



École Pratique
des Hautes Études

PSL 



Integrative Master for Global Health and Ecology Parcours « Physiopathologie intégrative »

Stage de recherche en laboratoire, association ou entreprise **pour l'année 2019-2020**

X Master 1 X Master 2

Titre proposé : Etude des mécanismes moléculaires mis en jeu dans la prédisposition aux cancers rénaux

Structure d'accueil : Groupe « Génétique Oncologique EPHE »
INSERM U1186, Institut Gustave Roussy, Pavillons de Recherche
114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif

Tutrice scientifique :

Nom, prénom : COUVE Sophie

Qualité : Maître de Conférences EPHE

Téléphone : 01 42 11 40 11

Fax : 01 42 11 52 88

Courriel : sophie.couve@gustaveroussy.fr et sophie.couve@ephe.psl.eu

Choisissez 5 mots clefs qui permettent de décrire plus précisément le projet:
cancérogénèse, gènes de prédisposition, CRISPR, biologie cellulaire.

Description du projet (environ 1/2 page):

Le cancer du rein représente 3% des cancers de l'adulte. En France 14.000 nouveaux patients sont découverts chaque année. Près de 30% des patients ont des métastases lors du diagnostic et le cancer du rein est responsable de 4.000 décès par an en France. La majorité des cancers du rein est d'origine sporadique. Le tabac, l'obésité, l'hypertension artérielle et certaines expositions professionnelles représentent les principaux facteurs de risque connus. Les prédispositions héréditaires sont estimées à 3% de l'ensemble des cancers du rein mais sont d'un intérêt capital tant au plan clinique que fondamental. Une dizaine d'affections a été décrite et une quinzaine de gènes de prédisposition ont été identifiés.

Afin de mieux comprendre la prédisposition et l'instabilité génétique du cancer du rein, nous souhaitons caractériser les cellules rénales de patients atteints d'un cancer du rein familial. Les expériences sont limitées par le fait que ces cellules ne sont pas toujours disponibles. Notre objectif est d'établir des modèles cellulaires humains en utilisant la **technologie de modification ciblée de l'ADN (Gene Editing), la technique CRISPR/Cas9**. Nous explorerons les conséquences de la perte d'un allèle sur un ensemble de processus cellulaires. Une meilleure compréhension des mécanismes de tumorigénèse permettrait l'identification de nouvelles cibles pour des traitements anticancéreux.

Approches/méthodologies qui seront utilisées pour aborder la problématique :

- **culture cellulaire (entretien de ligne, transfection,...)**
- **technologie de modification ciblée de l'ADN CRISPR/Cas9**
- **microbiologie**
- **biologie moléculaire (clonage, séquençage,...)**

Références bibliographiques :

- Couve *et al.* Genetic evidence of a precisely tuned dysregulation in the hypoxia signaling pathway during oncogenesis. *Cancer Res.* 2014 Nov 15;74(22):6554-64.
- Le Cong, Ran F.A, Cox D, Lin S, Barreto R, Habib N, Hsu P.D, Wu X, Jiang W, Marraffini L.A, Zhang F. Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems. *Science.* 2013, Vol 339, 819-823.
- Mali P, Yang L, Esvelt K.M, Aach J, Guell M, DiCarlo J.E, Norville J.E, Church G.M. RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9. *Science.* 2013, Vol 339, 823-826.
- Richard S, Gardie B, Couvé S & Gad S. Von Hippel-Lindau: how a rare disease illuminates cancer biology. *Seminars in Cancer Biology.* 2013. Feb;23(1):26-37
- Richard S, Ladroue C, Gad S, Giraud S, Gardie B, Réseau national maladie de VHL et prédispositions héréditaires au cancer du rein de l'Institut national du cancer (INCa). Génétique et angiogenèse : l'exemple de la maladie de von Hippel-Lindau. *Bull Cancer.* 2007 Jul;94 Spec No:S170-9. Revue.