

FICHE SUJET DE THESE

| | | |
|---|--|---|
| Sujet N° (à remplir par l'ED) : | FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis | Origine du financement : ED |
| Titre de la thèse : C-NU- Analyse du mécanisme d'action de NFIL3 au cours de la transformation tumorale. | | 3 mots-clés : Leucémie, facteur de transcription, transformation. |
| Unité/équipe encadrante : UMR INSERM 1307 | | |
| Directeur de thèse : Christelle Harly | | N° de tél : 0228080232 Mail : christelle.harly@univ-nantes.fr |
| <p><u>Contexte socioéconomique et scientifique :</u> Les mécanismes conduisant à la transformation tumorale sont très mal compris, car divers et difficiles à étudier. Nous avons mis en évidence un rôle anti-oncogénique du facteur de transcription NFIL3 dans le développement de la leucémie chez la souris. Par ailleurs, une étude récente a révélé une sous-expression de NFIL3 dans la quasi-totalité des cancers comparé aux tissus sains correspondants. Ces résultats suggèrent que NFIL3 pourrait jouer un rôle anti-oncogénique dans de nombreux contextes cellulaires.</p> <p>Le rôle de NFIL3 au cours de la transformation tumorale n'a pas été documenté jusqu'à présent. Dans ce projet, nous proposons d'étudier le mécanisme d'action de NFIL3 dans la transformation tumorale, en utilisant le modèle de la leucémie chez la souris. Les résultats pourront par la suite être étendus à d'autres types de pathologies tumorales, et exploités pour identifier des points de contrôle du processus de transformation.</p> | | |
| <p><u>Hypothèses et questions posées :</u> Nos résultats préliminaires montrent que NFIL3 joue un rôle anti-oncogénique dans les précurseurs hématopoïétiques de souris. Ce projet de thèse vise à comprendre le mécanisme d'action de NFIL3 dans ce processus, en identifiant (i) les gènes cibles de NFIL3 responsables de la transformation, (ii) les mécanismes de régulation de ces gènes.</p> | | |
| <p><u>Grandes étapes de la thèse :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Identification des gènes impliqués dans la transformation tumorale : screen fonctionnel des gènes dérégulés en l'absence de NFIL3 (expression ectopique des oncogènes candidats, inactivation des anti-oncogènes par CRISPR-KO). 2. Identification des gènes cibles de NFIL3: analyse des interactions physiques entre NFIL3 et les gènes pertinents par CUT&RUN et DamID. 3. Analyse du mécanisme de régulation de ces gènes : caractérisation des modifications épigénétiques coïncidant avec l'accrochage de NFIL3 (CUT&RUN, DNase-seq). 4. Identification des partenaires de NFIL3 responsables de sa fonction anti-oncogénique : identification de candidats par BioID, analyse de la pertinence des partenaires par inactivation, caractérisation moléculaire de l'interaction (co-IP avec différents domaines, mutation de l'interface candidate d'interaction,...). | | |
| <p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Biologie moléculaire et cellulaire, biochimie, attrait pour la bio-informatique (travail collaboratif avec des bio-informaticiens pour les analyses transcriptionnelles, épigénétiques, structurales).</p> | | |
| <p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> -Kenney D, Harly C*. Purification of bone marrow precursors to T cells and ILCs. <i>Methods Mol Biol</i>, 2023, 2580:211-232. *corresponding author -Harly C*, Kenney D, Wang Y, Awasthi P, Bhandoola A*. A shared regulatory element controls the initiation of <i>Tcf7</i> expression during early T and ILC developments. <i>Front Immunol.</i>, 2020, Mar 20;11:470. *co-corresponding authors -Harly C, Kenney D, Ren G, Lai B, Raabe T, Qi Yang Q, Cam M, Xue HH, Zhao K, Bhandoola A. TCF-1 enforces commitment to the innate lymphoid cell lineage. <i>Nat Immunol.</i>, 2019, Sep;20(9):1150-1160.</p> | | |
| <p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Pas pour le moment.</p> | | |