

<b>Profil N° (à remplir par VAS)</b>	<b>FINANCEMENT Demandé</b> <b>ARED</b>
	<b>Acquis</b> <b>Ligue</b>
<b>Fiche Résumé du sujet de thèse 2017</b> <b>Champs disciplinaire</b> <b>Biologie fondamentale et Santé</b>	
Titre de la thèse : (1-2 lignes) Rôle des protéines TET dans la réparation des cassures de l'ADN et l'activation de la transcription	
3 mots-clés : (1 ligne) <b>TET / Réparation de l'ADN / Transcription</b>	<b>ACRONYME</b> TIDDR
Unité/équipe encadrante : <b>UMR6290 CNRS, IGDR, Equipe SPARTE</b>	
Nom du responsable scientifique: <b>Gilles Salbert</b>	
Nom du codirecteur : <b>Sébastien Huet</b>	
Contact : gilles.salbert@univ-rennes1.fr, sebastien.huet@univ-rennes1.fr	
Contexte socioéconomique et scientifique : (10 lignes) L'instabilité génétique est une caractéristique des cellules cancéreuses et est notamment due à des déficiences dans les systèmes de réparation des cassures doubles brins dans l'ADN. L'ADN associé aux protéines histones forme la fibre chromatienne qui permet l'apposition de marques dites "épigénétiques" essentielles à la structuration tridimensionnelle du génome et à l'organisation de domaines compétents pour la transcription, la réplication mais aussi la réparation. Dans ce projet, nous souhaitons analyser l'impact des phénomènes d'oxydation de la 5-méthylcytosine (5mC) en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC) médiés par les protéines TET sur les processus de réparation des dommages à l'ADN. La 5hmC a récemment été montrée comme étant enrichie au niveau de dommages à l'ADN induits par irradiation et nous chercherons par des approches d'imagerie en temps réel et de génomique/épigénomique à caractériser les fonctions de cette base modifiée dans la régulation de l'efficacité et de la modalité des processus de réparation des cassures.	
<i>Les hypothèses et questions posées (8 lignes)</i> Des publications récentes indiquent que l'oxydation des 5mC pourrait jouer un rôle dans la réparation de l'ADN. Dans ce contexte, il semble essentiel de s'intéresser aux relations existant entre les protéines TET, l'apparition de cassures et leur réparation ainsi que leur lien avec l'activation de la transcription elle-même associée à des cassures de l'ADN. Nous proposons d'étudier cette relation en mettant en place un programme de recherche qui permettra de répondre notamment aux questions suivantes: - Quelle est la dynamique de recrutement des protéines TET aux sites de cassure? - L'activité des TET a-t-elle une influence sur la dynamique d'engagement des facteurs de réparation? - L'oxydation des 5mC joue-t-elle un rôle dans la sélection du mode de réparation des cassures?	
<i>Les grandes étapes de la thèse et démarche (10-12 lignes)</i> Notre projet s'organise autour de deux objectifs majeurs. Tout d'abord, nous chercherons à préciser le rôle de l'oxydation de la 5-méthylcytosine (5mC) en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC) par les enzymes TET dans les processus de réparation de dommages dans l'ADN non liés à l'activité transcriptionnelle. Nous analyserons en particulier l'influence de l'équilibre 5mC/5hmC sur les remodelages de la chromatine observés à proximité des dommages et supposés favoriser leur réparation. Le second objectif de ce projet sera d'étudier la fonction potentielle de la 5hmC dans les mécanismes d'induction et de réparation de cassures dans l'ADN liés à la modulation de la transcription. Notre démarche s'appuiera sur l'analyse des processus permettant la réparation de l'ADN soit dans le contexte de cassures "artificielles" induites par irradiation laser ou par des enzymes de restriction ciblant un nombre limité de sites dans le génome, soit dans le contexte de cassures "naturelles" liées à l'activité transcriptionnelle.	
<i>Approches méthodologiques et techniques envisagées (4-6 lignes)</i> La mise en œuvre de ce projet nécessitera des approches d'imagerie en temps réel permettant de localiser et suivre des protéines de réparation ainsi que les protéines TET portant des étiquettes fluorescentes au sein de noyaux ayant subi une irradiation laser ou des coupures de l'ADN médiées par des enzymes de restriction. L'immunoprécipitation de la chromatine et des techniques de localisation de la 5hmC à l'échelle du génome seront aussi employées pour analyser l'engagement de facteurs de réparation et leur lien avec l'activité des TET au sein de régions régulatrices de la transcription.	
Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) Des compétences en culture cellulaire, biologie moléculaire et microscopie seront appréciées.	