

**PROGRAMME DE STAGES D'ÉTÉ**  
Initiation à la recherche biomédicale  
au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine  
Été 2021

## Rôle de l'autophagie lors du développement vasculaire rétinien

---

**Numéro de l'offre de stage : No. 29**

### Équipe de recherche

[Jean-Sébastien Joyal, M.D., Ph.D.](#)

Département de pédiatrie et d'ophtalmologie  
Santé métabolique et cardiovasculaire

### Coordonnées

Centre de recherche du CHU Sainte-Justine  
3175 Chemin de la Côte-Ste-Catherine  
Montréal, Qc, H3T 1C5

### Responsable de la supervision du stagiaire

Heckel Emilie  
Assistante de recherche

### Programmes d'études ciblés

Biochimie, médecine moléculaire.

### Description du projet

L'autophagie est un mécanisme essentiel au maintien de l'homéostasie cellulaire. Lors du développement embryogénique, ce processus détient un rôle majeur dans la régression des membranes vaisseaux hyaloïdes lors de la vascularisation rétinienne (Kim et al., 2010). Les vaisseaux hyaloïdes constituent une forme transitoire du système circulatoire irriguant la rétine. Avec la maturation des vaisseaux sanguins, les plexi superficiel, intermédiaire et profond se forment et les vaisseaux hyaloïdes régressent complètement (Saint-Geniez et d'Amore, 2004). Cette régression commence entre P4 et P12 et se termine au P16. Elle peut être accélérée par une injection intraoculaire de rapamycine, un activateur autophagique, et ralentie par l'administration de 3-MA, un inhibiteur autophagique (Gariano et Gardner, 2005). Les demandes importantes en oxygène et la faible disponibilité de nutriments lors du développement oculaire contribuent à l'apparition d'un état hypoxique. En plus d'entraîner une surexpression de VEGF,

## PROGRAMME DE STAGES D'ÉTÉ

### Initiation à la recherche biomédicale au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine Été 2021

l'hypoxie peut déclencher l'autophagie afin d'éviter une production trop importante de dérivés oxydatifs (ou ROS) et la mort cellulaire (Fusco et al., 2012). Bien que le rôle de l'autophagie dans la régression de l'artère hyaloïde soit bien établi, son implication lors de l'angiogenèse rétinienne et les mécanismes sous-jacents restent peu décrits. Une étude récemment publiée démontre, qu'en plus de son rôle dans la régulation de la biogenèse lysosomiale et du flux autophagique, le facteur de transcription TFEB est impliqué dans le développement vasculaire de la rétine. Elle montre, entre autres, que Tfeb est nécessaire dans la maturation vasculaire post-natale dans la rétine et une délétion de Tfeb réduit la prolifération des cellules endothéliales en raison d'une dysfonction de la cascade de signalisation VEGFR2 (Doronzo et al., 2019). À l'inverse, une surexpression de Tfeb dans les cellules endothéliales provoque une angiogenèse post-ischémique grâce à une augmentation du flux autophagique (Fan et al., 2018). TFEB demeure séquestré dans le cytosol en temps normal et se déplace dans le noyau lorsqu'une augmentation de lysosome et de l'autophagie est requise pour les activités cellulaires. L'activité de TFEB est régulée par le complexe mTOR 1 (mTORc1). En présence de nutriments, mTORc1 phosphoryle TFEB et inhibe sa translocation dans le noyau. Dans les conditions de famine, mTORc1 reste inactif et le TFEB non phosphorylé se déplace vers le noyau où il complète son rôle de facteur de transcription (Settembre et al., 2012).

**Hypothèse :** Les données préliminaires de ce projet montrent une localisation autophagique au niveau du front vasculaire chez les souris rapportrices d'autophagie (CAG-RFP-GFP-Map1lc3b +/-). En se basant sur ces observations et l'importance de l'autophagie dans l'angiogenèse, telle que décrite dans plusieurs études (Kim et al., 2010 ; Saint-Geniez et d'Amore, 2004 ; Gariano et Gardner, 2005), nous émettons l'hypothèse que, lors de la croissance vasculaire, l'autophagie contribue en tant que source d'énergie aux cellules endothéliales.

#### Rôle du stagiaire

Le stagiaire sera impliqué dans toutes les étapes du projet. Il améliorera les techniques de base déjà acquises et apprendra les nouveaux protocoles effectués au laboratoire (dissection de rétine, coupes histologiques, marquage fluorescent). Sous supervision, il sera introduit à la technique de microscopie confocale et à la culture cellulaire afin de confirmer ses résultats in vivo. Enfin, l'étudiant sera mené à tenir un cahier de laboratoire et participer aux réunions afin de présenter ses résultats.

#### Mots clés

Autophagie, angiogenèse, rétine.