

MASTER 2 BIOLOGIE DE LA PEAU ANNEE 2019-20 (STAGE DU 6 JANVIER AU 19 JUIN 2020)

Titre du sujet de stage : Modélisation pathologique de l'Epidermolyse bulleuse simple en utilisant des cellules souches induites à la pluripotence, portant des mutations sur le gène KRT14.

Nom, adresse de l'unité ou de l'entreprise d'accueil / Nom du responsable de l'unité ou de l'entreprise :

Institut des cellules Souches pour le Traitement et l'Etude des Maladies Monogéniques-IStem – Inserm U861

28 rue Henri Auguste Desbruères

91100 Corbeil Essonnes

Responsable de l'unité : Dr Cécile Martinat

Nom, adresse de l'équipe ou service d'accueil/ Nom, tel, adresse e-mail du responsable d'équipe ou de service à contacter :

Equipe Génodermatoses

Responsable d'équipe : Pr Christine Baldeschi

Mail : cbaldeschi@istem.fr

Tel : 0169908536

Nom, qualité et coordonnées du tuteur de stage :

Pr Christine Baldeschi

Mail : cbaldeschi@istem.fr

Tel : 0169908536

Sujet de stage (une dizaine de ligne) :

L'Epidermolyse bulleuse simple est une pathologie héréditaire, rare. Elle se caractérise par la formation de bulles au niveau de la peau et par des érosions cutanées, dû à la séparation entre l'épiderme et le derme. Cette pathologie est principalement dû à des mutations sur les gènes de la kératine 5 (KRT5) ou de la kératine 14 (KRT14). A l'heure actuelle, la plupart des modèles humains existants proviennent de cellules de patients immortalisées, limitant l'étude de certains phénotypes. De par leur capacité de s'auto-renouveler et leur pluripotence, les cellules souches induites à la pluripotence représentent une source illimitée de cellules, et principalement de cellules de la peau. Afin de mieux comprendre les mécanismes cellulaire et moléculaire associé à l'EBS et d'identifier des cibles thérapeutiques, un modèle de kératinocytes dérivés d'iPSC et porteurs de mutations causales de l'EBS, a été développé. Actuellement, les cellules portant des mutations sur le gène KRT5 ont permis d'identifier des phénotypes pathologiques tels qu'un défaut de prolifération, un défaut de voie de signalisation ainsi qu'un défaut au niveau des protéines de l'hémidesmosomes.

L'objectif de ce stage sera de s'appuyer sur l'expertise de l'équipe afin d'obtenir des kératinocytes dérivés d'iPSC porteurs de mutations sur le gène KRT14 et de caractériser les phénotypes associés à cette mutation.

Technologies utilisées : Culture cellulaire de cellules souches et de kératinocytes, différenciation cellulaire, Western Blot, microscopie, RT-qPCR, cytométrie en flux.

Mots clés :

Epidermolyse Bulleuse Simple
Cellules souches induites à la pluripotence
Modélisation pathologique
Kératine 5 et kératine 14

Publications d'intérêt si possible (5 maxi) :

Generation of keratinocytes from normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa-induced pluripotent stem cells. *Itoh M, Kiuru M, Cairo MS, Christiano AM.* Proc Natl Acad Sci U S A. 24 mai 2011;108(21):8797-802.

Chemical chaperones protect epidermolysis bullosa simplex keratinocytes from heat stress-induced keratin aggregation: involvement of heat shock proteins and MAP kinases. *Chamcheu JC, Navsaria H, Pihl-Lundin I, Liovic M, Vahlquist A, Törmä H.* J Invest Dermatol. août 2011;131(8):1684-91.

Human embryonic stem-cell derivatives for full reconstruction of the pluristratified epidermis: a preclinical study. *Guenou H, Nissan X, Larcher F, Feteira J, Lemaitre G, Saidani M, et al.* Lancet Lond Engl. 21 nov 2009;374(9703):1745-53.

Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors *Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al..* Cell. 30 nov 2007;131(5):861-72.

Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients. *Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GHL, Jonkman MF.* Br J Dermatol. 1 mars 2011;164(3):637-44.