



Titre de thèse : *Etude de la néphrotoxicité du tacrolimus par protéomique différentielle*

Financement : MESR

Nom de l'équipe et du directeur : Inserm UMR-S850 – Pharmacologie des Immunosuppresseurs et de la Transplantation – Pr Pierre MARQUET

Encadrante : Marie ESSIG

Contact : marie.essig@inserm.fr

Description du sujet de thèse :

Le tacrolimus et la cyclosporine sont deux immunosuppresseurs de la famille des inhibiteurs de la calcineurine (CNI) utilisés afin d'éviter le rejet de greffe après une transplantation d'organe. Même s'ils présentent une néphrotoxicité au long cours, ils restent actuellement les piliers des traitements immunosuppresseurs de par leur forte activité immunosuppressive. Ces effets délétères sont très bien décrits sur un plan histologique, mais encore peu élucidés au niveau mécanistique intracellulaire. Les enjeux de la recherche actuelle sont donc de réduire leur toxicité tout en conservant leur efficacité. Ce projet de thèse a pour but d'élucider les mécanismes de la néphrotoxicité du Tacrolimus, qui est aujourd'hui l'immunosuppresseur le plus prescrit en transplantation d'organe solide.

Dans la cellule, les CNI sont pris en charge par des protéines de la famille des immunophilines : FKBP12 pour le tacrolimus et cyclophilines pour la cyclosporine. Ces protéines ont une activité enzymatique peptidyl-prolyl isomérase impliquée dans le repliement des protéines et inhibée par les CNI. D'autres voies intracellulaires que celle de la calcineurine sont donc potentiellement modifiées par les CNI, mais elles sont très mal connues à ce jour.

Pour analyser l'ensemble du spectre des modifications des voies de signalisation intracellulaire induites par les CNI, l'équipe a développé une approche sans hypothèse *a priori* par protéomique différentielle iTRAQ. Cette approche a permis d'élucider une partie des voies de signalisation intracellulaire modifiées par la cyclosporine. Les premiers résultats obtenus pour le tacrolimus montrent la grande diversité des voies de signalisation intracellulaire modifiées.

Le travail de thèse proposé ici a pour but de confirmer par cette technique iTRAQ le spectre des modifications des voies de signalisations intracellulaire induites par le tacrolimus, de les valider par techniques classiques de biologie moléculaire, et de construire des schémas intégrés d'action du tacrolimus sur les cellules rénales tubulaires proximales à l'aide des outils de bioinformatique, l'objectif final est la conception de nouveaux immunosuppresseurs possédant le même pouvoir immunosuppresseur mais dénué d'effet néphrotoxique.

Ce travail sera effectué sur des lignées de cellules tubulaires proximales, et des animaux (souris) exposés au tacrolimus. L'analyse du protéome urinaire de patient transplantés rénaux traités

par tacrolimus sera disponible en parallèle pour rechercher des biomarqueurs de cette toxicité rénale, utilisables en clinique.

Les techniques de culture cellulaire, de biologie moléculaire et de protéomique différentielle sont déjà disponibles dans le laboratoire. L'analyse bioinformatique devra être particulièrement développée.

Ce projet de thèse devrait donner lieu à plusieurs publications dans des revues internationales de haut niveau. Les 6 derniers mois de thèse seront consacrés à la finalisation des articles, aux éventuelles expériences complémentaires demandées par des reviewers et à la rédaction du manuscrit de thèse.

Conditions restrictives sur les candidatures : Néant

Expérience souhaitée/profil : Bonne connaissance en biologies cellulaire et moléculaire et en bioinformatique.