

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement : Concours / ligue contre Cancer</b>
Titre de la thèse : <b>Inhibition de la réparation de l'ADN par les pigments de microalgues</b>		3 mots-clés :      Réparation ADN, Pigment, cancer
Unité/équipe encadrante : <b>UFIP CNRS UMR 6286 / MMS</b>		
Directeur de thèse : Pr Fabrice Fleury, UFIP/Pr Benoît Chénais		N° de tél : 0251125638 Mail : fleury-f@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u>          La réparation des dommages de l'ADN durant les thérapies anticancéreuses peut contribuer à la résistance des cellules tumorales, limitant ainsi l'efficacité du traitement. Chez l'homme, la réparation des cassures double-brin (CDB) de l'ADN par recombinaison homologue fait intervenir la protéine Rad51. De nombreuses publications font état de l'importance de cette protéine dans les problèmes de résistance aux traitements anticancéreux puisque son inhibition par différentes approches (antisens, RNAi) a pour effet de sensibiliser les cellules cancéreuses aux traitements. Rad51 constitue donc une cible intéressante. Dans ce contexte, la recherche d'inhibiteurs de Rad51 pourrait permettre de proposer des solutions thérapeutiques afin d'améliorer les traitements anticancéreux actuels. Les pigments caroténoïdes de microalgues, tels que la fucoxanthine et l'astaxanthine, sont connus pour leurs effets antioxydants mais d'autres propriétés intéressantes restent à explorer. Parmi celles-ci, l'effet potentiellement inhibiteur de ces pigments vis-à-vis de Rad51 a été très peu recherché et une seule publication à ce jour rapporte l'effet inhibiteur de l'astaxanthine sur Rad51.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u>          Les résultats préliminaires que nous avons pu obtenir semblent confirmer le pouvoir inhibiteur de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue exercé par les pigments caroténoïdes et notamment la fucoxanthine. Le sujet proposé a pour objectif de démontrer que les pigments caroténoïdes tels que la fucoxanthine sont des inhibiteurs de la réparation de l'ADN, d'en comprendre le mécanisme d'action et d'en évaluer le potentiel chimio-sensibilisateur au niveau cellulaire. Cette étude permettra de mettre en évidence de nouvelles applications des pigments de microalgue dans la modulation de la réparation de l'ADN et de découvrir de nouveaux inhibiteurs de la protéine Rad51.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u>          Par des expériences utilisant des techniques de biochimie, biologie cellulaire et moléculaire, ce projet vise à étudier les effets de certains pigments issus de microalgues sur la voie de réparation par recombinaison homologue dans un contexte moléculaire et cellulaires. Les résultats obtenus permettraient d'ouvrir de nouvelles perspectives en termes de développement d'agents sensibilisateurs aux thérapies anticancéreuses mais également en termes de compréhension du mécanisme de réparation de l'ADN par recombinaison homologue et de son implication dans l'acquisition par les cellules tumorales d'une résistance à la chimiothérapie ou à la radiothérapie.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Techniques de biochimie (western-blot, test d'activité recombinase), biologie cellulaire (cytométrie en flux, test comètes) et moléculaire (RT-PCR quantitative),</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u>          - Chabot T, Defontaine A, Marquis D, Renodon-Corniere A, Courtois E, Fleury F, Cheraud Y. New Phosphorylation Sites of Rad51 by c-Met Modulates Presynaptic Filament Stability. <i>Cancers (Basel)</i>, 2019, 11(3) DOI : 10.3390/cancers11030413.          - Lafont F., Ayadi N., Charlier C., Weigel P., Nabiev I., Benhelli-Mokrani H., Fleury F. Assessment of DNA-PKcs kinase activity by quantum dot-based microarray. <i>Sci. Rep.</i>, 2018, 8:10968 DOI:10.1038/s41598-018-29256-2.          - Alligand B., Le Breton M., Marquis D., Vallette F., Fleury F. Functional effects of diphosphomimetic mutations at cAbl-mediated phosphorylation sites on Rad51 recombinase activity. <i>Biochimie</i>. 2017 Aug;139:115-124. doi: 10.1016/j.biochi.2017.05.020</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u></p>		