

Titre	Description	Team	Research Institute	Surname	Name	Email contact
Optimization of a human model of in vitro study of hepatic steatosis in an inflammatory context	La stéatopathie hépatique non alcoolique (NASH) est actuellement la plus fréquente des maladies chroniques du foie dans le monde industrialisé. Les données obtenues sur les modèles animaux (pathogénèse et traitement) doivent être complétées avec des analyses conçues pour évaluer des réponses pertinentes pour l'homme. Nous avons développé un modèle in vitro de stéatose hépatique basé sur la co-culture organisée d'hépatocytes humains et de cellules stromales. Le but du projet est d'intégrer un stimuli pro-inflammatoire à ce système afin de se rapprocher de la réalité physiopathologique de la maladie et de tester l'effet thérapeutique de candidat/cellule-médicaments. Il met en jeu principalement des techniques de biochimie, de biologie moléculaire et cellulaire.	Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy-INSERM U1183 - Hôpital St Eloi	Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy	Martine	Daujat	martine.daujat@inserm.fr
Characterization of antitumor NK cells	Description de l'offre : We have described for the first time a population of lymphocytes that are actively killing tumor cells in leukemia patients. This population is recognized by the expression of tumor antigens on their surface. These molecules are obtained by the process of trogocytosis. We propose here to characterize this population and study its functional activity and regulation.	IRMB-INSERM TEAM 4	Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy	Martin	Villalba	martin.villalba@inserm.fr
Metabolic and molecular regulation of epithelial to mesenchymal transition in cancer cells and its impact on NK cells cytotoxicity	During cancer dissemination, metastatic cells rely in fatty acid oxidation (FAO) to generate energy and this requires upregulation of the fatty acid (FA) receptor CD36. We have unveiled that the MAPK ERK5 regulates FAO, including CD36 expression, but also several EMT markers such as SLUG, SNAIL, ZEB1 and TWIST. The PDK1 inhibitor DCA activates ERK5 and leads to an increase in tumor cell motility in several models including spheroids. Interestingly, ERK5 also induces expression in the cell membrane of stress makers, e.g. MICA/B or ULBP1. The immune system is prompted to recognize these signals by the expression on cytotoxic lymphocytes (CLs) of activating receptors, i.e. the Natural Killer G2-D (NKG2D) receptor recognizes MICA/B and ULBP1 leading to NK cell activation. The objective of this training is to characterize the mechanism leading to metabolism-induced MICA/B and ULBP1 expression and to investigate if this expression renders tumor cells more easily recognized by NK cells in vitro. We will use several cell lines and primary cells to identify the mechanisms linking metabolism, e.g. mitochondrial complexes, to expression of stress molecules. This project aims at demonstrating the interest of the combinatory use of metabolic drugs and immunotherapy	IRMB-Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy-U1183 - Campus St Eloi - Responsable : Dr Martin Villalba	Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy	Delphine	Gitenay	delphine.gitenay@inserm.fr
Mitochondrial transfer via nanotubes (TNT) between human mesenchymal stem cells (MSC) and glioblastoma stem cells (GSC): effects on resistance to chemotherapy and remodeling of the tumor microenvironment	Nous avons montré que les MSC échangent des mitochondries avec les cellules de glioblastome par des connexions de type nanotubes et que l'acquisition de mitochondries de MSC augmente la résistance des GSC à la thérapie. Le projet a pour objectif de caractériser : (1) les mécanismes de résistance des GSC à la thérapie et (2) les effets des mitochondries de GSC sur le métabolisme des MSC et le microenvironnement tumoral, en utilisant les techniques de culture cellulaire de cellules souches humaines (L2), de biologie cellulaire et d'imagerie. L'objectif du projet à plus long terme sera (1) d'empêcher les processus de résistance dus aux échanges de mitochondries intratumorales et (2) d'identifier des biomarqueurs de la progression tumorale.	Institut de Recherche en Médecine Régénératrice et Biothérapies (IRMB)	Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy	Marie-Luce	Vignais	marie-luce.vignais@inserm.fr
