

Candidature bourse de voyage

Nom : Platteeuw

Prénom : Loïc

Mail : loic.platteeuw@inserm.fr

Adresse du laboratoire de thèse :

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

CV au format PDF

<https://cfatg.org/wp-content/uploads/2024/05/CV-Loic-Platteeuw-2eme-annee.pdf>

Page web du congrès

<https://meetings.embo.org/event/24-autophagy>

Programme au format PDF

Résumé des travaux présentés lors du congrès

The role of autophagy-dependent signaling in therapeutic resistance in acute myeloid leukemia

Loïc Platteeuw, Charlotte Ducau, Alexandre Boudet, Jean-Emmanuel Sarry, Laura Poillet, Véronique De Mas, Carine Joffre

This study investigates the role of autophagy as a regulator of cell signaling in the resistance mechanisms to therapies in acute myeloid leukemia (AML). Numerous studies have already defined the signaling pathways and proteins involved in autophagy regulation. However, the impact of autophagy or autophagy-related proteins on signaling pathways remains relatively unexplored. Initially, we generated autophagy-deficient FLT3-ITD AML cell lines (MOLM14, MV411), by targeting ATG5 with an inducible shRNA. FLT3-ITD tyrosine kinase receptor mutation is found in around 30% of AML patients. This model allowed us to show that the inhibition of autophagy reduces the FLT3-ITD-dependent STAT5 signalling without affecting other pathways. These findings indicate that autophagy regulates qualitatively the signaling dependent of the FLT3-ITD receptor. To validate this hypothesis we are currently performing immunofluorescence and Proximity Ligation Assay (PLA) to evaluate the co-localisation of LC3B, and the FLT3 receptor.

In parallel, we developed two broader approaches to identify signalling pathways modulated by autophagy that contribute to AML chemoresistance (AraC). The first one is a phosphoarray study that allows the evaluation of the phosphorylation state of more than 300 proteins simultaneously using the Pamgene® technology that enables “tyrosine or serine/threonine kinase activity profiling”. Our first results show that the inhibition of autophagy in the MOLM14 shATG5 broadly increases protein kinase activity compared autophagy-competent cell line, indicating that autophagy indeed

controls signalling events.

In parallel, we have also initiated a proteomic study (LC-MS/MS) to identify the proteins whose expression is dependent on autophagy by comparing the proteome of autophagy competent cells with the autophagy deficient cells. Ongoing enrichment analysis show that autophagy inhibition decreases the expression of proteins related to cell cycle progression and DNA damage repair while increasing inflammation and immunity signatures.

To further determine which proteins are directly regulated by autophagy we are currently developing a method of autophagosomes purification from AML cells based on cell sorting by flow cytometry. The objective is to identify the autophagosome protein content to directly link pathways discovered by the methods mentioned above to autophagy.

This work aims to investigate the potential relationship between autophagosomal signaling, leukemia development, and resistance to therapies. In addition, this study should help to identify new players and potential therapeutic targets that control the oncogenic capacities of AML, whose half-life and/or activity are regulated by the autophagy process.

Lettre de motivation

Je me permets de vous adresser ma candidature pour l'obtention d'une bourse de voyage, dans le but d'approfondir mes connaissances dans le domaine de l'autophagie, et de contribuer ainsi au développement de mon projet de recherche scientifique mais aussi de mon projet professionnel. Actuellement doctorant en deuxième 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 du congrès « EMBO-autophagy across scales » 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 à ce congrès 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 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. Pouvoir rencontrer des spécialistes de l'autophagie, de laboratoires étrangers m'aiderai à influencer mon choix de carrière post-doctorat.

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.

Simulation financière au format PDF

Présentation orale

Non

Présentation par affiche

Oui

Meeting sur l'autophagie

Oui