



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',  
Université Paris Cité - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<https://master2bdc.ijm.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2025-2026

<b>Unité INSERM ou CNRS ou Université :</b> UMR 1163 - Institut Imagine	<b>Responsable du Stage :</b> Géraldine MOLLET
<b>Intitulé Equipe :</b> Laboratoire des Maladies Rénales Héritaires	<b>Contacts</b>
<b>ED d'appartenance :</b> BioSPC	Adresse : 24, Boulevard du Montparnasse, 75015, Paris
<b>Responsable de l'Equipe :</b> Sophie SAUNIER	Email : geraldine.mollet@inserm.fr
	Tel : 01 42 75 43 46

**Titre du projet :** Cibler la kératine 8 comme nouvelle stratégie thérapeutique pour les syndromes néphrotiques cortico-résistants lié à la mutation p.R138Q du gène *NPHS2*

**Résumé du Projet de Stage** (en 300 mots maximum, mots clés en gras)

Le **syndrome néphrotique** est caractérisé par une fuite massive de protéines dans les urines due à une anomalie de la barrière de filtration glomérulaire, dont l'une des cellules principales est le **podocyte**. Le gène *NPHS2*, identifié au laboratoire, est le plus souvent muté dans les formes héréditaires et code pour la **podocine**, une protéine ancrée à la membrane plasmique et essentielle au fonctionnement de la barrière de filtration. Plus de 50% des mutations identifiées dans *NPHS2* sont des mutations faux-sens conduisant à la rétention des protéines mutées dans le **réticulum endoplasmique** (RE), empêchant leur adressage à la membrane plasmique. La mutation la plus fréquente Pod<sup>R138Q</sup> est dégradée massivement par le protéasome, alors que la protéine sauvage est dégradée par une voie autophagie/lysosome.

Nous avons émis l'hypothèse que la **kératine 8** (K8), un filament intermédiaire, agirait de façon plus générale comme une chaperonne des protéines mal repliées, et pourrait être responsable de la rétention de Pod<sup>R138Q</sup> dans le RE. Or, le composé c407 a été montré comme étant un inhibiteur de cette interaction avec le mutant F508del CFTR.

L'objectif de ce projet de M2 est de comprendre le rôle de K8 dans les mécanismes de la pathogénicité de Pod<sup>R138Q</sup> en utilisant différentes méthodes et techniques (biologie cellulaire, biochimie, CRISPR/Cas9, imagerie) sur des organoïdes de rein et de podocytes, dérivés de cellules iPSC d'un patient porteur de la mutation p.R138Q à l'état homozygote pour **(1)** confirmer l'effet de c407 et de 2 nouveaux composés sur la localisation subcellulaire et la dégradation de Pod<sup>R138Q</sup>, **(2)** caractériser l'interactome de Pod<sup>R138Q</sup> et **(3)** générer un nouveau modèle iPSC pour de futurs criblages de molécules. Ce projet s'inscrit dans une dynamique de recherche translationnelle qui est essentiel pour l'identification de nouvelles molécules thérapeutiques qui pourront être testées sur un modèle murin déjà disponible au laboratoire.

**Publications de l'équipe relatives au projet de stage (max 5) (Ctrl+clic pour accès article)**

1. [Kuzmuk V et al.](#) A small molecule chaperone rescues keratin-8 mediated trafficking of misfolded podocin to correct genetic Nephrotic Syndrome. *Kidney Int.* **2024**;105(4):744-758
2. [Serrano-Perez MC et al.](#) Endoplasmic reticulum-retained **podocin** mutants are massively degraded by the proteasome. *J Biol Chem.* **2018**;293(11):4122-4133
3. [Philippe A et al.](#) A missense mutation in podocin leads to early and severe renal disease in mice. *Kidney Int* **2008**; 73:1038-47
4. [Roselli S et al.](#) Plasma membrane targeting of podocin through the classical exocytic pathway: effect of *NPHS2* mutations. *Traffic* **2004**; 5:37-44