

**FICHE SUJET DE THESE**

|  |  |   |
|--|--|---|
| Sujet N° (à remplir par l'ED) :  | <b>FINANCEMENT :</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Demandé<br><input type="checkbox"/> Acquis | Origine du financement : C  |
| Titre de la thèse :<br><b>Mécanisme de la résistance à la mort cellulaire médiée par la protéine p53 mutante à la mitochondrie</b>   |  | 3 mots-clés :<br><b>Hémopathies B malignes<br/>p53<br/>mort cellulaire</b>    |
| Unité/équipe encadrante : CRCI2NA / INSERM UMR 1307 / CNRS UMR 6075 / Université de Nantes / Université d'Angers. Equipe 11  |  |   |
| Directeur de thèse :<br><b>Catherine PELLAT</b>  |  | N° de tél : 02 28 08 02 98<br>Mail catherine.pellat-deceunynck@univ-nantes.fr |
| <u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u><br><p>Les hémopathies malignes B mature, Lymphome à Cellules du Manteau et Myélome Multiple sont diagnostiquées chez des patients de 65-70 ans en moyenne avec des survies qui ont doublé au cours de ces 10 dernières années (10 ans environ). Si ces progrès considérables ont bénéficié au plus grand nombre, il demeure néanmoins qu'une partie des patients ne bénéficie pas des traitements et n'a qu'une très faible survie (&lt;3 ans). Dans ces 2 hémopathies, comme dans la majorité des cancers, les anomalies du gène TP53 (perte d'hétérozygotie, mutante non-sens, mutation faux sens) sont associées à une survie très écourtée par résistance aux traitements. TP53 code pour la protéine p53 qui est une protéine régulatrice des stress cellulaires, celle que soit leur origine. p53 a une double activité, facteur de transcription au noyau et régulatrice de la polarisation membranaire à la mitochondrie, polarisation qui contrôle la mort cellulaire programmée. La perte d'expression de p53 ou au contraire la surexpression d'une forme mutante ont des conséquences communes (perte de fonction) mais il est connu, sans être toujours bien explicité moléculairement, que l'expression d'une protéine mutante est plus délétère que l'absence d'expression (gain de fonction).</p> |  |   |
| <u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u><br><p>Pour étudier l'impact de la protéine p53, son expression et/ou sa perte d'intégrité, nous avons généré par CRISPR/Cas9 à partir de plusieurs lignées de MM des lignées isogéniques ne différant que par l'expression de p53 ou par sa séquence génomique. A partir de ces cellules, nous avons d'une part établi un score transcriptomique qui reflète l'activité transcriptomique de p53 et d'autre part défini les conséquences fonctionnelles de l'absence d'expression (p53<sup>-</sup>) ou de la surexpression de la protéine mutante (p53<sup>m</sup>).</p> <p>L'analyse des profils génomiques des cellules modifiées montre que les modifications transcriptomiques sont communes à la perte d'expression et à la surexpression d'une protéine mutante, ce qui favorise l'hypothèse que le gain de résistance serait liée à l'activité non transcriptionnelle de p53. L'objectif de cette thèse sera d'étudier l'impact du statut de la protéine p53 sur la physiologie mitochondriale par une étude de la régulation du métabolisme et de la mort cellulaire.</p>   |  |   |
| <u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u><br>Culture cellulaire, biologie cellulaire, biochimie et biologie moléculaire.<br>La maîtrise de R (Rstudio) serait un avantage   |  |   |
| <u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u><br><ol style="list-style-type: none"> <li>Decombis S, Bellanger C, Le Bris Y, Madiot C, Jardine J, Carvalho Santos J, Boulet D, Dousset C, Menard A, Kervoelen K, Douillard E, Moreau P, Minvielle S, Agnes Moreau-Aubry A, Tessoulin B, Roué G, Bidère N, Steven Le Gouill S, Pellat-Deceunynck C, Chiron D. CARD11 gain of function upregulates BCL2A1 expression and promotes resistance to targeted therapies combination in B-cell lymphoma. Blood 2023;142(18):1543-1555</li> <li>Durand R, Descamps G, Bellanger C, Dousset C, Maïga S, Alberge JB, Derrien J, Cruard J, Minvielle S, Lilli NL, Godon C, Le Bris Y, Tessoulin B, Amiot M, Gomez-Bougie P, Touzeau C, Moreau P, Chiron D, Moreau-Aubry A, Pellat-Deceunynck C. A p53 score derived from TP53 CRISPR/Cas9 HMCLs predicts survival and reveals major role of BAX in BH3 mimetics response. Blood 2023, ahead of print</li> <li>Durand R, Bellanger C, Dousset C, Ménoret E, Kervoelen C, Tessoulin B, Touzeau C, Asnagli H, Parker A, Beer P, Pellat-Deceunynck C, Chiron D. Selective targeting of CTPS1 by STP938 shows single-agent activity and synergies with BCL2 inhibition in aggressive Mantle Cell Lymphomas. Haematologica, 2023, ahead of print</li> </ol>   |  |   |
| <u>Collaborations nationales et internationales :</u>  |  |   |