Optimization of allosteric inhibitors against human ecto-5'-nucleotidase (CD73) to restore the anti-cancer immune response.	L'ecto-5'-nucléotidase ou CD73 fait partie d'une famille de huit enzymes qui régulent le métabolisme des nucléotides nécessaires aux fonctions cellulaires (synthèse d'ADN, réplication, signalisation cellulaire...). CD73 catalyse la réaction d'hydrolyse de l'AMP en adénosine dans un contexte physiologique, cependant son activité est largement exacerbée dans un contexte tumoral car CD73 se retrouve surexprimée dans la plupart de nos cellules immunitaires et cancéreuses. L'effet résultant est une production massive d'adénosine extracellulaire qui constitue par elle-même un puissant immunosuppresseur. La présence d'adénosine est extrêmement délétère pour notre défense immunitaire qui ne peut plus combattre le développement tumoral et favorise ainsi sa progression rapide, l'angiogenèse et la migration cellulaire (métastases). L'objectif de nos travaux de recherche durant ces dernières années, a été de mettre au point des molécules inhibitrices de cette enzyme afin de restaurer la réponse immunitaire anticancéreuse. Ces composés ont été conçus pour donner lieu à de nouveaux médicaments en complément avec un traitement tumoral ou une immunothérapie. A ce jour, nous avons développé deux familles de composés inhibiteurs (issus d'un criblage) qui bloquent l'activité enzymatique (production d'adénosine) in vitro et l'objectif est à présent d'optimiser les structures chimiques des composés déjà identifiées par des méthodes chémoinformatiques afin d'obtenir des composés plus efficaces et plus sélectifs. Le programme de recherche en cours visera donc à démontrer l'efficacité de ces inhibiteurs de seconde génération sur l'activité enzymatique de CD73 (enzyme recombinante purifiée) et sur des modèles cellulaires reproduisant l'environnement tumoral. Ce travail est effectué en collaboration avec trois autres équipes (chimiste, cancérologues et immunologistes). Les nouveaux composés analogues aux premiers hits seront testés et une étude des relations structure/activité sera menée afin de mieux comprendre les règles régissant l'efficacité. Une approche bio-informatique sera utilisée pour prédire de nouveaux candidats.	INSTITUT DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE DE MONTPELLIER (IRIM) Equipe K. Brodolin / transcription	INSTITUT DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE DE MONTPELLIER	Laurent	Chaloin	laurent.chaloin@irim.cnrs.fr

Development and optimization of specific HBZ inhibitors to stop the progression of HTLV-1 virus	<p>L'infection par le virus HTLV-1 (Human T-cell leukemia virus type 1) provoque la leucémie T de l'adulte (ATL) plusieurs années suivant la primo infection. Cette transformation a été attribuée à la seule protéine virale présente dans toutes les cellules, HBZ (HTLV-1 basic zipper factor). Cette protéine possède un domaine basique riche en leucines (bZIP) lui permettant d'interagir avec de nombreux facteurs de transcription de la famille AP-1. Des travaux récents ont montré que son interaction avec JunD était suffisante pour promouvoir la survie, la prolifération et la transformation de la cellule infectée par HTLV-1.</p> <p>Pendant ce stage, le stagiaire devra mettre au point et purifier HBZ et JunD sous forme de protéines recombinantes afin d'évaluer les constantes d'affinité entre des molécules déjà identifiées dans un premier screen et le complexe HBZ/JunD. Une autre partie importante de son travail consistera à confirmer l'effet des composés en cellulo, notamment l'inhibition de formation de l'hétérodimère dans lequel HBZ est impliqué. Les mesures d'activité serviront de base pour établir des relations structures fonctions en vue de proposer des analogues structuraux des composés chefs de files actuels</p>	<p>INSTITUT DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE DE MONTPELLIER (IRIM UMR 9004)</p>	<p>INSTITUT DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE DE MONTPELLIER</p>	<p>jean-marie PELOPONES</p>		<p>jean-marie.peloponese@irim.cnrs.fr</p>
