

Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2020-2021

Laboratoire : **UMR INSERM Université 1238**
Laboratoire PhyOs – tumeurs Osseuses primitives, Équipe Épigenétique
A partir de Jan 2022- CRCI2NA

Intitulé/N° d'équipe : **Équipe 3, Epistress**
A partir de Jan 2022, Equipe 9 CHILD (Chromatin and
transcriptional Deregulation in pediatric bone sarcoma) chef
d'équipe B. Ory

Nom-Prénom de l'encadrant : **ORY Benjamin**

Courriel de l'encadrant : **benjamin.ory@univ-nantes.fr**

Titre du stage : **Aspects Épigenétiques du développement de tumeurs Osseuses primitives, analyse single cell.**

Résumé du projet proposé :

L'ostéosarcome est la plus fréquente des tumeurs osseuses primitives affectant les enfants et les jeunes adultes (pic d'incidence entre 15 et 19 ans). Le traitement actuel de cette pathologie cancéreuse consiste en une ablation de la tumeur, associée à une polychimiothérapie. Malheureusement dans de nombreux cas, une absence de réponse aux drogues antitumorales est observée, ce qui peut provoquer alors le développement de métastases puis le décès du patient. Ainsi, le taux de survie à 5 ans est de 65% pour les ostéosarcomes non métastatiques et de seulement 20% dans le cas où des métastases sont détecté au diagnostic. Ces statistiques font de la dissémination métastatique une cible clé dans la lutte contre l'ostéosarcome.

La dissémination métastatique est un processus d'une extrême complexité composée d'une multitude d'étapes allant de l'intravasation des cellules primaires jusqu'à la prolifération en site secondaire distant après un passage par la circulation générale. La survie des cellules tumorales à travers toutes ses étapes requière de leur part une grande adaptabilité, dans un laps de temps relativement court, ce qui correspond parfaitement à un mécanisme épigénétique. Afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients, nous proposons d'explorer la possible origine épigénétique de la dissémination métastatique de l'ostéosarcome.

Notre équipe a récemment démontré l'implication des protéines à bromodomains (BET) dans la survie des ostéosarcomes. De plus, de récents travaux indiquent que ces protéines semblent se localiser sur l'ADN au niveau de régions régulatrices (Super-Enhancer) de gènes indispensables au développement tumoral, et de manière générale au niveau de tous les gènes dont l'activité transcriptionnelle est indispensable à la fonction cellulaire, qu'elle soit physiologique ou pathologique.

Grace à l'analyse de ChIPseq H3K27ac, de RNAseq et d'ATACseq (en bulk et en single cell), nous proposons d'étudier en détail les localisations exactes des protéines BET sur l'ADN des cellules métastatiques issues d'ostéosarcomes afin de localiser de potentiels gènes impliqués dans les différentes étapes de la dissémination. Notre objectif final est d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans l'espoir de développer des protocoles adaptés améliorant le pronostique des patients.