

## 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).

<b>Laboratoire</b>	
Nom et N° :	Marseille Medical Genetics, Inserm U1251
Adresse :	Faculté de Médecine la Timone, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille
Directeur :	Nicolas Lévy
Website :	<a href="https://www.marseille-medical-genetics.org/fr/">https://www.marseille-medical-genetics.org/fr/</a>
<b>Nom de l'équipe : aging, prenylation and cancer</b>	
Responsable équipe :	Nicolas Lévy
Nombre d'HDR dans l'équipe	14
<b>Directeur de Thèse</b>	
Nom :	Lévy
Prénom :	Nicolas
Grade :	PU-PH (MD, PhD, HDR)
Courriel :	<a href="mailto:nicolas.levy@univ-amu.fr">nicolas.levy@univ-amu.fr</a>
Téléphone :	0491324905
HDR obtenue le :	2002
Nom(s) du(es) doctorant(s) en cours d'encadrement :	Aucun (post-doctorants seulement)

Nom et date de soutenance du précédent doctorant encadré :	Sahar Elouej; 2017
Publication du Doctorant :	Exome sequencing reveals a de novo POLD1 mutation causing phenotypic variability in mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features, and lipodystrophy syndrome (MDPL). Elouej S, et al., Metabolism 2017;71:213-225.

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

- Positionnement du projet
- Objectifs
- Méthodes
- Résultats attendus
- Profil du candidat demandé

**MECANISMES A L'ORIGINE DU SYNDROME DE DYSPLASIE ACROMANDIBULAIRE PROGEROIDE LIE AUX MUTATIONS DU GENE MTX2.**

Le projet proposé est en continuité avec une découverte récente réalisée dans l'équipe, à savoir l'implication de **mutations récessives du gène *MTX2* dans des syndromes progéroïdes avec dysplasie acromandibulaire**, proches du syndrome Progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS), lié à la mutation du gène *LMNA* (Elouej et al., Nat. Genet., en préparation). Les patients présentent un retard de croissance, des anomalies osseuses, cutanées, rénales et une hypertension majeure associée à des calcifications vasculaires disséminées, conduisant à un décès prématuré.

*MTX2* code pour une protéine de la membrane mitochondriale externe et son absence dans les fibroblastes des patients induit la disparition d'une protéine partenaire, *MTX1*, la désorganisation du réseau mitochondrial, le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire et une résistance majeure des cellules à l'induction de l'apoptose, probablement compensée par l'augmentation observée de la sénescence et l'autophagie. D'autre part, au fil des passages cellulaires, des anomalies morphologiques nucléaires majeures deviennent évidentes, comme chez les patients HGPS.

Le projet du doctorant sera donc axé sur les **objectifs** suivants :

- Déterminer les liens entre la dysfonction mitochondriale et les anomalies nucléaires secondaires observées (liens cytosquelette/nucléosquelette, complexe LINC)
- Etudier les mécanismes conduisant à la résistance à l'apoptose dans les cellules déficientes en *MTX2* et *MTX1*,
- Etudier les mécanismes conduisant à la calcification vasculaire excessive, incluant les éventuelles anomalies de la réparation de l'ADN et l'inflammation
- Tester des approches thérapeutiques *in vitro* permettant de réverser ces phénotypes pathologiques

Le **modèle préclinique** sera *in vitro* : lignées de fibroblastes de patients

Les **méthodes** utilisées relèveront de la biologie cellulaire, de la génétique moléculaire et de la bioinformatique : western blot, co-immunoprécipitation, immunofluorescence indirecte, FACS, RNA-seq et interprétation de ses données.

**Ces recherches pourront conduire** à la fois à une meilleure compréhension de cette maladie très rare et à l'identification d'éventuelles pistes thérapeutiques pour les patients (repositionnement de molécules avec AMM notamment pour un transfert plus rapide en clinique) mais aussi de façon plus générale des liens fonctionnels existant entre mitochondries et noyaux et des processus qui régissent les mécanismes d'apoptose/de résistance à l'apoptose. Ce dernier chapitre en particulier peut avoir un impact beaucoup plus large, en sachant qu'une réponse apoptotique altérée est impliquée dans le cancer et des pathologies neurodégénératives ou inflammatoires fréquentes. La valorisation de toute découverte sera recherchée.

Le **candidat** doit avoir des bases théoriques solides en génétique moléculaire et en biologie cellulaire, avec des notions de bioinformatique relatives au séquençage à haut débit (production, outils de traitement/interprétation des données); des compétences dans la manipulation à la paillasse pour ces disciplines sont souhaitables.