

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Concours ED
Titre de la thèse : Aspects épigénétiques du développement des rhabdomyosarcomes		3 mots-clés : rhabdomyosarcome, épigénétique, chimiorésistance
Unité/équipe encadrante : CRCI ² NA / Equipe 9 - CHILD		
Directeur de thèse : Dr François Lamoureux		N° de tél : 02-44-76-91-02 Mail : francois.lamoureux@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Au sein du CRCI²NA, l'équipe 9 « CHILD » s'intéresse particulièrement à l'épigénétique des sarcomes pédiatriques. Nous étudions notamment l'implication des super-enhancers (SE), des régions génomiques régulatrices, dans certains processus tumoraux tels que la dissémination métastatique et la chimiorésistance. Les SEs contrôlant l'expression de gènes clés de l'identité cellulaire, l'étude de leur activation et de leurs gènes cibles permet donc d'identifier les gènes essentiels au processus étudié. Le rhabdomyosarcome (RMS) est un cancer pédiatrique rare des tissus mous issu des cellules musculaires striées. Il existe différents sous-types de RMS dont le rhabdomyosarcome alvéolaire (ARMS), souvent caractérisé par la présence d'une protéine de fusion PAX3/7-FOXO1. Cette protéine joue dans ces tumeurs le rôle de « driver » oncogénique. Les ARMS positifs à PAX3/7-FOXO1 sont de mauvais pronostic notamment du fait d'une très faible réponse à la chimiothérapie. Il a été récemment découvert l'implication de cette protéine dans l'activation des SEs suggérant un lien entre expression de cette protéine, activités des SEs et résistance aux traitements. Ce projet de thèse bénéficie du soutien financier de la SFCE et de l'association « Enfants Cancer Santé » pour les différentes expérimentations.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Dans ce projet, nous faisons l'hypothèse que l'apparition du phénomène de chimiorésistance dans le rhabdomyosarcome est due à l'activation de super-enhancers régulant alors fortement l'expression de gènes clés. L'identification puis l'étude de ces gènes permettrait alors de mieux comprendre la résistance aux traitements de ces cancers et de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles. Du fait de son rôle dans la régulation des SEs, la protéine de fusion PAX3-FOXO1 pourrait être essentielle dans l'adaptation des cellules tumorales à la chimiothérapie expliquant ainsi la faible réponse au traitement des ARMS positifs à PAX3/7-FOXO1.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Production de lignées cellulaires de rhabdomyosarcomes résistantes à la chimiothérapie classique (vincristine, doxorubicine, mafosfamide) - Cartographie de l'activation des enhancers et super-enhancers au cours de l'acquisition de la chimiorésistance par ChIP-seq [en collaboration avec un(e) bioinformaticien(ne) de l'équipe] - Identification des gènes sous le contrôle des super-enhancers impliqués dans la chimiorésistance par RNA-seq et ChIP-seq [en collaboration avec un(e) bioinformaticien(ne) de l'équipe] - Etude du rôle de PAX3-FOXO1 dans l'activation des SEs impliqués - Etude de l'implication des gènes identifiés dans la chimiorésistance - Evaluation du potentiel thérapeutique des gènes identifiés 		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Scientifiques : oncologie, biologie cellulaire, épigénétique, biologie moléculaire Techniques : culture de lignées cellulaires, étude de l'expression génique (extraction ARN, RT-qPCR), western blot, transfection...</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <p>Georges S, Calleja LR, Jacques C, Lavaud M, Moukengue B, Lecanda F, Quillard T, Gabriel MT, Cartron PF, Baud'huin M, Lamoureux F, Heymann D, Ory B. Loss of miR-198 and -206 during primary tumor progression enables metastatic dissemination in human osteosarcoma. <i>Oncotarget</i>. 2018 Nov 6;9(87):35726-35741.</p> <p>Moukengue B, Brown HK, Charrier C, Battaglia S, Baud'huin M, Quillard T, Pham TM, Pateras IS, Gorgoulis VG, Helleday T, Heymann D, Berglund UW, Ory B, Lamoureux F. TH1579, MTH1 inhibitor, delays tumor growth and inhibits metastases development in osteosarcoma model. <i>EBioMedicine</i> (IF=5,7). 2020. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102704. Epub 2020 Mar 7.</p> <p>Jacques C, Tesfaye R, Lavaud M, Georges S, Baud'huin M, Lamoureux F, Ory B. Implication of the p53-Related miR-34c, -125b, and -203 in the Osteoblastic Differentiation and the Malignant Transformation of Bone Sarcomas. <i>Cells</i>. 2020 Mar 27;9(4):810.</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u></p>		