**Proposition de sujet de thèse**

**Campagne 2017 d’attribution des contrats doctoraux attribués à EDCSV**

**Directeur de thèse** (Supervisor), HDR rattaché à EDCSV:

 *Frachet Philippe HDR 2006*

**Co-Directeur de thèse** (éventuel), titulaire HDR :

 *Bourgeois Dominique*

**Ou Co-encadrant** (si non HDR) :

 *Nom, Prénom, coordonnées*

*En cas de co-direction ou co-encadrement,* ***les taux d’encadrement seront de 50% chacun****.*

**Unité de Recherche**/Laboratory :

 IBS, *Winfried WEISSENHORN*

**Equipe de recherche**/Research team :

 IRPAS, responsable :*Thielens Nicole*

 *Pixel, responsable : Bourgeois Dominique ( pour co directeur)*

**Titre du projet de thèse** (en français): Caractérisation de l’organisation moléculaire de l’efferosynapse par microscopie super résolution

**Titre du projet de thèse** (en anglais):

Nanoscale molecular organization of the efferosynapse

**Résumé** (en anglais): Précisez le contexte, les objectifs, les méthodes (500 mots maximum)

Efferocytosis is the process of removal or clearance of apoptotic cells by professional and non-professional phagocytes. The process is continuously going on in human body, in all animals and multicellular organisms, and is crucial for development, tissue homeostasis and resolution of inflammation.

We have previously investigated molecules and receptors such as the serum protein C1q and its partners: calreticulin, phosphatidylserine, scavenger receptors … now well known to significantly contribute to efferocytosis and to localize at the phagocytic synapse between the phagocyte and altered self-cells (also called efferosynapse).

Building on solid results obtained by confocal microscopy for calreticulin and C1q localizations, our plan will be to reach the nanoscale, thanks to Pixel group’s knowledge and expertise on super-resolution fluorescence microscopy.

We propose to employ **single-molecule localization microscopy** to analyze the molecular puzzle at the efferosynapse. Indeed, such high-resolution fluorescence imaging is now known to be a well suited method to reveal the nano-organizations and molecular interplay inside specialized membrane areas.

This project is one of the essential studies to increase the understanding of the phagocytosis process and to decipher the role of C1q in the control of immune tolerance.

This project is supported by ANR C1q-effero (2016-2020).

L’efferocytose (clairance des cellules apoptotiques) est un processus fondamental fascinant à la base du maintien de l’intégrité tissulaire et par conséquent aussi à l’origine de multiples pathologies inflammatoires chroniques. Les travaux du groupe ces dernières années, ont abouti à caractériser un certain nombre de molécules et récepteurs membranaires (dont le C1q et ses partenaires : la calréticuline, la phosphatidylsérine, des scavenger récepteurs..) qui prennent place à l’interface entre le macrophage (phagocytes professionnels) et sa cible. Ces molécules sont directement impliquées dans la clairance des cellules en apoptose et dans lapolarisation des macrophages dont dépend l’efficacité de la réponse immune. Les connaissances acquises, les savoir-faire développés par le groupe (détection des molécules in cellulo, production et marquage desprotéines recombinantes) ainsi que l’expérience acquise en super résolution par l’équipe PIXEL de l'IBS nouspermettent aujourd’hui de développer une approche par microscopie super résolutive afin de décrypterl’organisation multi moléculaire de l’effero synapse dans un contexte cellulaire. C’est l’une des étapes cruciales qui permettront d’améliorer la compréhension de cette action essentielle dumacrophage, de décrypter la fonction tolérogénique du C1q et d’évaluer les possibilités de manipuler ce processus à des fins thérapeutiques, en particulier anti inflammatoire.

 **Mots-clés** (5 maximum) : en anglais et en français

Clearance of apoptotic cells, autoimmune diseases, molecular interactions, super resolution microscopy, C1q

Elimination des cellules apoptotiques, maladies auto immunes, interactions moléculaires, micoscopie super résolutive, C1q

**Sujet éligible à une allocation de la Fondation pour la recherche médicale (FRM) :**

Oui **X**Non **□**

**Profil du candidat souhaité :**

**Biophysique et biologie cellulaire/immunologie**

**Trois publications récentes du Directeur de thèse** (et du co-directeur, s’il y a lieu) :

Directeur

Investigations on the C1q-calreticulin-phosphatidylserine interactions yield new insights into apoptotic cell recognition. Païdassi H, Tacnet-Delorme P, Verneret M, Gaboriaud C, Houen G, Duus K, Ling WL, Arlaud GJ, Frachet P\*. J Mol Biol. 2011; 408(2):277-90.

Relative Contribution of C1q and Apoptotic Cell-Surface Calreticulin to Macrophage Phagocytosis. Verneret M, Tacnet-Delorme P, Osman R, Awad R, Grichine A, Kleman JP, Frachet P\*. J Innate Immun. 2014; 6(4):426-34.

Role of C1q in Efferocytosis and Self-Tolerance — Links With Autoimmunity Philippe Frachet, Pascale Tacnet-Delorme, Christine Gaboriaud and Nicole M. Thielens (2015)., Autoimmunity - Pathogenesis, Clinical Aspects and Therapy of Specific Autoimmune Diseases, Dr. Katerina Chatzidionysiou (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/60519. Available from: http://www.intechopen.com/books/autoimmunity-pathogenesis-clinical-aspects-and-therapy-of-specific-autoimmune-diseases/role-of-c1q-in-efferocytosis-and-self-tolerance-links-with-autoimmunity

Co directeur:

 “Arginine 66 controls dark-state formation in green-to-red photoconvertible fluorescent proteins”; J. Am. Chem. Soc., (2016) 138 (2), 558–565 DOI: 10.1021/jacs.5b09923. R. Berardozzi, V. Adam, A. Martins and D. Bourgeois

 “Remodeling of the Z-ring nanostructure during the Streptococcus pneumoniae cell cycle revealed by photoactivated localization microscopy” mBio, (2015) 6(4):e01108-15. doi:10.1128/mBio.01108-15. Jacq M, Adam V, Bourgeois D, Moriscot C, Di Guilmi A-M, Vernet T, Morlot C

“Phototransformable fluorescent proteins: Future challenges”. Curr. Opin. Chem. Biol., (2014), 92-102. V. Adam, R. Berardozzi, M. Byrdin and D. Bourgeois

**Docteurs encadrés par le Directeur de thèse** (et du co-directeur s’il y a lieu) **ayant soutenu leur thèse** (dans les 5 dernières années). Indiquer la date de soutenance, la durée de la thèse (en mois), les publications relatives au sujet de thèse et leur situation actuelle :

**Osman RIM soutenance nov 2015, congé maternité, recherche postdoc**

**Verneret Mélanie soutenance sept 2012, CDI Novartis**

**Thèses en cours encadrées par le Directeur de** **thèse** (et du co-directeur s’il y a lieu, dupliquer le tableau)

Pour le directeur : Pas de thèse en cours

Pour le co directeur Dominique Bourgeois :

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Nom, Prénom du doctorant | Date de début de thèse | Type de financement | Indiquer, le cas échéant, s’il s’agit d’une co-direction, d’une co-tutelle,… |
| Daniel Thédie | 15/10/2016 | IRTELIS |  |
| Kevin Floch | 01/10/2015 | IRTELIS | co-direction |

**Nombre de chercheurs et enseignant-chercheurs titulaires d’une HDR dans l’équipe ( IRPAS)** : 6

**Nombre total de thèses en cours dans l’équipe : 0**