au sein du CRB nouvellement mis en place à Poitiers, ainsi que par l’intermédiaire d’une collaboration en cours avec Tours. En liaison avec cette équipe de Tours (Olivier Hérault, ERL 7001 CNRS) nous étudierons les signatures "canaux calciques" par des analyses par qRT-PCR des cellules leucémiques vs cellules normales CD34+ ainsi que celles des CSM normales et leucémiques. Ce travail pourra être étendu vers les cellules neurales et de mélanome.

Dans chaque contexte, les études biochimiques de la composition des complexes seront prolongées par des études fonctionnelles sur l’activité des canaux, les différentes fonctions étudiées (migration, prolifération, autorenouvellement, invadosomes…) et nous modifierons la composition des complexes par inhibition ou stimulation de l’expression de différents composants pour en étudier les conséquences structurelles et fonctionnelles.

CONTACT :

Nicolas Bourmeyster, Laboratoire STIM, CNRS ERL 7003, Université de Poitiers, Pôle Biologie-Santé, 1, rue Georges Bonnet, 86022 Poitiers Cedex

Nicolas.bourmeyster@univ-poitiers.fr