Functions of HP1 chromatin protein in liver tumorigenesis. (The project will be part of a work aimed at understanding the functions of the heterochromatin organization in liver tumorigenesis)	<p>Le projet s'inscrit dans nos travaux visant à la compréhension des fonctions de l'organisation de l'hétérochromatine dans la tumorigénèse hépatique. Il s'agira ici d'établir et caractériser des lignées d'hépatocytes adultes à partir d'animaux n'exprimant plus les protéines HP1. Cette caractérisation consistera en l'étude de la capacité de prolifération et de transformation de ces cellules ainsi qu'à leur réponse à différents types de stress. Dans un 2ème temps, afin de déterminer les mécanismes moléculaires sous-jacents les fonctions cellulaires ainsi identifiées le projet sera d'établir l'influence des HP1 sur l'expression du génome (RNAseq) et sur l'organisation de la chromatine (ChIP-seq de certaines modifications d'histones).</p>	<p>IRCM-Epigénétique, différenciation cellulaire et cancer</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Florence Cammas</p>		<p>florence.cammass@inserm.fr</p>
Identification of new therapeutic targets in metastatic digestive cancers	<p>Liver metastases are the leading cause of death from colorectal (CRC), lung and pancreatic cancer, but their biology is far from being understood.</p> <p>We are starting a project to identify surface molecules specifically expressed by tumor cells of hepatic metastases in these pathologies by an approach of selection of specific antibodies by phage display. Such an approach will simultaneously make it possible to describe new therapeutic targets and/or new biomarkers and to obtain antibodies that allow their targeting and/or detection in immunohistochemistry for therapeutic purposes.</p> <p>The intern will be in charge of setting up the protocole for the selection of tumor specific antibodies by phage display and to further characterize their target antigens</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie, Microenvironnement and Therapy Resistance, INSERM U1194 – Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Marie-Alix Poul</p>		<p>Marie-alix.poul@inserm.fr</p>
Control of intestinal inflammation by the transcription factor RIP140	<p>Ce projet a pour objectif d'étudier l'impact du facteur de transcription RIP140 sur le processus inflammatoire dans la muqueuse intestinale. L'objectif est de préciser son rôle biologique dans la réponse inflammatoire et d'étudier son impact sur des voies de signalisation dérégulées lors de l'inflammation. Ceci sera abordé par des approches in vitro sur lignées cellulaires et in vivo à l'aide de modèles murins transgéniques puis validé sur des biopsies de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</p>	<p>IRCM- Equipe Signalisation Hormonale et Cancer</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Marion Lapiere</p>		<p>marion.lapiere@inserm.fr vincent.cavaillles@inserm.fr</p>
Study of the anti / pro oncogenic switching of the TGFβ / SMAD signaling pathway by the RIP140 / LCoR transcriptional complex	<p>Les cancers du sein et du côlon sont des problématiques majeures de santé publique. Parmi les nombreux facteurs impliqués dans ces cancers, la voie de signalisation TGFβ/SMAD joue un rôle clé et son activité, au niveau transcriptionnel, semble régulée par les corégulateurs RIP140 et LCoR. Le stage aura pour but de décrypter les interactions fonctionnelles entre ces différents acteurs de la signalisation oncogénique dans des modèles cellulaires de cancer mammaire et colorectal.</p>	<p>IRCM-Equipe "Signalisation Hormonale et Cancer"</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Stefan Jalagier</p>		<p>stephan.jalaguier@inserm.fr vincent.cavaillles@inserm.fr</p>
