

Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2022-23

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.

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. 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 est actuellement mise en place au laboratoire. Des cellules pluripotentes induites sont différenciées en cellules productrices d'EPO. Des études de RT-qPCR et RNAseq seront réalisées sur ces cellules afin d'identifier les voies moléculaires altérées par les mutations.

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).