

Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2023-24

Laboratoire : **Unité de recherche de l'institut du thorax**, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291

N° d'équipe : Equipe de Génétique Médicale

Nom-Prénom de l'encadrant : Betty Gardie

Courriel de l'encadrant : betty.gardie@univ-nantes.fr

Candidat pressenti : /

Titre du stage : Etude fonctionnelle de mutations de gènes de la voie de l'hypoxie identifiées chez des patients atteints de polyglobulies héréditaires et tumeurs associées.

Résumé du projet proposé:

Le laboratoire travaille sur la voie de régulation de l'adaptation au manque d'oxygène (hypoxie) qui joue un rôle majeur dans la survenue de nombreuses pathologies. Nous travaillons plus particulièrement sur les polyglobulies (ou érythrocytoses) héréditaires caractérisées par un excès de production de globules rouges (lié principalement à la surexpression d'érythropoïétine (EPO)). Certains patients présentent des complications: hypertension artérielle pulmonaire, thromboses, et parfois développement de tumeurs (phéochromocytomes et tumeurs vasculaires comme les hémangioblastomes notamment). Le projet de stage portera sur l'étude fonctionnelle de mutations de gènes de la voie de l'hypoxie (*EPO*, *VHL*, *HIF2A*, *PHD2*) identifiées chez des patients atteints de polyglobulie avec ou sans complications. En fonction des mutations (changement de séquence protéique, modification de l'épissage, mutation dans le promoteur) différents tests fonctionnels seront utilisés (surexpression de mutants, extinction de l'expression du gène par siRNA ou CRISPR, tests rapporteurs luciférase, "minigene splicing assay"). Une modélisation cellulaire de la pathologie à l'aide de cellules pluripotentes induites (iPS) issues de patients a été mise en place au laboratoire. Ces iPS sont différenciées en cellules productrices d'EPO (cellules de la crête neurale, hépatocytes, organoïdes de foie) et cellules à l'origine des tumeurs vasculaires (cellules endothéliales). Des études de RT-qPCR, DGEseq, RNAseq, ATACseq seront réalisées sur ces cellules afin d'identifier les voies moléculaires altérées par les mutations. Le sécrétome de ces cellules sera également étudié afin d'identifier les facteurs oncogéniques potentiellement responsables de la survenue de tumeurs associées à certaines mutations (co-culture, étude de l'angiogenèse).

Le but est d'identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans les polyglobulies et la survenue des complications. Nos outils cellulaires pourront également avoir un usage thérapeutique, l'EPO possédant de multiples propriétés (traitement des anémies, accidents vasculaires, diabète, obésité, maladies métaboliques).

Options à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin