



Cibler la division des cellules tétraploïdes en prévenant l'adaptation du fuseau mitotique.



Ce projet pour un étudiant en Master vise à comprendre comment le fuseau mitotique s'adapte à des anomalies chromosomiques telles que la tétraploïdie, anomalie fréquemment rencontrée dans les cellules cancéreuses. Ce stage s'effectuera au sein de l'Institut Génétique et Développement de Rennes (IGDR, Univ. Rennes 1, UMR-CNRS 6290) et plus précisément dans l'équipe CeDRE « une Ingénierie Inverse de la Division Cellulaire ».

Intérêts et approches de recherche de l'équipe :

Notre équipe étudie la division cellulaire par une approche de biophysique cellulaire ; nous souhaitons comprendre la robustesse de la division cellulaire en étudiant et modélisant les interactions biophysiques et mécaniques entre les acteurs moléculaires de la mitose.

Motivation du projet de recherche :

Le passage à l'état tétraploïde, c'est à dire le doublement du nombre de chromosome, d'une cellule cancéreuse permet, l'apparition de nouveaux remaniements chromosomiques, ce qui favorise la survenue de nouveaux clones tumoraux aneuploïdes et hétérogènes. À son tour, l'aneuploïdie, premier marqueur des tumeurs, est associée à un mauvais pronostic quel que soit le type de cancer du fait de la plus grande résistance qu'elle confère face aux traitements anti-cancéreux existants. C'est pourquoi les cellules tétraploïdes sont devenues une cible de nouveaux traitements anti-cancéreux. Néanmoins, peu d'études ont été menées pour cibler la capacité du fuseau mitotique à ségréger un double lot de chromosomes. En utilisant l'embryon de *Caenorhabditis elegans* comme organisme modèle pour l'étude de la division cellulaire, nous avons mis en évidence que la ségrégation des chromosomes et que les mouvements du fuseau aux différentes étapes de la mitose sont similaires entre des cellules diploïdes et tétraploïdes. Durant le projet en cours, nous avons identifié trois mécanismes candidats permettant à la cellule de s'adapter au doublement du nombre de chromosomes. Si les deux premiers aspects seront explorés cette année, le troisième nécessite une investigation plus poussée. Il s'agit d'une adaptation du comportement mécanique du fuseau lui-même, sujet d'étude de ce projet. Nous souhaitons rechercher les mécanismes qui modifient les paramètres mécaniques du fuseau et lui permettent de s'adapter à la tétraploïdie.

Objectif du stage:

Le candidat choisi testera des stratégies pour affaiblir la robustesse de la mitose, et ainsi proposer des cibles afin de prévenir spécifiquement la division des cellules tétraploïdes. Cette étude se fera à partir de méthodes établies dans l'équipe : cela inclura l'enregistrement à haute fréquence (33 images/s) au microscope à fluorescence d'embryons en cours de division et exprimant un marqueur des centrosomes. De ces enregistrements seront déduits la position et les mouvements fins des centrosomes à l'aide d'une analyse d'images automatisée. L'utilisation d'un modèle biophysique permettra ensuite d'accéder aux propriétés mécaniques du fuseau. Grâce à cette caractérisation, le rôle de candidats potentiellement impliqués dans l'adaptation de ces paramètres sera testé par une approche ciblée (ARN interférent ou mutants) afin d'altérer spécifiquement l'adaptabilité et donc la robustesse de la division dans le cas de la tétraploïdie.

Environnement du stage et compétences développées :

Le candidat aura une formation en biologie cellulaire et moléculaire et idéalement quelques connaissances de base en microscopie. Le projet se déroulera dans une équipe interdisciplinaire composée de spécialistes en biologie, physique, analyse d'images et statistique. Une ouverture d'esprit sur ces disciplines est donc nécessaire. L'étudiant pourra acquérir des compétences techniques en microscopie de fluorescence, en analyse quantitative d'images, en biologie moléculaire (clonage), et en génétique mendélienne (croisement de souches de nématodes). Selon la compétence et la motivation du candidat, une thèse est envisageable à l'issue du stage et le candidat sera accompagné dans la recherche de bourses.

Contact Laurent Chesneau – laurent.chesneau@univ-rennes1.fr

Équipe CeDRE (Resp. Jacques Pécreaux - jacques.pecreaux@univ-rennes1.fr)

Site de l'équipe : <http://pecreaux.openwetware.org/>

IGDR, CNRS-UMR 6290 – Faculté de Médecine (Univ. Rennes 1), 2 Av. du Pr. Léon Bernard, 35043 Rennes Cedex