

MASTER 2 BMC
UCBL1
ANNEE 2021-2022

Titre du sujet de stage :

Régulation de l'Autophagie et Infections

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

CIRI, Centre International de recherche en infectiologie

INSERM U1111, 21 Avenue Tony Garnier, Lyon

Directeur : Dr François-Loïc Cosset

Nom, adresse de l'Equipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe :

Equipe : Autophagie Infection Immunité (A2i)

CIRI Inserm U1111, 21 Avenue Tony Garnier, Lyon

Responsable : Pr. Mathias Faure, mathias.faure@inserm.fr

Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage :

Pr Mathias Faure, mathias.faure@inserm.fr

CIRI Inserm U1111, 21 Avenue Tony Garnier, Lyon

Sujet de stage :

Notre équipe étudie le rôle de la macroautophagie, appelée communément autophagie, dans le contexte d'infections. L'autophagie est une voie essentielle du catabolisme lysosomal: Christian de Duve, qui a découvert le rôle des lysosomes dans l'autophagie et inventé le mot «autophagie», et Yoshinori Ohsumi, qui a identifié le premier gène « autophagique », ont tous deux été récompensés par un prix Nobel, respectivement en 1974 et 2016, ce qui souligne l'importance de ce processus cellulaire en médecine et en physiologie.

L'autophagie permet la séquestration de grandes portions du cytoplasme dans des vésicules à double membrane appelées autophagosomes. Suite à la fusion des autophagosomes avec les lysosomes, le contenu cytoplasmique est dégradé au sein des autolysosomes. Indispensable pour le maintien de l'homéostasie cellulaire, l'autophagie est aussi un mécanisme de défense autonome qui permet à chaque cellule de lutter contre les pathogènes intracellulaires (virus, bactéries ou parasites), en les ciblant vers une dégradation lysosomale. Cependant, de nombreux pathogènes ont développé des stratégies moléculaires afin d'échapper ou de détourner l'autophagie pour faciliter leur réplication.

Les récepteurs autophagiques sont des protéines cytosoliques dont la fonction est de reconnaître les pathogènes et de les conduire vers l'autophagie. Cependant, au-delà de leur fonction dans le ciblage autophagique, notre équipe a rapporté un rôle inattendu pour plusieurs récepteurs de l'autophagie (NDP52, OPTN, T6BP), qui est la régulation de la maturation des autophagosomes contenant des bactéries, c'est-à-dire la fusion de l'autophagosome avec un lysosome. Ainsi, au cours de l'autophagie antimicrobienne, ces récepteurs de l'autophagie jouent une double fonction, en ciblant les pathogènes vers des

autophagosomes en croissance puis en facilitant la dégradation des bactéries séquestrées au sein de l'autophagosome fermé.

Dans ce contexte, le projet vise à identifier le mécanisme régulant la fonction des récepteurs autophagiques dans la maturation des autophagosomes, ce qui permettra de mieux comprendre les mécanismes moléculaires fins de l'autophagie, et d'étudier leur interfaces avec des agents infectieux

Publications du labo (sélection) :

Moroso M, Verlhac P, Ferraris O, Rozières A, Carbonnelle C, Mély S, Endtz HP, Peyrefitte CN, Paranhos-Baccalà G, Viret C, Faure M. (2020). Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication imposes hyper-lipidation of MAP1LC3 in epithelial cells. *Autophagy*. Oct;16(10):1858-1870

Viret C, Faure M.(2019). Regulation of Syntaxin 17 during Autophagosome Maturation. *Trends Cell Biol*.Jan;29(1):1-3 Spotlight.

Viret C, Rozières A, Faure M(2018). Autophagy during Early Virus-Host Cell Interactions. *J Mol Biol*. 2018 Jun;430(12):1696-1713.

Petkova DS, Verlhac P, Rozières A, Baguet J, Claviere M, Kretz-Remy C, Mahieux R, Viret C, Faure M(2017). Distinct Contributions of Autophagy Receptors in Measles Virus Replication. *Viruses*. May; 9(5).

Verlhac P, Grégoire IP, Azocar O, Petkova DS, Baguet J, Viret C and M. Faure(2015). Regulation of Autophagosome Maturation by NDP52 is Required for Selective Pathogen Degradation by Autophagy. *Cell Host & Microbe*. Apr; V17(4):515-25.

Faure M(2014).The p value of HPIV3-mediated autophagy inhibition.*Cell Host Microbe*. May;15(5):519-21 Preview.

Richetta C, Grégoire IP, Verlhac P, Azocar O, Baguet J, Flacher M, Tangy F, Rabourdin-Combe C, FaureM(2013). Sustained autophagy contributes to measles virus infectivity. *PLoS Pathog*. 2013;9(9):e1003599.

Grégoire IP, Richetta C, Meyniel-Schicklin L, Borel S, Pradezynski F, Diaz O, Deloire A, Azocar O, Baguet J, Le Breton M, Mangeot PE, Navratil V, Joubert PE, Flacher M, Vidalain PO, André P, Lotteau V, Biard-Piechaczyk M, Rabourdin-Combe C, Faure M(2011).IRGM is a common target of RNA viruses that subvert the autophagy network. *PLoS Pathog*. Dec;7(12):e1002422. doi: 10.1371/journal.ppat.1002422. Epub 2011 Dec 8

Joubert PE, Meiffren G, Grégoire IP, Pontini G, Richetta C, Flacher M, Azocar O, Vidalain PO, Vidal M, Lotteau V, Codogno P, Rabourdin-Combe C, Faure M(2009). Autophagy induction by the pathogen receptor CD46. *Cell Host Microbe*. Oct 22;6(4):354-66.