

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 : Impact de l'organisation de la réplication de l'ADN sur la maintenance et l'évolution du génome		3 mots-clés : Réplication de l'ADN / Maintenance du génome / Plasticité du génome
Unité/équipe encadrante : IGDR, CNRS UMR 6290		
Directeur de thèse : Pei-Yun Jenny WU		N° de tél : 02 23 23 44 06 Mail : pei-yun.wu@univ-rennes1.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Les altérations du génome sont une caractéristique des cellules cancéreuses et une force motrice de la tumorigenèse. Une des principales sources de cette variabilité génétique est l'instabilité génomique qui contribue à accroître l'hétérogénéité cellulaire, facteur critique du développement de cancers et de l'acquisition de résistance aux traitements. Des études récentes ont analysé le type et la distribution des mutations qui s'accumulent au cours de la tumorigenèse et suggèrent un lien entre ces processus et la duplication du génome. Nos précédents travaux ont de plus démontré que le programme de réplication définit le profil d'instabilité génomique le long des chromosomes. Etudier l'acquisition de l'hétérogénéité cellulaire est essentiel pour notre compréhension de la progression du cancer. Il est donc nécessaire de disséquer les mécanismes qui gouvernent l'organisation de la duplication du génome ainsi que la façon dont cette organisation contribue à l'évolution des tumeurs. Nous proposons de répondre à ces questions par une approche multidisciplinaire qui apportera des éléments essentiels pour notre connaissance des processus qui façonnent le génome dans des contextes normaux et pathologiques.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>Au cours de la réplication de l'ADN, le matériel génétique est particulièrement susceptible aux dommages et erreurs. Chez les eucaryotes, la duplication du génome est organisée dans l'espace et dans le temps, générant des profils types de réplication, ou programmes, dans différents types cellulaires. Nos récents résultats suggèrent que la réplication pourrait aussi être responsable du profil d'altérations génétiques qui sont acquises au cours du temps dans une population de cellules et que des changements de l'organisation de la duplication du génome pourraient moduler la nature et la distribution de ces mutations. Nous proposons donc d'étudier à la fois les mécanismes qui déterminent l'architecture de la duplication de l'ADN mais aussi comment le matériel génétique est façonné par cette organisation au cours de l'évolution du génome.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Ce projet implique deux directions de recherche complémentaires. Tout d'abord, si nos résultats ont montré que l'activité CDK (cyclin-dependent kinase) est déterminante pour l'établissement du programme de réplication, l'importance des dynamiques de cette activité en G1/S pour la duplication du génome et sa maintenance reste inconnue. Nous répondrons à cette question en utilisant des levures de fission génétiquement modifiées qui permettent une modulation précise et dynamique de l'activité CDK <i>in vivo</i> avec une résolution temporelle importante. Nous évaluerons ensuite l'impact de ces dynamiques en G1/S sur la durée de la phase S, le profil de réplication de l'ADN et la stabilité du génome. Ensuite, nous déterminerons la contribution du programme de réplication au profil des mutations qui sont acquises au cours de l'évolution du génome sur le long terme. Nous utiliserons pour cela une approche d'évolution expérimentale dans des conditions qui récapitulent le cas des cellules cancéreuses, dans lesquelles la synthèse de l'ADN est perturbée par des stresses intrinsèques et extrinsèques. Enfin, étant donné que des altérations du programme de réplication ont été observées dans de nombreux cancers, nous étudierons comment des mutations qui modifient de manière significative cette organisation pourraient moduler le pool d'altérations génétiques acquises dans ces cellules.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u></p> <p>Le candidat devra avoir une formation en biologie cellulaire, génétique et biologie moléculaire. L'étudiant devra avoir un bon niveau en anglais parlé et écrit, les réunions d'équipe et les discussions se faisant en anglais.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <p>Perrot A, Millington CL, Gomez-Escoda B, Schausi-Tiffoche D, and Wu PY. CDK activity provides temporal and quantitative cues for organizing genome duplication. <i>PLOS Genetics</i>, 14(2):e1007214.</p> <p>Chen T, Gomez-Escoda B, Munoz-Garcia J, Babic J, Griscom L, Wu PY*, and Coudreuse D*. A drug-compatible and temperature-controlled microfluidic device for live-cell imaging. <i>Open Biology</i> (2016) 6:160156. *co-corresponding and co-senior authors</p> <p>Wu, PY* and Nurse P. Replication origin selection regulates the distribution of meiotic recombination. <i>Molecular Cell</i> (2014) 53:655-662. *corresponding author</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Ne s'applique pas à ce projet.</p>		