

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : <b>ARED-Ligue</b>
Titre de la thèse : <b>HC- UBO - Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant : régulation de l'expression des gènes par la transcription et l'épissage</b>		3 mots-clés : leucémie transcription épissage
Unité/équipe encadrante : <b>équipe ECLA / INSERM U0178 , Brest</b>		
Directeur de thèse : <b>Marie-Bérengère TROADEC</b>		N° de tél : 0298016455 Mail : marie-berengere.troadec@univ-brest.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Les leucémies aiguës sont les cancers les plus fréquents de l'enfant, notamment les leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B (LAL-B). Elles sont diagnostiquées chez environ 500 enfants par an en France. La translocation ETV6-RUNX1 est l'anomalie récurrente génétique la plus fréquente des leucémies de l'enfant. Les leucémies <i>ETV6-RUNX1</i> recouvrent un groupe de bon pronostic avec 90% de survie sans événement à 10 ans, mais avec un risque de rechute à plus long terme et des effets secondaires importants qui impactent le suivi des patients et constituent un enjeu de santé publique. Le rôle des facteurs de transcription ETV6-RUNX1 et RUNX1 dans la survenue de ces leucémies est encore mal compris.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>Les modèles actuels d'interactions fonctionnelles entre ETV6-RUNX1 et RUNX1 ne rendent pas bien compte des profils d'expression des gènes observés chez les patients et des données expérimentales. C'est pourquoi il apparaît de première importance de caractériser le mode d'action du facteur de transcription RUNX1 et du facteur de transcription de fusion ETV6-RUNX1 en ouvrant notre étude sur d'autres modes de régulation de l'expression des gènes que la transcription des gènes, et notamment l'épissage des transcrits pré-messagers. Notre objectif est de rendre compte de la complexité de l'expression de gènes (transcription et épissage) sous dépendance de RUNX1, et perturbée par ETV6-RUNX1.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p><b>1. cibler la transcription induite par RUNX1 pour réduire la prolifération blastique</b>        Nos travaux antérieurs nous ont permis d'identifier un peptide inhibant l'activité transcriptionnelle de RUNX1. Nous explorerons cette inhibition en la caractérisant biochimiquement et fonctionnellement. Nous identifierons les gènes cibles de RUNX1 dont la transcription est sensible à ce peptide. Nous caractériserons l'effet de ce peptide sur la diminution de la prolifération des blastes.</p> <p><b>2. identifier des variants d'épissage impliquant RUNX1</b>        A partir de cohortes de patients déjà caractérisées par RNA-Seq, nous identifierons des variants d'épissage en corrélation avec le taux d'expression de RUNX1, son état transloqué ou amplifié. Nous chercherons à préciser l'existence d'un rôle direct de RUNX1 et les conséquences de la présence d'ETV6-RUNX1 dans ces événements d'épissage à partir de modèles cellulaires. Nous caractériserons les conséquences fonctionnelles de l'expression d'un variant d'intérêt en modulant son expression par LNA-GapMer.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u></p> <p>cancérologie, hématologie : les bases ; maîtriser les techniques de bases de bio mol et cell., être en capacité d'être rapidement autonome sur les autres techniques citées (ChIp-Seq RNA-seq), bioinfo, anglais requis</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil ou de l'encadrant relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <p>Debaize L, Jakobczyk H, Gaudichon J, Avner S, Rio AG, Serandour AS, Lena Dorsheimer, Frédéric Chalmel, Jason S. Carroll, Martin Zörnig, Michael A. Rieger, Olivier Delalande, Salbert G, Galibert MD, Gandemer V, <b>Troadec MB</b>        INTERPLAY BETWEEN TRANSCRIPTION REGULATORS RUNX1 AND FUBP1 ACTIVATES AN ENHANCER OF THE ONCOGENE C-KIT AND AMPLIFIES CELL PROLIFERATION  <b>Nucleic Acids Res</b> 2018 Nov 30;46(21):11214-11228. Doi: 10.1093/nar/gky756 <b>(IF 11.6)</b></p> <p>Arnaud MP, Vallée A, Robert G, Bonneau J, Leroy C, Varin N, Rio AG, <b>Troadec MB</b>, Galibert MD, Gandemer V.        CD9, A KEY ACTOR IN THE DISSEMINATION OF LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, MODULATING CXCR4-MEDIATED MIGRATION VIA RAC1 SIGNALING.  <b>Blood</b> 2015, Oct 8;126(15):1802-12. <b>(IF 11.8)</b></p> <p>Dujardin G, Lafaille C, de la Mata M, Marasco LE, Muñoz MJ, Le Jossic-Corcus C, <b>Corcus L</b>, Kornbliht AR.        HOW SLOW RNA POLYMERASE II ELONGATION FAVORS ALTERNATIVE EXON SKIPPING.  <b>Mol Cell.</b> 2014 May 22;54(4):683-90. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.044. Epub 2014 May 1. <b>(IF 13)</b></p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u></p> <p>Pierre de La Grange, Genosplice technologies, Paris, Christian Wichmann du Ludwig Maximilian University Hospital, Munich, Allemagne ; l'équipe du Pr. MD Galibert de l'IGDR, Rennes ; le Pr. Zhang au St Jude, USA, et Pr. S. Gao du service d'onco-hématologie de l'université de Jilin, Chine.</p>		