

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Identification d'opportunités thérapeutiques sur la base du décryptage des méthylomes et du transcriptome des tumeurs du sein.		3 mots-clés : Epigénétique, épitranscriptomique et transcriptomique spatial.
Unité/équipe encadrante : CRCI2 NA UMR1307 INSERM Equipe 7 « Stress Adaptation and Tumor Escape », groupe Epi2TR, PF Cartron		
Directeur de thèse : Pierre-François CARTRON	N° de tél : 02.53-48-47-85 Mail : pierre-francois.cartron@univ-nantes.fr	
<p>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</p> <p>Suite à l'administration d'une thérapie antitumorale quelle qu'en soit la nature (chimiothérapie, immunothérapie,...), les cellules tumorales font preuve d'une grande capacité d'adaptation contribuant ainsi à l'hétérogénéité tumorale, à la progression tumorale et à la réponse au traitement, tout en générant de nouvelles options thérapeutiques .</p> <p>Afin de mettre en évidence des biomarqueurs signalant cette adaptation, et la présence de nouvelles opportunités thérapeutiques, induites par le traitement antitumoral (vulnérabilités collatérales aux mécanismes de résistance), le groupe de recherche Epi2TR de l'équipe 7 (équipe labellisée Ligue contre le Cancer et soutenue par le SIRIC ILIAD) du CRCI2NA, a développé et développe différentes techniques d'analyses du transcriptomes et de des méthylomes de l'ADN et des ARNs. Ces modifications épigénétiques/épitranscriptomiques/transcriptomiques sont en effet connues pour être des actrices majeures de l'adaptation cellulaire à leur environnement/microenvironnement.</p> <p>De manière plus précise, le groupe de recherche Epi2TR de l'équipe 7 et le plateau technique EpICO (plateau technique en cours de création avec l'institut de Cancérologie de l'Ouest) développent actuellement des méthodes d'analyse des méthylomes de l'ADN et des ARNs via l'utilisation de la technologie Nanopores, tout en explorant les possibilités d'adaptation de cette technologie à la transcriptomique spatiale et à l'analyse single-cell long read.</p> <p>L'exploitation de données brutes issues de ces analyses et leurs comparaisons aux données disponibles dans la littérature seront à réaliser par le/la doctorant(e) retenu(e).</p>		
<p>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</p> <p>Nos données préliminaires et la littérature indiquent que les méthylomes et le transcriptome des cellules peut être exploités pour mettre en évidence des biomarqueurs de résistance thérapeutique mais aussi des opportunités thérapeutiques venant augmenter l'élimination des cellules tumorales.</p> <p>Les moyens d'étude que nous mettrons en œuvre (séquençage Nanopore,...) permettront la détection d'événements d'expression, de méthylation mais aussi de mutations et d'épissage.</p> <p>La réalisation de cette thèse permettra d'affiner notre compréhension des mécanismes d'hétérogénéité et de résistance aux thérapies antitumorales et de mettre en évidence de nouvelles opportunités thérapeutiques et biomarqueurs correspondants afin de guider les cliniciens oncologues dans le management des traitements. Cette dernière notion est un point novateur dans l'exploitation des données de omics. Une finalité souhaitée de ce projet sera donc également de développer un outil multi-analyse dans lequel l'utilisateur aurait un choix de sélection à faire en fonction des analyses souhaitées.</p>		
<p>Grandes étapes de la thèse :</p> <p>Cinq grandes étapes seront nécessaires à l'identification d'opportunité thérapeutique sur la base du décryptage des méthylomes et du transcriptomes des tumeurs du sein :</p> <p>Analyse des pipelines d'étude des méthylomes et du transcriptomes (dont données transcriptomiques spatiales)</p> <p>Mise en place de ces pipelines au laboratoire</p> <p>Analyses des données issus du laboratoire et comparaison aux atlas publics</p> <p>Up-grading de notre outil d'IA permettant d'identifier les opportunités thérapeutiques à partir de données de séquençage Nanopore.</p> <p>Validation des opportunités thérapeutiques prédites sur des modèles cellulaires (lignées, primo-culture et/ou organoïdes) et/ou murin (modèle de Xénogreffes) en collaboration avec le groupe de recherche Epi2TR de l'équipe 7 et le plateau technique EpICO.</p>		
<p>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</p> <p>Connaissances en analyses omiques, cancérologie, épigénétiques/épitranscriptomiques/transcriptomiques .</p> <p>Techniques à mettre en oeuvre : Pipeline d'analyse (mise en place (RNASplice, NanoSeq ou METEORE) et création), mise au point d'analyse single-cell à partir de séquençage nanopore.</p>		
<p>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</p> <p>Adenosine Methylation Level of miR-125a-5p Promotes Anti-PD-1 Therapy Escape through the Regulation of IGSF11/VSIG3 Expression. Bougras-Cartron G, Nadaradjane A, Joalland MP, Lalier-Brethaud L, Raimbourg J, Cartron PF. Cancers (Basel). 2023</p> <p>Anti-PD1 therapy induces lymphocyte-derived exosomal miRNA-4315 release inhibiting Bim-mediated apoptosis of tumor cells. Guyon N, Garnier D, Briand J, Nadaradjane A, Bougras-Cartron G, Raimbourg J, Campone M, Heymann D, Vallette FM, Frenel JS, Cartron PF. Cell Death Dis. 2020 Dec 11;11(12):1048. doi: 10.1038/s41419-020-03224-z. PMID: 33311449</p> <p>Cytosine methylation of mature microRNAs inhibits their functions and is associated with poor prognosis in glioblastoma multiforme. Cheray M, Etcheverry A, Jacques C, Pacaud R, Bougras-Cartron G, Aubry M, Denoual F, Peterlongo P, Nadaradjane A, Briand J, Akcha F, Heymann D, Vallette FM, Mosser J, Ory B, Cartron PF. Mol Cancer. 2020 Feb 25;19(1):36. doi: 10.1186/s12943-020-01155-z. PMID: 32098627</p>		
<p>Collaborations nationales et internationales : en cours d'établissement</p>		