

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 : Implication de l'Histone Acétyltransférase P300 dans la progression tumorale primaire et métastatique des ostéosarcomes et dans la résistance à la chimiothérapie.		3 mots-clés : ostéosarcome épigénétique résistance à la chimiothérapie
Unité/équipe encadrante : CRCI²NA / INSERM UMR 1307 / CNRS UMR 6075 / Nantes Université / Equipe 9 - CHILD		
Directeur de thèse : Dr. François LAMOUREUX		N° de tél : 02-44-76-91-07 Mail : francois.lamoureux@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> <p>L'ostéosarcome est la plus fréquente des tumeurs osseuses primitives malignes, représentant environ 250 patients diagnostiqués chaque année en France, et touche principalement les enfants et les adolescents avec un pic d'incidence autour de 18 ans. La survie des patients n'a pas évolué au cours des dernières décennies et est étroitement liée à la réponse des cellules tumorales à la chimiothérapie. Elle atteint 60-70% à 5 ans pour les patients présentant une tumeur localisée et seulement 30% lorsque des métastases pulmonaires sont détectées au moment du diagnostic. Il est donc indispensable de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour améliorer le traitement des patients atteints d'ostéosarcome. Dans ce contexte, nous nous intéressons aux mécanismes de la régulation transcriptionnelle et plus particulièrement à l'acétylation des histones par les Histone Acétyltransférases (HAT) P300 et CBP au niveau des enhanceurs qui gouvernent l'expression des gènes dans les cellules d'ostéosarcome. En effet, P300 et CBP, bien que présentant une forte homologie, semblent jouer des rôles distincts sur le développement des ostéosarcomes dont la croissance primaire semble être dépendante de P300 et non de son homologue CBP.</p>		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> <p>L'objectif de ce projet de recherche est de mieux comprendre comment les modifications épigénétiques incluant l'acétylation des histones par les Histone Acétyltransférases (HAT), régulent l'expression des gènes dans les cellules d'ostéosarcome et par conséquent contrôlent le développement de ces tumeurs. Plus particulièrement, une étude récente, réalisée par les Drs Jun Qi (Harvard Medical School) et Adam Durbin (Saint Jude Medical Center) avec qui nous collaborons, a démontré que la croissance des cellules d'ostéosarcome est principalement dépendante de l'HAT P300 et non de son homologue CBP. Nous allons donc évaluer, d'une part, l'implication de l'HAT P300 dans le développement tumoral primaire et métastatique des ostéosarcomes <i>in vitro</i> puis dans un modèle pré-clinique à l'aide de PROTAC (<u>Proteolysis-Targeted Chimaeras</u>) permettant une dégradation sélective de P300. D'autre part, nous analyserons le rôle de P300 dans l'activation des Super-Enhancers dans les cellules d'ostéosarcomes résistantes aux chimiothérapies conventionnelles.</p>		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> <p>L'équipe d'Adam Durbin investigate actuellement le rôle de P300 dans le développement des ostéosarcomes avec une approche essentiellement bio-informatique afin d'identifier les circuits de régulations épigénétiques dépendants de P300 et initiant la progression tumorale primaire. C'est pourquoi, en complément de ces travaux, la première partie de la thèse consistera à évaluer l'implication de P300 dans la migration et l'invasion des cellules d'ostéosarcome issues de PDX (OS052 et OS525) à l'aide de JQAD1, un PROTAC dégradant sélectivement P300. Puis, le potentiel thérapeutique de JQAD1 sera analysé dans un modèle pré-clinique d'ostéosarcome utilisant ces mêmes cellules et mis au point récemment au sein de notre équipe.</p> <p>La seconde partie de la thèse consistera à étudier le rôle de P300 dans l'activation des Super-Enhancers dans les cellules d'ostéosarcomes résistantes aux chimiothérapies conventionnelles. Pour cela, nous réaliserons des ChIPseq H3K27ac dans les cellules résistantes à la chimiothérapie, dont nous disposons au sein de l'équipe, traitées ou non avec JQAD1, associés à des RNA-seq. Nous pourrions ainsi mettre en évidence les Super-Enhancers activés dans les cellules résistantes sous la dépendance de P300 ainsi les gènes cibles associés. Enfin, nous évaluerons la possibilité de re-sensibiliser les cellules résistantes à la chimiothérapie en inhibant P300 à l'aide de JQAD1 grâce à différents tests fonctionnels.</p>		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> <p>Le candidat devra posséder des connaissances générales en cancérologie. Des bases sur les tumeurs osseuses primitives et les processus métastatiques seraient un atout. Les compétences techniques requises sont la culture cellulaire ainsi que les techniques classiques de biologie moléculaire et de biochimie</p>		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> <p>Tesfaye RA, Lavaud M, Charrier C, Brounais-Le Royer B, Cartron PF, Verrecchia F, Baud'huin M, Lamoureux F, Georges S, Ory B. Tracking Targets of Dynamic Super-Enhancers in Vitro to Better Characterize Osteoclastogenesis and to Evaluate the Effect of Diuron on the Maturation of Human Bone Cells. <i>Environ Health Perspect.</i> 2023 Jun;131(6):67007. doi: 10.1289/EHP11690</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 tumour growth and inhibits metastases development in osteosarcoma model. <i>EBioMedicine.</i> 2020 Mar;53:102704. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102704. Epub 2020 Mar 7.</p> <p>Marino S, de Ridder D, Bishop RT, Renema N, Ponzetti M, Sophocleous A, Capulli M, Aljeffery A, Carrasco G, Gens MD, Khogeer A, Ralston SH, Gertsch J, Lamoureux F, Heymann D, Rucci N, Idris AI. Paradoxical effects of JZL184, an inhibitor of monoacylglycerol lipase, on bone remodelling in healthy and cancer-bearing mice. <i>EBioMedicine.</i> 2019 Jun;44:452-466. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.048. Epub 2019 May 29.</p>		

Collaborations nationales et internationales :

Dr Jun Qi (Harvard Medical School)

Dr. Adam Durbin (Saint Jude Medical Center)