Characterization of multifunctional biomaterials for the treatment of bone metastases of breast cancer	<p>Ce projet innovant vise à la caractérisation de nouveaux implants biodégradables biomimétiques pour le traitement des métastases osseuses du cancer du sein permettant à la fois la régénération osseuse et l'éradication des cellules cancéreuses. Le programme de travail de l'étudiant correspondra principalement à la caractérisation in vitro des biomatériaux obtenus (toxicité des biomatériaux à l'aide du test MTT, adhésion, prolifération et différenciation des cellules sur les biomatériaux par immunofluorescence et microscopie électronique à balayage, test de minéralisation par coloration à l'Alizarin red). Si possible, les biomatériaux seront également testés in vivo (analyses micro-CT et par histologie après implantation chez le rat).</p>	<p>IRCM-Equipe Signalisation Hormonale et Cancer</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Vincent CAVAILLES</p>		<p>vincent.cavaillles@inserm.fr</p>
Transcriptional control of gastric tumorigenesis	<p>Ce projet a pour objectif d'étudier l'impact du facteur de transcription RIP140 sur le processus de tumorigénèse de la muqueuse gastrique. L'objectif est de préciser son rôle biologique sur différents paramètres cellulaires et d'étudier son impact sur des voies de signalisation dérégulées dans cette pathologie. Ceci sera abordé par des approches in vitro sur lignées cellulaires et puis validé in vivo à l'aide de modèles murins transgéniques et/ou sur des biopsies de patients atteints de cancer de l'estomac.</p>	<p>IRCM-Equipe Signalisation Hormonale et Cancer</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Vincent CAVAILLES</p>		<p>vincent.cavaillles@inserm.fr</p>

Identification and characterization of suppressive gamma delta T cell populations in solid tumors	<p>Les lymphocytes T_{γδ} (LT_{γδ}) sont impliqués dans la réponse anti-tumorale, ils peuvent directement éliminer les cellules tumorales via leur activité cytotoxique et recruter d'autres effecteurs immunitaires via la synthèse de cytokines. Cependant la contribution réelle des LT_{γδ} à la réponse anti-tumorale est encore mal comprise car leur présence dans le microenvironnement tumoral a aussi été associée à un mauvais pronostic, ce qui suggère l'existence de populations de LT_{γδ} suppressives pro-tumorales. Nous avons identifié dans le sang humain une population de LT_{γδ} exprimant CD73 et possédant des fonctions suppressives.</p> <p>Notre programme de recherche vise donc 1/ à mieux définir cette population de LT_{γδ} dotés de fonctions suppressives (caractérisation phénotypique et fonctionnelle) et 2/ à mettre en évidence la présence de cette population de LT_{γδ} suppressive au sein du microenvironnement tumoral à partir de biopsies de patients atteints de cancer (sein, côlon), en corrélation avec leur stade tumoral.</p>	<p>IRCM Equipe Immunité et Cancer Responsable : Nathalie Bonnefoy</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Virginie Lafont</p>	<p>Virginie.lafont@inserm.fr</p>
p38alpha MAP-kinase immunotargeting	<p>La MAPK p38alpha joue un rôle central dans l'inflammation et est impliquée dans de nombreux processus dérégulés dans la cellule cancéreuse. Nous avons isolé un fragment d'anticorps au format scFv (single chain Fragment variable) capable d'inhiber totalement l'activité enzymatique de la protéine par un mécanisme d'action distinct des inhibiteurs pharmacologiques classiques développés jusqu'à présent. Notre objectif est maintenant de caractériser l'épitope de p38_α reconnu par le scFv par une approche de modélisation (docking) d'une part et de spectrométrie de masse d'autre part. Le projet du stage visera à confirmer les données obtenues et à définir plus finement les résidus clés de p38alpha impliqués dans la liaison au scFv inhibiteur par le développement de mutants de p38alpha.</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194 Equipe : Criblage fonctionnel et ciblage du cancer - Responsable : Pierre Martineau</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Laurence Guglielmi</p>	<p>laurence.guglielmi@inserm.fr</p>
