

Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2021-22

Laboratoire : Institut du Thorax, UMR1087
Intitulé/N° d'équipe : Equipe émergente Génétique médicale

Nom-Prénom de l'encadrant : Mercier Sandra

Courriel de l'encadrant : sandra.mercier@chu-nantes.fr

Titre du stage : Caractérisation transcriptomique, protéomique et fonctionnelle des variants de FAM111B impliqués dans le syndrome POIKTMP à partir de fibroblastes et d'iPs de patients

POIKTMP (Hereditary Fibrosing Poikiloderma with tendon contractures, myopathy and pulmonary fibrosis)

Résumé du projet proposé :

En 2013, notre équipe a identifié des variations dominantes faux-sens dans le gène *FAM111B* responsables d'une nouvelle entité clinique, le syndrome POIKTMP [MIM 615704], responsable d'une atteinte multisystémique : cutanée, musculaire, hépatique, pancréatique et pulmonaire (Mercier *et al.*, 2013, 2015). La fonction physiologique de *FAM111B* est encore peu connue.

Afin de comprendre le rôle de *FAM111B* dans le syndrome POIKTMP, nous avons développé des études fonctionnelles sur des modèles animaux (poisson zèbre et souris) en collaboration et sur modèles cellulaires : fibroblastes et lignée de cellules souches de patient (hIPs) différenciées en hépatocyte-like cells (HLC). Nos résultats nous orientent vers un gain de fonction de la protéine et un rôle de *FAM111B* dans la régulation du cycle cellulaire ce qui est concordant avec les données préliminaires de la littérature.

Cependant, la fonction physiologique et pathologique de *FAM111B* reste à caractériser plus finement. Des analyses protéomiques sont en cours en vue de faire des corrélations avec nos données de RNASeq et nous permettre d'identifier des partenaires de *FAM111B* et, de cette façon, un ou plusieurs biomarqueur(s) de la maladie. Nous pourrions alors envisager un criblage moléculaire à la recherche de molécules thérapeutiques. Un essai clinique associant un traitement par aspirine et metformine a débuté depuis plus d'un an chez 3 patients chez lesquels le suivi de biomarqueurs est nécessaire.

Ainsi, les objectifs du stage de M2 visent à :

- 1) Participer à l'interprétation des données protéomiques et faire des corrélations avec les études transcriptomiques (RNASeq) et les études fonctionnelles
- 2) Participer à identifier un ou des biomarqueur(s) de la pathologie sur modèles cellulaires (fibroblastes, iPS): culture cellulaire, utilisation de techniques d'immunomarquages, de RT-qPCR, de Western-Blot, techniques de transfections (constructions plasmidiques, shRNA)
- 3) Caractériser l'évolution de ce ou ces biomarqueur(s) chez les patients inclus dans l'essai thérapeutique