

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : C
Titre de la thèse : Rôle des conductances ioniques dans le développement des sarcomes pédiatriques à protéine de fusion		3 mots-clés : Sarcome Protéine de fusion Canaux ioniques
Unité/équipe encadrante : CRCI2NA / INSERM UMR 1307 / CNRS UMR 6075 / Université de Nantes / Université d'Angers. Equipe 9		
Directeur de thèse : Franck VERRECCHIA		N° de tél : 02 44 76 91 16 Mail : franck.verrecchia@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Les sarcomes pédiatriques peuvent être classés en deux grandes catégories, les sarcomes des tissus mous et les sarcomes osseux. Parmi les premiers on distingue les Rhabdomyosarcomes (RMS) qui représentent 60% de ces sarcomes, et parmi les seconds on distingue les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing (SE) qui sont les deux plus fréquents. Malgré des progrès dans la prise en charge de ces patients, le taux de survie des personnes en particulier mauvais répondeurs aux traitements ou présentant des métastases au diagnostic reste faible. Les canaux ioniques sont des structures qui assurent le passage des ions au travers des membranes cellulaires. Emergent dans la littérature plusieurs études innovantes sur le rôle de ces structures dans le développement tumoral. Une expression aberrante de ces canaux a été montrée dans divers types de cellules tumorales où leurs fonctions originales sont détournées pour promouvoir le développement tumoral. Nos travaux récents ont permis l'identification de deux canaux ioniques dont l'expression est régulée par les protéines de fusion EWS-Flt1 caractéristiques des SE ou PAX3FOXO1 caractéristique des RMS, jouant un rôle majeur dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Dans ce contexte, nous poursuivons notre étude sur le rôle de ces conductances dans le développement des RMS et SE.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Nos travaux préliminaires ont permis d'identifier deux conductances ioniques dont 1) l'expression est augmentée dans les cellules tumorales (Rhabdomyosarcome et sarcome d'Ewing), 2) l'expression est associée à une mauvaise survie des patients et 3) dont l'expression régule la prolifération des cellules. Dans ce contexte, nous nous interrogeons sur : - la régulation de l'expression de ces conductances par EWS-Flt1 et PAX3FOXO1, - le rôle de ces conductances dans le contrôle de la prolifération des cellules tumorales in vitro ou la croissance de la tumeur primaire in vivo, - le rôle de ces conductances sur la réponse à la chimiothérapie,</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> - régulation épigénétique et transcriptionnelle de ces conductances par EWS-Flt1 et PAX3FOXO1 (ChIPSeq H3K27ac, ChIPSeqFlt1, ChIPSeqPAX3...) - obtention de clones stables de cellules de rhabdomyosarcome et de sarcome d'Ewing exprimant des shRNA inductibles à la doxycycline dirigés contre les conductances ioniques identifiées - vérification de l'efficacité des shRNA au niveau ARNm, protéique et fonctionnel (électrophysiologie, collaboration avec Pr Christophe Vandier, Tours), - effets de l'extinction de ces conductances ioniques sur des fonctions clefs du développement tumoral comme, la prolifération, la mort, ou la migration cellulaires, - effets de l'extinction de ces conductances ioniques sur la croissance de la tumeur primaire in vivo (modèles pré-cliniques de rhabdomyosarcome et sarcome d'Ewing), - effets des inhibiteurs de ces conductances ou de l'extinction des conductances sur la réponse à la chimiothérapie in vitro et in vivo.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Culture cellulaire, techniques de base de biologie cellulaire et moléculaire, pas d'appréhension à travailler sur des souris</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> 1. Morice S, Danieau G, Tesfaye R, Mullard M, Brion R, Dupuy M, Ory B, Brounais-Le Royer B, Corre I, Redini F and F Verrecchia (2021) Involvement of the TGF-β signaling pathway in the development of YAP-driven osteosarcoma lung metastasis <i>Frontiers In Oncology</i> Oct 26;11:765711. 2. Lavaud M, Mullard M, Tesfaye R, Amiaud J, Legrand M, Danieau G, Brion R, Morice S, Regnier L, Dupuy M, Brounais-Le Royer B, Lamoureux F, Ory B, Redini F and F Verrecchia. (2021) Overexpression of the Ubiquitin Specific Proteases USP43, USP41, USP27x and USP6 in osteosarcoma cell lines: inhibition of osteosarcoma tumor growth and lung metastasis development by the USP antagonist PR619. <i>Cells</i>. Aug 31;10(9):2268 3. Mullard M, Cade M, Morice S, Dupuy M, Danieau G, Amiaud J, Renault S, Lezot F, Brion R, Thepault RA, Ory B, Lamoureux F, Corre I, Brounais-LeRoy B, Redini F and F Verrecchia. (2020) SHH signature in paediatric bone tumors: effects of the GLI antagonist GANT61 on Ewing sarcoma tumor growth <i>Cancers</i> 12, 3438</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Rhabdomyosarome : Marie Castets, Lyon Sarcome d'Ewing ; Olivier Delattre, Paris Conductance ionique: Christophe Vandier, Tours</p>		