

### PROPOSITION SUJET DE THESE

Concours d'attribution des Contrats Doctoraux 2019 – 2022

A renvoyer impérativement **avant le 2 mars 2019** par courriel au format **PDF** à [edsvs-direction@univ-amu.fr](mailto:edsvs-direction@univ-amu.fr)

1. Choix du sous-jury (vous ne pouvez cocher qu'une seule case) :

JURY 1 – Biologie Cellulaire (Développement – Immunologie – Biologie Végétale – Physiologie).

JURY 2 – Microbiologie – Génomique (Bioinformatique – Biochimie Structurale – Biochimie).

JURY 3 – Neurosciences (Neurobiologie cellulaire – Neurosciences Cognitives et Comportementales – Neuroimagerie – Neurosciences Computationnelles).

JURY 4 – Biologie Santé (Oncologie – Cardiovasculaire – Santé Publique – Maladies Infectieuses – Génétique).

Laboratoire		
Nom et N° :	U1251 – Marseille Medical Genetics	
Adresse :	Faculté de médecine Timone – Boulevard Jean Moulin – 13005 Marseille	
Directeur :	Nicolas LEVY	
Website :	<a href="https://www.marseille-medical-genetics.org/fr/">https://www.marseille-medical-genetics.org/fr/</a>	
Nom de l'équipe		
Responsable équipe :	Thierry BRUE	
Nombre d'HDR dans l'équipe	4	
Directeur de Thèse		
Nom :	Brue	Castinetti
Prénom :	Thierry	Frederic
Grade :	PU-PH	PU-PH
Courriel :	Thierry.brue@ap-hm.fr	Frederic.castinetti@ap-hm.fr
Téléphone :	+33491383479	+33491383479
HDR obtenue en :	1994	2010
Nom(s) du(es) doctorant(s) en cours d'encadrement :		
Nom et date de soutenance du précédent doctorant encadré :	CASTINETTI Frederic Octobre 2010	
Publication du Doctorant :	3 Publications référencées	

Résumé du projet de thèse (**420 mots max**) :

Différenciation corticotrope et cellules souches induites pluripotentes

- **Positionnement du projet**

L'hypophyse est l'organe clé du fonctionnement du système endocrinien : la sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes du lobe antéhypophysaire régule la synthèse et la libération de cortisol par les glandes surrénales. Le défaut de développement des cellules corticotropes pendant l'ontogénèse hypophysaire provoque un déficit corticotrope à la naissance avec risque de décès néonatal. Ce déficit corticotrope peut être isolé (par mutations du gène codant pour le facteur de transcription TPIT), associé à d'autres déficits dans le cadre d'un tableau plus complexe (par exemple, dans le cadre de mutations de LHX3, facteur de transcription impliqué dans les étapes précoces du développement hypophysaire), ou à des anomalies immunitaires (mutations de NFKB2 et syndrome DAVID avec déficit immunitaire commun variable). Pour essayer de mieux appréhender le développement hypophysaire et la pathologie, nous avons adapté aux cellules souches induites pluripotentes humaines (hiPSC) un protocole (Ozone, 2016) décrit pour générer des organoïdes hypophysaires à partir de cellules souches embryonnaires. Notre modèle récapitule *in vitro* les étapes du développement hypophysaire.

- **Objectifs**

L'objectif est de mieux appréhender les mécanismes moléculaires à l'origine du déficit corticotrope à partir de notre modèle de hiPSC.

- **Méthodes**

Les 3 axes de cette thèse sont basés sur le même modèle, consistant dans un 1<sup>er</sup> temps à introduire par approche de type CRISPR-Cas9, la mutation du facteur de transcription donné (1<sup>er</sup> axe : variant pathogène de TPIT pour valider notre modèle de déficit corticotrope ; 2<sup>ème</sup> axe, variant probablement pathogène de LHX3 à l'état hétérozygote pour confirmer sa pathogénie, les autres variants rapportés de LHX3 étant à l'état homozygote ; 3<sup>ème</sup> axe : variant pathogène de NFKB2 dans une optique de déterminer le rôle potentiel de NFKB2 dans le développement hypophysaire) au sein d'hiPSC, puis à analyser les différentes étapes de différenciation en cellules corticotropes. En fonction de l'axe, une approche complémentaire de reprogrammation en hiPSC de cellules sanguines du cas index et des parents porteurs sains pourra également être effectuée, ce qui nous permettra d'explorer le rôle éventuel du contexte génétique dans l'expression phénotypique du variant.

- **Résultats attendus**

Ce projet doit permettre de mieux appréhender le développement hypophysaire, le fonctionnement des cellules corticotropes à plusieurs niveaux, et les mécanismes à l'origine du déficit corticotrope. Ces approches sont originales et novatrices, elles se basent également sur un modèle original, le premier modèle d'hiPSC différenciées en cellules hypophysaires.

- **Profil du candidat demandé**

Master 2 avec connaissances en biologie des cellules souches, différenciation cellulaire et ayant un intérêt pour une thématique translationnelle.