

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité : INSERM U1151

Téléphone : 0632831839

Mail : mario.pende@inserm.fr

Site internet : <https://www.institut-necker-enfants-malades.fr/index.php?menu=team&rubric=teamb&idfac=pende>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Mario Pende

Intitulé de l'équipe d'accueil : Cell growth control by nutrients

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Mario PENDE

Résumé du thème de recherche de l'équipe (une dizaine de lignes maximum)

In metazoans, nutrient and growth factor availability control cell number, size and metabolic homeostasis. In the lab, we investigate the specific programs underlying these responses, and their coordination by signal transduction mechanisms. We apply this knowledge to understand the links between nutrition, insulin resistance, aging, cancer and overgrowth syndromes.

Titre du projet de stage : Inhibition of the potassium channel TREK1 by S6 kinases and cholesterol: a mechanism for aberrant neuronal excitability in mTORopathies

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage: Mario PENDE, 0632831839, mario.pende@inserm.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

The mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) kinase is a master regulator of cell growth present in every eukaryotic cell, from unicellular organisms to humans. Genetic diseases, such as Tuberous Sclerosis Complex (TSC), leading to the up-regulation of mTOR activity predispose to altered cortical development, now classified as mTORopathies, which are associated with epilepsy as well as intellectual disability and autism. However, why aberrant mTOR activity alters neuronal excitability remains unknown. Our preliminary data identified one mTOR substrate, S6 kinases 1 (S6K1), as an essential factor for cortical malformations and seizures in a mouse model of TSC. By phospho-proteomics and electrophysiological studies, we observed that S6K1 phosphorylates and inhibits the K⁺ channel TREK-1. Since TREK-1 influences neuronal excitability, we hypothesized that its down-regulation by S6K1-mediated phosphorylation may contribute to epileptic seizures in Tuberous Sclerosis. This model will be tested by original pharmacological, nutritional, biophysical and genetic approaches. Our project combines expertise in mTOR signaling and animal models of genetic diseases, allowing to explore the contribution of TREK-1 as a novel putative therapeutic target in epilepsy associated with mTORopathies.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire : Neuronal cell biology, signal transduction, histology, metabolomics, phospho-proteomics

Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :

- Tighanimine K., Leva Ferreira Freitas J.A.N., Nemazany I., Bankolé A., Benarroch- Popivker D., Brodesser S., Doré G., Robinson L., Benit P., Ladraa S., Bou Saada Y., Friguet B., Bertolino P., Bernard D., Canaud G., Rustin P., Gilson E., Bischof O., Fumagalli S., Pende M. (2024). A homeostatic switch

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

causing glycerol-3-phosphate and phosphoethanolamine accumulation triggers senescence by rewiring lipid metabolism.

Nature Metabolism, **6**, 323–342, doi.org/10.1038/s42255-023-00972-y

- Ebner M., Puchkov D., López-Ortega O., Muthukottiappan P., Su Y., Schmied C., Zillmann S., Nikonenko I., Koddebusch J., Dornan G.L., Lucht M.T., Koka V., Jang W., Koch P.A., Wallroth A., Lehmann M., Brügger B., Pende M., Winter D., Haucke V. (2023). Nutrient-regulated control of lysosome function by signaling lipid conversion *Cell*, 2023 Oct 18:S0092-8674(23)01081-4. doi: 10.1016/j.cell.2023.09.027.
- Bonucci M., Kuperwasser N., Barbe S., Koka V., de Villeneuve D., Zhang C., Srivastava N., Jia X., Stokes M.P., Bienaimé F., Verkarre V., Lopez J.B., Jaulin F., Pontoglio M., Terzi F., Delaval B., Piel M., Pende M. (2020). S6K1-dependent polycystic kidney in Tuberous Sclerosis disconnects the controls of cell division rate and orientation by mTOR. *Nat. Comm.*, 11(1):3200. doi: 10.1038/s41467-020-16978-z.
- Rashid T., Nemazany I., Paolini C., Tatsuta T., Crespin P., de Villeneuve D., Brodesser S., Benit P., Rustin P., Baraibar M.A., Agbulut O., Olivier A., Protasi F., Langer T., Chrast R., de Lonlay P., de Foucauld H., Blaauw B., Pende M. (2018). Lipin1 deficiency causes sarcoplasmic reticulum stress and chaperone-responsive myopathy. *EMBO J.*, 38(1):e99576.

Autres informations:

Etudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de thèse, l'année du début de la thèse et l'Ecole Doctorale de rattachement

- 1) Vonda Koka, 2eme année thèse, responsable Mario Pende, ED ParisBioCité
- 2) Alexia Bankolé, 4eme année thèse, responsable Mario Pende, ED ParisBioCité

Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de l'étudiant, l'année du début de la thèse et de fin de la thèse, l'Ecole Doctorale de rattachement et le devenir de l'étudiant.

- Khaled Tighanimine, responsable Stefano Fumagalli, 2019-2023, ED ParisBioCité
Current position : Postdoc in the lab

- Francesco Avanzi, responsable Stefano Fumagalli, 2020-2023, ED ParisBioCité
Current position : Postdoc in the lab

- Talha Rashid, responsable Mario Pende, 2015-2018, ED ParisBioCité
Current position: Medical Project Manager chez AstraZeneca, Paris

- Martina Bonucci, responsable Mario Pende, 2015-2019, ED ParisBioCité
Current position: Postdoc, New York

- Chunyu Wei, responsable Mario Pende, 2019-2021, ED ParisBioCité
Current position: Postdoc, Baltimore

Cette proposition de stage s'adresse-t-elle spécifiquement à un étudiant scientifique, médecin ou vétérinaire ou bien est-il ouvert à tous les profils ? Ouverte

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ? Oui