

DEMANDE D'ALLOCATION DE RECHERCHE DE L'ED SISEO
Année universitaire 2017-2018
SUJET DE THESE

<p>1. LABORATOIRE</p> <p>Nom ou sigle : <i>LIBM</i> Statut : <i>EA7424</i></p>	<p>2. DIRECTION DE THÈSE</p> <p>Directeur de thèse (HDR) : <i>Messonnier Laurent</i> Codirecteur : <i>Christophe Hourdé</i> Et <i>Julie Dumonceaux</i></p>
<p>Domaine de compétences de l'ED SISEO :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Environnement <input type="checkbox"/> - Organisations <input type="checkbox"/> - Systèmes <input checked="" type="checkbox"/> 	<p>Collaborations éventuelles :</p> <p>- <i>« Queen Square Centre for Neuromuscular Diseases »</i> <i>laboratoire de recherche sur les maladies neuromusculaires</i> <i>University College of London (UCL)</i></p>
<p>3. SUJET DE THÈSE</p> <p>Titre : <i>Approches thérapeutiques pour la dystrophie Facioscapulohumérale</i></p>	
<p>4. RESUME (Français et Anglais)</p>	
<p>FSHD is one of the most common muscular dystrophies and so far there is no curative or preventive treatment. FSHD is characterized by a loss of repressive epigenetic marks within the D4Z4 array leading to the aberrant expression of the DUX4 transcription factor. We have recently published a new therapeutic approach targeting the DUX4 mRNA in vitro and the aim of the project is to evaluate this approach in vivo using a mouse model expressing DUX4 already secured in the lab.</p> <p>La FSHD est l'une des dystrophies musculaires les plus fréquentes et jusqu'à présent il n'existe aucun traitement curatif ou préventif. La FSHD est caractérisée par la perte de marques épigénétiques répressives au niveau de la partie sub-télomérique du chromosome 4 (au niveau des répétitions D4Z4) conduisant à l'expression aberrante du facteur de transcription DUX4. Nous avons récemment publié une nouvelle approche thérapeutique visant l'ARNm DUX4 in vitro et le but du projet est d'évaluer cette approche in vivo en utilisant un modèle de souris exprimant DUX4 déjà disponible au laboratoire.</p>	

5. PROJET DE RECHERCHE DETAILLE

L'objectif général de ce projet est le développement d'une approche thérapeutique pour une des plus fréquentes maladies neuromusculaires, la dystrophie Facioscapulohumérale (FSHD). Il n'existe en effet traitement préventif ou curatif pour cette maladie génétique qui touche 1 personne sur 7000. Les premiers symptômes sont une atrophie des muscles du visage, des épaules et des bras, qui se propage ensuite souvent à l'ensemble de la musculature. Cette maladie n'est pas létale, mais grandement handicapante, affectant la qualité de vie des malades et développer une thérapie pour cette maladie est donc un enjeu sociétal important.

D'un point de vue moléculaire et génétique, la FSHD est caractérisée par la perte de marques épigénétiques répressives au niveau de la partie sub-télomérique du chromosome 4 et plus particulièrement au niveau des répétitions D4Z4. Or, le cadre ouvert de lecture du gène DUX4 est présent dans chaque répétition D4Z4 et les modifications épigénétiques observées chez les patients FSHD conduisent à l'expression aberrante de ce gène. DUX4 est un facteur de transcription et son expression conduit à la dérégulation de centaines de gènes dans les muscles des patients.

La FSHD est donc une maladie à gain de fonction et les stratégies thérapeutiques doivent être basées sur l'extinction du gène DUX4. L'équipe de J. Dumonceaux a récemment publié une nouvelle approche thérapeutique visant à réduire l'expression de DUX4, basée sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens visant l'ARNm DUX4. La preuve de concept a été réalisée *in vitro* et **l'objectif de la thèse sera d'évaluer *in vivo* cette approche thérapeutique inédite.** Nous utiliserons un modèle de souris exprimant DUX4 qui est déjà dans notre animalerie et toutes les techniques requises pour la bonne marche du projet sont déjà en place.

Ce projet associe 2 laboratoires qui, de par leurs expertises respectives et leur complémentarité assurent la réussite de ce travail. D'une part, le **LIBM Université Savoie Mont Blanc** dont l'expertise en myologie et en évaluation de la fonction musculaire va permettre de définir les conditions optimales pour tester l'approche thérapeutique mais aussi évaluer finement la réussite de cette approche thérapeutique ; d'autre part, « **Queen Square Centre for Neuromuscular Diseases** » laboratoire de recherche sur les maladies neuromusculaires dont l'équipe de Julie Dumonceaux est spécialisée dans le développement de stratégies thérapeutiques (thérapie génique et cellulaire) pour des maladies musculaires. Ce projet pluridisciplinaire (physiologie, biologie cellulaire, biologie moléculaire) repose en effet sur un **partenariat étroit entre l'Université Savoie Mont Blanc et « University College of London (UCL) »**. Cette co-tutelle est une opportunité pour évoluer dans différents domaines de la recherche et participer à une étude regroupant des chercheurs de tout horizon (chercheur staps, médecin, généticien, vectorologiste, biologiste moléculaire...).

Dans ce montage, la partie biologie moléculaire et de vectorologie (mise en place moléculaire de la stratégie thérapeutique *in vivo*) sera faite à UCL (première moitié de la thèse), tandis que les analyses musculaires (mortalité cellulaire, régulation de la masse musculaire, taille des fibres, fonction musculaire, ...) sera effectuée à l'université de Savoie (seconde moitié de la thèse).

6. CANDIDAT RECHERCHE : le candidat devra avoir de bonnes connaissances en biologie (génétique, biologie cellulaire) et être motivé pour apprendre et maîtriser un large éventail de technique. Le sérieux, la rigueur sont indispensables.

7. FINANCEMENT DE LA THESE : Le contrat doctoral fixe une rémunération minimale, indexée sur l'évolution des rémunérations de la fonction publique : depuis le 1er février 2017, elle s'élève à **1768,55 euros** bruts mensuels pour une activité de recherche seule. Un avenant attributif d'une mission complémentaire d'enseignement est possible pour une durée de 2 ans. Sous réserve de la publication de l'arrêté fixant le taux de rémunération des heures complémentaires, la rémunération mensuelle sera de 220, 80 euros bruts pour 64 heures ETD par année universitaire.

8. CONTACT :

Nom prénom : Hourdé Christophe

Tél : (+33)4 79 75 81 98

Email : christophe.hourde@univ-smb.fr