

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Concours ED
Titre de la thèse : Modes de prolifération alternatifs: mécanismes et dynamiques		3 mots-clés : Cycle cellulaire / Dynamiques de prolifération / Biologie synthétique
Unité/équipe encadrante : Institute of Genetics and Development of Rennes, UMR 6290, SyntheCell Team		
Directeur de thèse : Damien Coudreuse		N° de tél : 02 23 23 44 37 Mail : damien.coudreuse @univ-rennes1.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>La régulation du cycle cellulaire est un aspect essentiel de la biologie des cellules eucaryotes, jouant un rôle clé au cours du développement et dans les tissus adultes. Cependant, une dérégulation du cycle cellulaire peut aboutir à une prolifération anormale et au cancer, et les mécanismes qui modulent le cycle cellulaire représentent des cibles importantes pour les thérapies anticancéreuses. Etudier comment la prolifération des cellules normales est régulée représente donc une étape essentielle pour comprendre la façon dont ce processus est altéré dans un contexte pathologique, et un point de départ pour le design de nouveaux traitements contre le cancer. Enfin, l'acquisition de résistance aux thérapies est un problème important en biologie du cancer et disséquer les modes alternatifs de croissance mis en place dans les cellules tumorales quand leur prolifération est perturbée est un aspect critique de la recherche contre le cancer.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>L'étude des mécanismes impliqués dans la croissance des tumeurs est essentielle pour comprendre ce processus, développer de nouvelles thérapies et prévenir l'acquisition de résistance aux traitements. Cependant la complexité et l'hétérogénéité génétique des cellules cancéreuses rend cela difficile, et des modèles expérimentaux sont nécessaires. Les mécanismes centraux du cycle cellulaire sont conservés de la levure à l'homme. Nous proposons donc de prendre une approche unique et novatrice basée sur des réseaux de contrôle artificiels du cycle cellulaire chez la levure de fission pour 1) étudier les processus qui sont altérés dans des cellules sélectionnées pour leur capacité à proliférer malgré l'absence de régulations centrales de leur cycle cellulaire, et 2) évaluer comment la modulation du profil temporel de l'activité des CDKs (cyclin-dependent kinases) pourrait représenter un moyen efficace pour les cellules de promouvoir leur prolifération.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Ce projet se base sur des expériences d'évolution en laboratoire que nous avons réalisées et qui ont permis l'identification de mutants avec un fort potentiel prolifératif malgré l'absence d'éléments centraux de leur réseau de contrôle du cycle cellulaire. Nous proposons d'utiliser ces souches comme modèles pour étudier comment des cellules peuvent optimiser leur prolifération et pour comprendre les mécanismes d'acquisition de résistance aux thérapies anticancéreuses. Dans un premier temps, nous disséquerons les mécanismes moléculaires permettant l'amélioration de la croissance dans les cellules sélectionnées au cours de nos approches d'évolution. La caractérisation de ces processus nous permettra de comprendre comment une cellule peut s'accommoder d'altérations de la régulation du cycle cellulaire. Ensuite, nous nous intéresserons à un aspect central du contrôle de la prolifération cellulaire par les CDKs. En particulier, nous évaluerons la relation entre la prolifération et le profil temporel de l'activité CDK. Cela nous amènera à établir si la modulation de ces dynamiques d'activité représente un moyen pour les cellules de favoriser leur prolifération. Cela aura des implications importantes en biologie du cancer, suggérant que la dérégulation du cycle cellulaire peut dépendre de paramètres quantitatifs et dynamiques plutôt que de changements qualitatifs du réseau de contrôle du cycle.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u></p> <p>Le candidat doit avoir une bonne connaissance des méthodes de génétique et de biologie moléculaire. Les étudiants ayant des aptitudes en imagerie de cellules vivantes sont encouragés à postuler. Un bon niveau en anglais parlé et écrit est essentiel, toutes les réunions et discussions au sein de l'équipe étant en anglais.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <p>Chen T, Gomez-Escoda B, Munoz-Garcia J, Babic J, Griscom L, Wu PY, Coudreuse D <i>A drug-compatible and temperature-controlled microfluidic device for live-cell imaging</i> Open Biology, 2016 Aug;6(8). pii: 160156. doi: 10.1098/rsob.160156.</p> <p>Banyai G, Baïdi F, Coudreuse D* and Szilagy Z <i>Cdk1 activity acts as a quantitative platform for coordinating cell cycle progression with periodic transcription</i> Nature Communications, 2016, 2016 Apr 5;7:11161. doi: 10.1038/ncomms11161 * Co-senior and corresponding Author</p> <p>Gérard C, Tyson JJ, Coudreuse D*, Novak B <i>Cell cycle control by a minimal Cdk network</i> PLoS Comput Biol. 2015 Feb 6;11(2) * Co-senior and corresponding Author</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u></p> <p>Ne s'applique pas à ce projet</p>		