

PROPOSITION SUJET DE THESE

Concours d'attribution des Contrats Doctoraux 2019 – 2022

A renvoyer impérativement **avant le 2 mars 2019** par courriel au format **PDF** à edsvs-direction@univ-amu.fr

1. Choix du sous-jury (vous ne pouvez cocher qu'une seule case) :

JURY 1 – Biologie Cellulaire (Développement – Immunologie – Biologie Végétale – Physiologie).

JURY 2 – Microbiologie – Génomique (Bioinformatique – Biochimie Structurale – Biochimie).

JURY 3 – Neurosciences (Neurobiologie cellulaire – Neurosciences Cognitives et Comportementales – Neuroimagerie – Neurosciences Computationnelles).

JURY 4 – Biologie Santé (Oncologie – Cardiovasculaire – Santé Publique – Maladies Infectieuses – Génétique).

Laboratoire	
Nom et N° :	Marseille Medical Genetics. Unité INSERM 1251
Adresse :	Faculté de Médecine, 27 bd Jean Moulin. 13005 Marseille
Directeur :	Pr Nicolas Lévy
Website :	https://www.marseille-medical-genetics.org/
Nom de l'équipe	
Responsable équipe :	Pr Nicolas Lévy
Nombre d'HDR dans l'équipe	12
Directeur de Thèse	
Nom :	ROLL
Prénom :	Patrice
Grade :	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Courriel :	patrice.roll@univ-amu.fr
Téléphone :	04-91-32-49-39
HDR obtenue le :	20/12/2012
Nom du Codirecteur éventuel :	KASPI Elise
Nom(s) du(es) doctorant(s) en cours d'encadrement :	DELECOURT Valérie
Nom et date de soutenance du précédent doctorant encadré :	FRANKEL Diane Thèse soutenue le 18/12/2018
Publication du Doctorant :	1- Frankel D , Delecourt V, Harhoury K, De Sandre-Giovannoli A, Lévy N, Kaspi E, Roll P. <i>MicroRNAs in hereditary and sporadic premature aging syndromes and other laminopathies</i> . Aging Cell. 2018 Apr 25:e12766. doi: 10.1111/accel.12766. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 29696758; PubMed Central PMCID: PMC6052405. 2- Harhoury K, Frankel D , Bartoli C, Roll P, De Sandre-Giovannoli A, Lévy N. <i>An overview of treatment strategies for Hutchinson-Gilford Progeria syndrome</i> . Nucleus. 2018 Jan

	<p>1;9(1):246-257. doi: 10.1080/19491034.2018.1460045. PubMed PMID: 29619863; PubMed Central PMCID: PMC5973194.</p> <p>3- Guinde J, Frankel D, Perrin S, Delecourt V, Lévy N, Barlesi F, Astoul P, Roll P, Kaspi E. <i>Lamins in Lung Cancer: Biomarkers and Key Factors for Disease Progression through miR-9 Regulation?</i> Cells. 2018 Jul 16;7(7). pii: E78. doi: 10.3390/cells7070078. Review. PubMed PMID: 30012957; PubMed Central PMCID: PMC6071028.</p> <p>4- Kaspi E*, Frankel D*, Guinde J, Perrin S, Laroumagne S, Robaglia-Schlupp A, Ostacolo K, Harhoury K, Tazi-Mezalek R, Micallef J, Dutau H, Tomasini P, De Sandre-Giovannoli A, Lévy N, Cau P, Astoul P, Roll P. <i>Low lamin A expression in lung adenocarcinoma cells from pleural effusions is a pejorative factor associated with high number of metastatic sites and poor Performance status.</i> PLoS One. 2017 Aug 14;12(8):e0183136. doi: 10.1371/journal.pone.0183136. eCollection 2017. PubMed PMID: 28806747; PubMed Central PMCID: PMC5555706.</p> <p>* contribution égale des auteurs</p>
--	---

Résumé du projet de thèse (**420 mots max**) comprenant:

Titre : Rôle des microARNs dans la Progeria de Hutchinson-Gilford et syndromes apparentés.

Positionnement du projet :

La Progeria est une maladie génétique rare et incurable, caractérisée par un vieillissement précoce et accéléré aboutissant au décès des patients vers l'âge de 14 ans. Elle est due à une mutation autosomique dominante du gène *LMNA* engendrant la synthèse d'une protéine nucléaire anormale et toxique, la progérine. Celle-ci s'accumule *in vivo* au cours du vieillissement des patients et génère des anomalies nucléaires dose-dépendantes, à la fois morphologiques et fonctionnelles. Notre équipe travaille depuis quelques années sur la dérégulation des microARNs (miRs) dans cette pathologie. Une première étude menée par deux étudiantes en Thèse a mis en évidence sur des fibroblastes de patients, l'impact de l'accumulation de la progérine sur l'expression de plusieurs miRs et les conséquences physiopathologiques de la dérégulation de certains d'entre eux. Nous avons réalisé récemment grâce au soutien de l'AFM (Association Française contre les Myopathies), une étude par séquençage haut débit (NGS) des transcrits (ARNm, miRs et lncRNAs) sur des cellules (fibroblastes et cellules dérivées d'iPS) de patients atteints de Progeria et de syndromes apparentés, associés ou non à une accumulation de progérine.

Objectifs :

- 1/** Analyser les données obtenues à partir du NGS et identifier des transcrits et des voies métaboliques d'intérêt.
- 2/** Réaliser des études fonctionnelles en fonction des transcrits sélectionnés afin de comprendre leur implication dans la physiopathologie de la Progeria et des syndromes apparentés.
- 3/** Évaluer ces transcrits/voies en tant que nouvelles cibles thérapeutiques.

Méthodes :

- 1/** Analyse bibliographique des données issues du NGS.
- 2/** Tests fonctionnels à partir de fibroblastes (ou autres types cellulaires) de Progeria et syndromes apparentés (culture cellulaire, transfection de miRs et d'anti-miRs, quantification de miRs par RT-qPCR, étude de la prolifération, de la sénescence, techniques d'immunofluorescence, western blot, cytométrie en flux...).
- 3/** Recherche de drogues ciblant les transcrits/voies sélectionnés. Évaluation préclinique de ces drogues *in vitro* et *in vivo* sur modèle murin de Progeria, disponible au laboratoire.

Résultats attendus :

- Identification de nouveaux mécanismes moléculaires communs dérégulés participant à la physiopathologie de la Progeria et des syndromes apparentés.
- Identification de nouveaux biomarqueurs de ces maladies.
- Identification de nouvelles drogues pouvant potentiellement traiter les patients.

Profil du candidat demandé :

M2 « Biologie Santé », parcours « Génétique Humaine et Médicale ».
Bonnes connaissances en biologie cellulaire et moléculaire, autonomie dans son travail, étudiant(e) sérieux(se) et motivé(e).

ATTENTION : les porteurs de projet ayant obtenu un Contrat Doctoral lors de la session de juin 2018 ne sont pas éligibles au concours 2019.