

MASTER 2 BMC
PARCOURS GENOPATH
ANNÉE 2024-2025

Titre : Caractérisation de l'impact de la perte fonctionnelle de GCN2 dans la réponse au stress ribosomique et répercussions sur le développement de la fibrose

Nom, adresse de l'unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité :
LBTI, 7 Passage du Vercors, 69007 Lyon. / Dr. Sigaudou-Roussel

Nom, adresse de l'équipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe :
Equipe Protéines Matricellulaires et Dérégulations Pathologiques, LBTI, 7 Passage du Vercors, 69007 Lyon. / Dr. Ulrich Valcourt

Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage :
Cedric Chaveroux
Tel : 04-72-72-26-53
cedric.chaveroux@cnr.fr

Sujet de stage :

La fibrose tissulaire résulte de l'exposition des cellules épithéliales à de nombreux types de stress associée à une altération de leurs processus d'adaptation conduisant à l'apoptose. Dans ce contexte, des études ont identifié des modifications génétiques et post-traductionnelles réduisant l'activité d'une kinase de stress : GCN2 dans diverses pathologies rares associées à la fibrose pulmonaire. Cette affection est caractérisée par une réparation inadéquate du tissu alvéolaire. La déficience en GCN2 exacerbe la fibrose dans des modèles murins exposés à des agents fibrosants. Cependant, il semble que la signalisation canonique activée par GCN2 ne participe pas directement à la pathogenèse, suggérant l'existence d'un mécanisme encore inconnu, essentiel pour la régénération effective du tissu. Nos recherches ont permis de découvrir que GCN2 joue un rôle primordial dans la survie des cellules soumises à un stress ribosomique, communément induit par les agents fibrosants, via un mécanisme encore inexploré. Nous avons établi que bloquer cette fonction non canonique de GCN2 prédispose la cellule à l'apoptose à ce même stress. Ces résultats dévoilent des facettes inédites de GCN2, cruciales pour la détermination du destin cellulaire face au stress.

Objectif du projet : L'objectif principal est de déterminer les mécanismes par lesquels la perte de GCN2 influence le destin des cellules épithéliales sous stress nucléolaire, en mettant un accent particulier sur les implications de ce phénomène dans le développement et la progression de la fibrose.

Modèle et techniques utilisées :

La personne recrutée utilisera des modèles cellulaires pulmonaires cultivées en 2D et 3D invalidés ou non pour les gènes d'intérêt. Les approches mécanistiques seront réalisées à partir de techniques classiques de biochimie et biologie moléculaire (Western blotting, Immunofluorescence, RT-qPCR). La caractérisation des surnageants cellulaires sera réalisée par FACS. Enfin l'étudiant sera impliqué sur la mise en place de la technique de caractérisation du translatome dans les modèles étudiés.

Publications d'intérêt :

-Piecyk, M., Ferraro-Peyret, C., Laville D., Perros, F., Chaveroux, C., 2024 Novel insights into the GCN2 pathway and its targeting. Therapeutic value in cancer and lessons from lung fibrosis development. FEBS J. 2024 Jun 16. [https://doi: 10.1111/febs.17203](https://doi.org/10.1111/febs.17203)

-Laval, P.-A., Piecyk, M., Guen, P.L., Ilie, M.-D., Marion, A., Fauvre, J., Coste, I., Renno, T., Aznar, N., Hadji, C., Migdal, C., Duret, C., Bertolino, P., Ferraro-Peyret, C., Nicolas, A., Chaveroux, C., 2024. Soft extracellular matrix drives endoplasmic reticulum stress-dependent S quiescence underlying molecular traits of pulmonary basal cells. Acta Biomater S1742-7061(24)00272-1. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.05.033>

-Piecyk, M., Triki, M., Laval, P., Duret, C., Fauvre, J., Cussonneau, L., Machon, C., Guitton, J., Rama, N., Gibert, B., Ichim, G., Catez, F., Bourdelais, F., Durand, S., Diaz, J., Coste, I., Renno, T., Manié, S.N., Aznar, N., Ansieau, S., Ferraro-Peyret, C., Chaveroux, C., 2023. The stress sensor GCN2 differentially controls ribosome biogenesis in colon cancer according to the nutritional context. Molecular Oncology 1878-0261.13491. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13491>