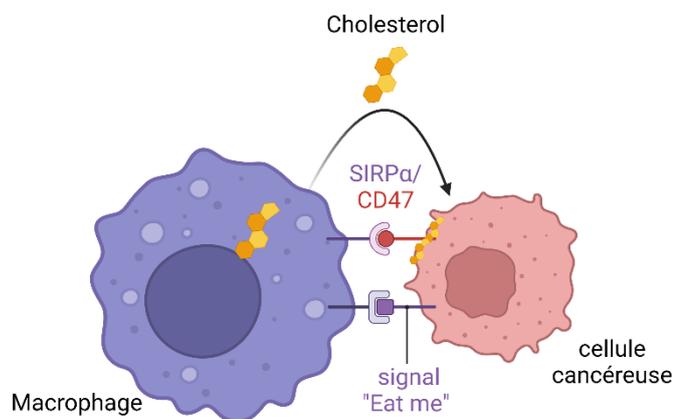


## Proposition de thèse

### Etude du rôle du métabolisme du cholestérol des macrophages dans la formation de la synapse phagocytaire dépendante de la voie CD47/SIRP- $\alpha$ en contexte tumoral

**Projet :** L'interaction entre un macrophage et une cellule cancéreuse peut amener à la destruction de la cellule cancéreuse et représente donc un mécanisme de défense immunitaire dans un contexte cancéreux. Cependant l'expression de CD47 (signal "don't eat-me") à la surface des cellules cancéreuses peut être reconnue par un récepteur SIRP $\alpha$  à la membrane du macrophage et inhiber la phagocytose de celles-ci. Ce mécanisme de base de la tolérance immunitaire permet d'éviter une destruction par phagocytose des tissus sains mais par ce fait est exploitée par les clones tumoraux exprimant des niveaux importants de CD47. Le ciblage spécifique de la voie SIRP $\alpha$ /CD47 est une approche prometteuse actuellement développée en



#### Role du cholestérol dans la reconnaissance du CD47 par le SIRP $\alpha$

clinique mais se heurte à des résistances dont les causes restent peu comprises. Nous savons grâce à nos travaux (Equipe Ph. Frachet) réalisés par microscopie de super résolution que l'organisation et la distribution de CD47 à la membrane est modulée par la teneur en cholestérol celle-ci. Le métabolisme du cholestérol et son efflux par les macrophages est une source majeure dans l'environnement tumoral et représente une cible potentielle de la communication pathologique entre cellules cancéreuses et macrophages. Nous avons récemment démontré la possibilité de cibler le métabolisme du cholestérol dans les macrophages en ciblant une voie de communication entre les cellules cancéreuses et les macrophages (Equipe A. Millet). Notre hypothèse est que l'incorporation de cholestérol dans les membranes des cellules cancéreuses, en provenance des macrophages, contribue à modifier l'organisation moléculaire du CD47, rendant inefficace le ciblage de l'interaction CD47-SIRP $\alpha$ .

Notre objectif sera de caractériser l'organisation des complexes moléculaires à l'interface d'un macrophage et d'une cellule cancéreuse dans les conditions de l'environnement tumoral. La microscopie de super résolution (STORM ou PALM) sur cellules fixées et le suivi de particule unique (SPT) sur cellule vivantes est la technique à même de résoudre la localisation et l'organisation de complexes moléculaires dont la taille (30 nm d'épaisseur sur 100 à 300 nm de longueur maximum) va au-delà des limites de l'imagerie classique.

Le projet du doctorant, consistera à développer un modèle cellulaire de phagocytose tumorale, adapté à la microscopie de super résolution 3 D et à réaliser l'imagerie STORM (utilisant des fluorophores organiques) et/ou PALM (utilisant des protéines fluorescentes). Les 2 équipes mettront au service du projet leur savoir-faire et compétences permettant le développement d'un modèle de phagocytose représentatif du tissu cancéreux, la réalisation de modèles de macrophages génétiquement modifiés (CRISPR-Cas 9) et la microscopie de super résolution

**Lieu de la thèse** : Institut de Biologie Structurale (IBS) & Institut pour l'avancée des Biosciences (IAB) à Grenoble

**Profil recherché du candidat(e)** : Niveau Master 2 avec formation initiale en immunologie ou biologie cellulaire, des connaissances en biologie moléculaire et microscopie seront appréciées.

**Financement de 3 ans acquis** : Thèse financée par le programme IRGA 2023 de l'Université de Grenoble Alpes

**Encadrement de la thèse** : Co-encadrement par Philippe Frchet (IBS) & Arnaud Millet (IAB)

**Références:**

1. *Nanoscale imaging of CD47 informs how plasma membrane modifications shape apoptotic cell recognition.* Samy Dufour, Pascale Tacnet-Delorme, Jean-Philippe Kleman, Oleksandr Glushonkov, Nicole Thielens, Dominique Bourgeois & **Philippe Frchet** *Commun Biol.* 2023 Feb 22;6(1):207. doi: 10.1038/s42003-023-04558-y.
2. *Hypoxia Drives Dihydropyrimidine Dehydrogenase Expression in Macrophages and Confers Chemoresistance in Colorectal Cancer.* Marie Malier, Khaldoun Gharzeddine, Marie-Hélène Laverriere, Sabrina Marsili, Fabienne Thomas, Thomas Decaens, Gael Roth, **Arnaud Millet**. *Cancer Res.* 2021 Dec 1;81(23):5963-5976. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1572.

**Merci d'envoyer CV, lettre de motivation et relevé des notes à:** [philippe.frchet@ibs.fr](mailto:philippe.frchet@ibs.fr) & [arnaud.millet@inserm.fr](mailto:arnaud.millet@inserm.fr)