Impact of STING signaling in lung cancer cells during Pemetrexed plus anti-PD1 immunotherapy regimen in vivo	<p>The innate immune signaling governs multiple processes linked with cancer appearance and response to therapy. The function of the innate immune sensor called "Stimulator of Interferon Genes" (STING) remains poorly characterized in cancer cells and could represent an innovative target to increase the efficacy of immunotherapies, such as immune checkpoint blockade using anti-PD1 antibody.</p> <p>In the lab, we have developed multiple cell lines from different mouse models of lung cancer. These cell lines i) express different levels of STING, ii) can be transplanted in immunocompetent syngeneic mice to form lung cancer and iii) have been modified to knockout Tmem173 (the gene coding for STING) or to display an inducible STING overexpression system (Tet-On). Using in vitro culture systems we have shown that pemetrexed (a standard chemotherapy in lung cancer management) drives STING signaling in lung cancer cells which associates with the release of chemokines involved in the recruitment of effector cells of the immune system.</p> <p>The selected candidate will be in charge of:</p> <ul style="list-style-type: none"> -i) Characterizing the tumor immune compartment using multi-parametric flow cytometry on tumors formed by these different cell lines with or without STING knockout or overexpression. -ii) Determine if STING expression in the lung cancer cells modifies their sensitivity to pemetrexed and how it could change the tumor immune compartment. <p>Ultimately the aim of this project will be to evaluate if a combination treatment pemetrexed plus anti-PD1 gives a stronger anti-tumor response than anti-PD1 alone and if this phenomenon requires STING expression in the cancer cells.</p>	<p>Equipe Immunité et Cancer, Dr. Nathalie Bonnefoy, IRCM INSERM U1194</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Laurent Julien Gros Faget</p>	<p>Laurent.gros@inserm.frJulien.faget@inserm.fr</p>
Study of Syk and PTPN13 regulated protein involved in epithelial integrity and polarity	<p>Dans le contexte du cancer du sein, nous étudions les voies de signalisation contrôlées par la tyrosine kinase Syk et la tyrosine phosphatase PTPN13, dont nous avons montré le rôle de suppresseurs de tumeur.</p> <p>L'étudiant(e) caractérisera de nouveaux effecteurs de Syk et PTPN13, impliqués dans le maintien de l'intégrité et de la polarité épithéliale. La fonction de ces protéines cibles de Syk et de PTPN13, les conséquences de leur (dé)phosphorylation et leurs contributions dans l'intégrité épithéliale seront étudiées en particulier par des approches d'imagerie de pointe : microscopie confocale et bi-photonique, FRET/FLIM.</p>	<p>IRCM, équipe "Signalisation de l'invasion tumorale"</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Marion PETER</p>	<p>marion.peter@inserm.fr</p>
Demonstration of the impact of high-rate radiotherapy on the antitumor immune response	<p>It is now accepted that radiotherapy directly impacts the immune system by inducing immunogenic death of tumor cells in vivo. This process promotes the recruitment and maturation of dendritic cells, thus reinforcing the initiation and maintenance of the antitumor immune response. In order to improve the clinical effects of radiotherapy, current protocols are evolving towards the delivery of higher doses over shorter periods of time at increased dose rates. We were able to demonstrate, in a syngeneic tumor mouse model, a clinical benefit of high-rate radiotherapy.</p> <p>Based on a set of data already obtained from the analysis of tumor microenvironment and peripheral tissues (blood and spleen) by multiplexed cytometry and RT-qPCR at several post-irradiation time points, the candidate will develop a pipeline analysis to identify modulations of the immune system after treatment under the supervision of a researcher in charge of this project.</p>	<p>Equipe Immunité et Cancer, Dr. Nathalie Bonnefoy, IRCM INSERM U1194</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Henri-Alexa Michaud</p>	<p>henri-alexandre.michaud@inserm.fr</p>

