

Formulaire de stage (sur une page maximum)  
Parcours M2 GGBS 2021-22

Laboratoire : Phy-OS UMR1238, et à partir de Janvier 2022- CRCI2NA

Intitulé/N° d'équipe : Equipe 1, et à partir de Janvier 2022- Equipe 9 : CHILD (Chromatin and transcriptional Deregulation in pediatric bone sarcoma)

Nom-Prénom de l'encadrant : Franck Verrecchia

Courriel de l'encadrant : franck.verrecchia@univ-nantes.fr

Titre du stage : Etude de la Tafazzin dans les mécanismes de résistances aux chimiothérapies dans l'ostéosarcome

Résumé du projet proposé :

**Les ostéosarcomes (OS)** sont les tumeurs osseuses malignes primaires les plus fréquentes chez les enfants et les adolescents. Le traitement standard des OS consiste en une résection chirurgicale complète associée à des chimiothérapies néo-adjuvantes et adjuvantes. Malheureusement, les OS sont des tumeurs particulièrement résistantes à la chimiothérapie et la résistance au traitement reste l'une des principales causes de décès des patients. L'absence de réponse aux traitements conventionnels souligne l'urgence de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans ce contexte, les avancées dans la compréhension des bases moléculaires de la pathogenèse des OS, parallèlement à l'émergence de thérapies développées pour inhiber spécifiquement les voies de signalisation associées au cancer, semblent être intéressantes.

Une analyse transcriptomique en RNA-séquençage de cellules d'OS résistantes à la chimiothérapie a mis en évidence la surexpression d'une enzyme mitochondriale, la tafazzine. Cette enzyme participe à la stabilité des cardiolipines, protéines impliquées dans la chaîne respiratoire des mitochondries. L'inhibition de cette protéine dans les cellules résistantes à l'aide de shRNA entraîne la mort des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*. Nous avons réalisé un séquençage en 3'SRP des cellules résistantes avec ou sans le shRNA dirigé contre tafazzine.

L'objectif de ce projet sera 1) d'analyser les résultats du séquençage transcriptomique afin de déterminer l'expression des gènes différentiellement exprimés lors de l'inhibition de la tafazzin grâce à un shRNA. 2) à l'aide des résultats de l'analyse bio-informatique, de déterminer les cibles cellulaires impliquées dans le mécanisme de résistance, et de valider ces résultats *in vitro* à l'aide des techniques de culture cellulaire et de biologie moléculaire.

Ce projet sera donc transversal pour lequel l'étudiant développera des compétences bio-informatique mais aussi des techniques de biologie cellulaire (culture cellulaire, test de viabilité, test de clonogénicité, cytométrie en flux, microscopie confocale), de biologie moléculaire (RT-qPCR), et de biochimie (western blot).