

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 : HSF1 coordonne un programme transcriptionnel indépendant de la réponse au stress dans le développement de l'ostéosarcome		3 mots-clés : ostéosarcome HSF1 Réseau transcriptionnel
Unité/équipe encadrante : INSERM UMR1238 Equipe 3 Epistress		
Directeur de thèse : ORY Benjamin		N° de tél : 02-72-64-11-42 Mail : benjamin.ory@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> L'ostéosarcome (OS) représente la plus fréquente des tumeurs osseuses primitives malignes touchant préférentiellement l'enfant et l'adulte jeune. L'OS est caractérisé par la formation d'un tissu osseux ou d'une substance ostéoïde par les cellules tumorales, associée à des plages d'ostéolyse. Malgré l'amélioration de la prise en charge thérapeutique (chimiothérapie néo-adjuvante + exérèse de la tumeur avec conservation du membre), les taux de survie à 5 ans restent inférieurs à 30% pour les patients mauvais répondeurs aux traitements ou présentant des métastases d'emblée. De plus, à ce jour, l'OS demeure une des tumeurs les plus résistantes aux traitements conventionnels, d'où la nécessité de développer de nouvelles approches thérapeutiques pour ces pathologies tumorales. Une des voies les plus prometteuses est donc le ciblage du facteur de transcription HSF1, connu pour aider les cellules à répondre aux dérèglements physiopathologique complexes en contrôlant l'homéostasie protéique. Cependant, il a récemment été démontré que les cellules tumorales « court-circuitaient » les processus biologiques régulés par HSF1 afin de promouvoir leur survie.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> il est rapporté que HSF1 permet des changements adaptatifs dans un large éventail de processus cellulaires. L'idée communément admise est que HSF1 exerce cette influence générale sur le cancer simplement en permettant aux cellules tumorales de gérer les déséquilibres de l'homéostasie des protéines clés dans le développement et la progression de la tumeur. Dans ces conditions, l'impact majeur de HSF1 dans la régulation de la biologie tumorale serait indirect, via la régulation des chaperonnes moléculaires (ou HSPs) telles que Hsp90, Hsp27 et Clu, empêchant la dégradation de leurs protéines « clientes » importantes dans le maintien de la malignité. Cependant, la possibilité que HSF1 joue un rôle plus direct, indépendamment de l'activité des HSPs par le contrôle d'un réseau transcriptionnel bien défini et propre à HSF1 sur le contrôle de la physiologie des cellules cancéreuses, est sujet d'investigations soutenues mais les mécanismes moléculaires restent à élucider. Ce projet a pour objectif de mieux définir l'implication de HSF1 dans le développement de l'ostéosarcome par la caractérisation de son réseau transcriptionnel et en identifiant ses co-partenaires.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires régulés par HSF1 et/ou ses co-partenaires dans le développement et la progression de l'ostéosarcome est essentielle pour développer de nouveaux outils thérapeutiques et/ou prédictifs pour le traitement de ce cancer pédiatrique. Par une approche fondamentale, cette étude vise 1) à mieux comprendre comment HSF1 est impliqué dans le développement de l'OS et de définir les mécanismes moléculaires et les fonctions biologiques modulés par HSF1 par l'utilisation d'approches haut débit novatrices (ChIP-seq, RNAseq, et RPPA), 2) définir ses co-activateurs capables de réguler son activité transcriptionnelle (ChIP-seq, RIME) et de 3) cibler HSF1 comme une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement des tumeurs osseuses primitives.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Bioinformatique, biologie cellulaire, moléculaire, biochimie, expérimentation animale, bioinformatique</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <p>Steven Georges, Lidia Rodriguez Calleja , Camille Jacques, Mélanie Lavaud , Fernando Lecanda , Thibaut Quillard , Marta Tellez-Gabriel , Pierre-François Cartron , Marc Baud'huin , Francois Lamoureux , Dominique Heymann, Benjamin Ory. Loss of miR-198 and -206 during Primary Tumor Progression enables metastatic dissemination in human Osteosarcoma. Oncotarget. 2018</p> <p>Ory B, Baud'huin M, Verrecchia F, Brounais-Le Royer B, Quillard T, Amiaud J, Battaglia S, Heymann D, Redini F, Lamoureux F. Blocking HSP90 Addiction Inhibits Tumor Cell Proliferation, Metastasis Development, and Synergistically Acts with Zoledronic Acid to Delay Osteosarcoma Progression. Clin Cancer Res. 2016; 15:22:2520-33</p> <p>Lamoureux F, Baud'Huin M, Rodriguez L, Jacques C, Berreur M, Bradner JE, Rédini F, Heymann D, Ory B. (2014) Selective inhibition of BET bromodomains epigenetic signaling interferes with the bone-associated tumor vicious cycle. Nature Commun.; 5:3511. Doi: 10.1038/ncomms4511</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Karolinska institutet, Harvard</p>		