MDM2 and metabolism: a role in oncogenesis	<p>Les Liposarcomes (LPS) sont des tumeurs des tissus mous d'origine mesenchymateuse. Les sous- types les plus communs, représentés par les LPS bien différenciés (WD- LPS) et les dédifférenciés (DD-LPS), sont caractérisés par l'amplification quasi-systématique de la région q13-15 du chromosome 12 contenant le gène Mdm2. L'amplification systématique du gène Mdm2 est telle, qu'elle est utilisée en clinique pour distinguer les WD/DD-LPS des autres types de sarcomes. Ces observations soulèvent des questions essentielles concernant la forte pression de sélection qui conduit à l'amplification quasi systématique de MDM2 au cours du développement de ces LPS.</p> <p>MDM2 est une oncoprotéine dont les rôles dans la dégradation du suppresseur de tumeurs p53 sont largement décrits. Cependant, les données de notre laboratoire suggèrent que MDM2, à travers des fonctions atypiques peu décrites jusqu'à présent, joue également un rôle important dans le contrôle du métabolisme et pourrait influencer le développement des LPS.</p> <p>En effet, nous avons récemment montré que MDM2 est recruté à la chromatine lors d'un stress oxydant et cela indépendamment de p53 (Riscal et al., mol. cell. 2016).</p> <p>Une analyse pan-génomique a montré que MDM2 à la chromatine avait pour cible un programme transcriptionnel impliqué dans le métabolisme des acides aminés et notamment celui de la sérine.</p> <p>L'ensemble de ces données suggèrent que la dérégulation tissu-spécifique de MDM2 pourrait être impliquée dans la formation des LPS via une fonction nouvelle de MDM2. Nos résultats préliminaires suggèrent que la modulation de l'activité de MDM2 couplé au métabolisme de la sérine influence le développement des liposarcomes.</p> <p>A terme, ce projet vise à évaluer la pertinence de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le traitement des LPS.</p> <p>- 6 mois -</p>	<p>IRCM-Molecular Oncogenesis Team</p>	<p>Institut de Recherche en Cancérologie-IRCM</p>	<p>Laetitia</p>	<p>Linares</p>	<p>Laetitia.linares@inserm.fr</p>
Control of the formation of cellular heterogeneity in brain tumors	<p>Les gliomes (Lancet Neurol. 2010 Jul;9(7):717-26) sont des tumeurs cérébrales incurables et les plus fréquentes. Elles affectent environ 4/100 000 personnes par an en France, soit environ 2500 nouveaux patients chaque année. Dans la forme la plus grave, le glioblastome (grade IV), la médiane de survie n'est que de quelques mois. Pour les formes moins malignes (grade II et III), celles-ci infiltrent lentement le cerveau et dégénèrent inexorablement vers des grades supérieurs menaçant rapidement les pronostics fonctionnel et vital (médiane de survie autour de 10 ans). Notre laboratoire étudie les tumeurs cérébrales affectant le jeune adulte à partir de prélèvements du CHU de Montpellier. Nous avons récemment mis en évidence la présence de 2 types de cellules tumorales dans les gliomes de bas grade. Le stage portera sur la recherche de méthode pour la purification de ces 2 types cellulaires et la compréhension des mécanismes moléculaire à l'origine de leur formation.</p>	<p>Institut des Neurosciences de Montpellier. Equipe plasticité cérébrale, cellules souches et tumeurs gliales</p>	<p>Institut des Neurosciences de Montpellier</p>	<p>jean-philipp Hugnot</p>	<p>Hugnot</p>	<p>hugnot@gmail.com</p>
Study of the role of the 3D organization of the genome in the genetic risk to certain cancers	<p>Contexte Des études statistiques sur de vastes cohortes de malades et de sujets sains, connues sous l'acronyme anglais GWAS (genome-wide association studies) ont inventorié l'association entre des polymorphismes génétiques ponctuels (SNPs, single-nucleotide polymorphisms) et diverses maladies, dont de nombreux cancers. Elles ont ainsi déterminé des 'sites de susceptibilité génétique', pour lesquels un allèle (le variant à risque) est significativement corrélé avec le fait d'être malade. Mais ces études ne donnent aucune clé sur les mécanismes fonctionnels sous-tendant cette association statistique et le risque accru de développer un cancer. Et dans 90% des cas, le site à risque se situe dans une région non codante du génome. Notre hypothèse de travail est que certains de ces sites de susceptibilité contribuent par leur mutation à un changement de l'organisation spatiale 3D du génome dans le ou les types cellulaires affectés par le cancer (Krijer et al., 2016). Ce changement peut à son tour induire une dérégulation pathologique de l'expression de gènes, suivant un lien aujourd'hui avéré (Pombo et al., 2015).