

Offre de thèse à l'IBS Grenoble : Études de mécanismes de chimio-résistance par microscopie de super-résolution

Titre du projet : Dynamique cellulaire de l'ADN glycosylase NTH1 et de son partenaire YB1 par microscopie de super-résolution.

Laboratoire : Institut de Biologie Structurale (IBS) à Grenoble, France - Groupe d'Imagerie Intégrée de la Réponse au Stress (I2SR) / Équipe Organisation et Maintenance du Génome (GenOM).

Site web : <https://www.ibs.fr/research/research-groups/integrated-imaging-of-stress-response-group/genome-organisation-maintenance-genom-team/>

Directrice de thèse : Dr. Fabienne Hans (MCF Univ. Grenoble Alpes)

Co-directeur de thèse : Dr. Joanna Timmins (Responsable de l'équipe GenOM)

Financement : bourse de thèse IDEX UGA d'une durée de 3 ans à partir du 1er octobre 2022.

École doctorale : [École doctorale Chimie et Sciences du Vivant de l'Université Grenoble Alpes](#).

Résumé du projet : Les thérapies anticancéreuses visent pour la plupart à créer des dommages irréversibles au niveau du génome, entraînant la mort cellulaire. Cependant, de nombreux cas de résistance à ces thérapies initialement efficaces ont été rapportés et sont liés à la réactivation de certaines voies de réparation de l'ADN. Il existe donc un intérêt croissant pour l'étude des mécanismes qui sous-tendent la maintenance du génome afin de mieux comprendre l'étiologie et l'évolution des cellules cancéreuses et de développer des approches thérapeutiques anticancéreuses personnalisées. Dans notre équipe de recherche, nous nous intéressons particulièrement à l'ADN glycosylase bifonctionnelle humaine NTH1, une enzyme de la voie de réparation par excision de bases (BER), et à son partenaire YB1, une oncoprotéine, maintenant reconnue comme un marqueur métastatique. YB1 interagit directement avec NTH1 in vivo et in vitro, et stimule son activité de réparation de l'ADN. De manière intéressante, dans certaines tumeurs, l'échappement aux chimiothérapies peut être expliqué, en partie, par l'augmentation de l'activité catalytique de NTH1 induite par YB1. Afin de mettre en lumière les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent les fonctions de NTH1 et YB1 dans la chimiorésistance, nous souhaitons développer un nouvel axe de recherche au sein de l'équipe pour explorer la localisation et la dynamique cellulaires de NTH1 et YB1 en réponse aux dommages de l'ADN causés par les agents chimiothérapeutiques. Notre objectif est de déterminer si ces facteurs se localisent dans des régions ou structures spécifiques du cytoplasme et/ou du noyau en relation avec leurs fonctions. Pour y parvenir, nous proposons d'utiliser la microscopie de localisation à molécule unique qui permet des études cellulaires à la plus haute résolution spatiale possible (jusqu'à 10nm). Ce projet nous permettra également d'identifier de potentiels nanodomains chromatiniens associés à NTH1 et, plus largement, à l'activité BER, et d'évaluer l'influence de YB1 sur le recrutement de NTH1 et d'autres protéines BER à la chromatine et en particulier aux sites de dommages oxydatifs de l'ADN. Collectivement, ce projet fera la lumière sur les mécanismes fondamentaux de réparation de l'ADN et leur régulation qui sont en jeu dans les cellules cancéreuses chimiorésistantes. Ces travaux contribueront également à la recherche translationnelle dans le domaine des tumeurs chimiorésistantes en identifiant les déterminants de la formation du complexe NTH1-YB1, qui nous l'avons récemment démontré constitue une cible prometteuse pour de nouveaux médicaments anticancéreux. L'inhibition de la formation de ce complexe pourrait en effet servir de base au développement de nouveaux médicaments qui pourraient améliorer significativement l'efficacité du traitement des tumeurs résistantes aux médicaments déjà sur le marché.

Mots-clés : Microscopie de super-résolution ; Cancer ; Réparation de l'ADN ; ADN glycosylase ; Chimio-résistance.

Méthodologie : Biologie moléculaire ; Culture cellulaire ; Microscopie de localisation à molécule unique (STORM, PALM et tracking de molécule unique, sptPALM).

Profil de le/la candidat(e) : Le/la candidat(e) doit être très motivé(e), titulaire d'un Master en physique, biophysique ou biologie structurale, avec un intérêt marqué pour la microscopie optique et le traitement de données, doit posséder d'excellents résultats universitaires et une formation de base en biologie. Une expérience préalable des techniques de microscopie de super-résolution serait un atout indéniable.

Candidature : Pour postuler, veuillez envoyer votre curriculum vitae, ainsi que vos relevés de Master (incluant les notes et le classement), une lettre de motivation et deux lettres de recommandation à Fabienne Hans (fabienne.hans@ibs.fr) et Joanna Timmins (joanna.timmins@ibs.fr) avant le 3 juin 2022.