

Candidature bourse ciblée pour un meeting

Nom : Platteeuw

Prénom : Loïc

Mail : loic.platteeuw@inserm.fr

Adresse du laboratoire de thèse :

2 Avenue Hubert Curien
Centre de recherches en cancérologie de Toulouse, 31100.

Directeur(trice) de thèse :

De thèse: Dr Carine Joffre et Pr Véronique De Mas

CV au format PDF

https://cfatg.org/wp-content/uploads/2023/09/CV_2023-09-20_Loic_Platteeuw.pdf

Résumé des travaux présentés lors du meeting

Mon projet de thèse consiste à étudier le rôle de l'autophagie en tant que régulateur de la signalisation cellulaire dans la mise en place de mécanismes de résistances aux traitements des leucémies aigües myéloïdes (LAM). De nombreuses études ont déjà défini les voies de signalisation et les protéines impliquées dans la régulation de l'autophagie. A contrario, l'impact que l'autophagie ou les protéines de l'autophagie peuvent avoir sur les voies de signalisation reste encore peu étudié.

Nous avons tout d'abord généré plusieurs lignées cellulaires de LAM déficientes en autophagie à l'aide de l'expression d'un shARN inducible ciblant ATG5. Ces lignées possèdent la mutation FLT3-ITD, un récepteur tyrosine kinase mutant oncogénique exprimé chez environ 30% des patients LAM.

Grâce à ce modèle, nous avons confirmé des résultats non publiés précédemment obtenus par mon équipe qui indiquent qu'il y a une diminution de la signalisation STAT5 sans affecter les autres voies de signalisation lorsque l'autophagie est inhibée. Cette signalisation est connue pour être constitutivement activée par FLT3-ITD principalement depuis des compartiments intracellulaires. En effet, ce récepteur tyrosine kinase mutant n'est pas localisé seulement à la membrane plasmique. Nous émettons alors l'hypothèse qu'une partie de ce récepteur soit alors localisé au niveau des autophagosomes. Par conséquent, l'inhibition de la formation des autophagosomes dans les cellules exprimant le shARN ATG5 réduirait sa signalisation induite spécifiquement depuis cette localisation. Ces résultats suggèrent que l'autophagie régule qualitativement la signalisation dépendante du récepteur FLT3-ITD. Pour vérifier cette hypothèse nous sommes notamment en train de mettre au point un co-marquage par immunofluorescence entre FLT3 et LC3B. Nous utiliserons également une technique de proximity ligation assay (PLA) afin de confirmer la « proximité » entre ces deux protéines.

En parallèle nous développons deux approches plus globales, afin d'identifier les voies de signalisation modulées par autophagie et qui participent à la résistance des cellules de LAM à la chimiothérapie (AraC). La première consiste à évaluer l'état de phosphorylation de nombreuses protéines simultanément grâce à la technologie Pamgene®, technique de phosphoarrays qui permet de réaliser un « tyrosine ou sérine/thréonine kinase activity profiling ». La deuxième va nous permettre de déterminer par spectrométrie de masse (LC-MS/MS) comment l'autophagie régule le protéome des cellules de LAM. Pour les deux approches, nous comparerons les cellules compétentes ou non pour l'autophagie en présence ou en absence d'AraC.

De plus pour identifier quels sont les protéines directement dégradées par autophagie ou présentes

à la surface des autophagosomes je suis en train de développer, au sein du laboratoire, une nouvelle méthode de purification des autophagosomes reposant sur le tri par cytométrie en flux des organites à l'aide d'un anticorps anti-LC3B.

Ce projet vise à tester l'existence d'un lien potentiel entre signalisation autophagosomale, leucémogénèse et résistance thérapeutique. De plus, cette étude devrait nous permettre d'identifier de nouveaux acteurs et donc de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles, contrôlant les capacités oncogéniques des LAM dont la demi-vie et/ou l'activité sont régulées par le processus d'autophagie.

Lettre de motivation

Je me permets de vous adresser ma candidature pour l'obtention de la Travel Grant du CFATG, dans le but d'approfondir mes connaissances dans le domaine de l'autophagie, et de contribuer ainsi au développement de mon projet de recherche.

Actuellement doctorant en première année au sein du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT), sous la supervision du Dr Carine Joffre et Pr Véronique De Mas, je souhaite présenter lors de ce congrès mon projet de recherche qui porte sur le rôle de l'autophagie dans la mise en place des mécanismes de résistances thérapeutiques des Leucémies aiguës Myéloïdes à travers son rôle de régulateur de la signalisation cellulaire.

L'opportunité de participer au CFATG serait pour moi un tremplin essentiel afin d'élargir mes horizons scientifiques. En assistant à ce congrès, je souhaite non seulement renforcer mes connaissances théoriques sur l'autophagie, mais également échanger avec des experts de renommée internationale, des chercheurs et des scientifiques engagés dans des projets plus ou moins similaires au mien. Cela me permettrait pour la première fois depuis mon arrivée en doctorat de confronter mes idées en dehors de mon laboratoire d'accueil, de partager mes avancées préliminaires et de potentiellement bénéficier de conseils constructifs pour orienter au mieux mes travaux de recherche.

Outre l'aspect académique, cette expérience me permettra d'établir je l'espère, de nouveaux échanges précieux au sein de la communauté scientifique autophagique, d'acquérir de nouvelles compétences techniques et méthodologiques, et de développer mon réseau professionnel. Je suis convaincu que les connaissances et les échanges que je pourrais avoir lors de ce congrès contribueront à augmenter la qualité de mes travaux en thèse.

Je vous remercie chaleureusement pour l'attention que vous porterez à ma candidature. J'espère sincèrement avoir la chance de contribuer activement à ce congrès et de bénéficier de votre soutien dans la réalisation de mon projet de recherche. Je me tiens à votre disposition pour toute information complémentaire.

Veillez agréer, Madame/Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Présentation orale

Non

Présentation par affiche

Oui