</p> <p>Projet du stage Le projet vise à donner un appui expérimental à l'idée suivant laquelle certaines variations génomiques ponctuelles non-codantes pourraient induire des modifications de l'organisation tridimensionnelle du génome, qui à leur tour favoriseraient une pathologie cancéreuse dans le tissu affecté. Il étudiera le possible impact fonctionnel de mutations ponctuelles non-codantes en les replaçant dans leur contexte génomique tridimensionnel.</p> <p>Le fait qu'une seule mutation puisse affecter l'architecture génomique, avec des conséquences pathologiques sur l'expression des gènes, a été démontré au niveau des boucles promoteur-amplificateur (Stadhouders et al., 2014). Notre projet va porter sur les polymorphismes présents dans les bordures des domaines topologiques (TADs, topologically-associating domains). Ces domaines correspondent à des modules architecturaux à l'intérieur desquels les sites génomiques sont davantage en contact les uns avec les autres qu'avec des sites extérieurs (Ea et al. 2015). Leurs bordures assurent leur isolement topologique, plus ou moins fortement. Il a été montré que la rupture de ces bordures est dommageable et impliquée dans certains cancers (Valton et al., 2016). Nos résultats théoriques préliminaires (Jablonski et al., 2017) ont dégagé quelques cancers dont les sites de susceptibilité sont significativement sur-représentés dans les bordures de TADs. L'étape suivante est l'étude expérimentale détaillée de ces sites candidats pour évaluer leur possible implication causale dans la pathologie cancéreuse</p>	<p>Institut de génétique moléculaire de Montpellier, équipe "Architecture génomique et contrôle épigénétique"</p>	<p>Institut de génétique moléculaire de Montpellier</p>	<p>Thierry</p>	<p>Forné</p>	<p>thierry.forne@igmm.cnrs.fr</p>

Deregulated Replication and Cancer: The Role of the HPV16-E7 Oncoprotein and the pRb Module	Les papillomavirus humains «à haut risque» (HPV) sont responsables de 5% de tous les cancers humains, y compris les carcinomes du col utérin. L'oncoprotéine HPV-16-E7, qui inactive le suppresseur de tumeurs pRb a récemment été identifiée comme le principal contributeur à la cancérogenèse (Mirabello et al., Cell 2017). Le but de ce projet est de décrypter les mécanismes par lesquels l'inactivation de pRb compromet la stabilité du génome dans les cellules humaines	IGMM-Equipe Etienne Schwob	Institut de génétique moléculaire de Montpellier	Etienne	Schwob	vjekoslav.dulic@igmm.cnrs.fr
Assembly of gene expression complexes by the Hsp90/R2TP chaperone system	The HSP90/R2TP machinery is a chaperone/co-chaperone system that appears to be specialized in the assembly of multi-subunit macromolecular complexes like RNA polymerases, snRNPs, snoRNPs and key cell regulators such as mTOR which is important for cell proliferation and tumorigenesis. To understand how the HSP90/R2TP system assembles macromolecular complexes, we will perform genetic and biochemical experiments, and in particular, we will use mammalian cell culture, siRNA transfection, depletion of protein of interest using the CRISP-Cas9 system, study of protein-protein interaction by proteomics and LUMIER assays and Western blots).	UMR5535 - Responsable : Edouard Bertrand	Institut de génétique moléculaire de Montpellier	Cécile	Verheggen	celine.verheggen@igmm.cnrs.fr
SUMO, a key transcriptional player in Acute Myeloid Leukemias	L'objectif du stage sera de comprendre comment la SUMOylation, une modification post-traductionnelle de la famille de l'ubiquitine, contrôle l'expression de gènes spécifiques au cours de la réponse des LAM aux thérapies. Il impliquera en particulier des techniques de CRISPR/Cas9 pour moduler la SUMOylation localement sur le génome associées à des analyses génomiques (qRT-PCR, ChIP) dans divers modèles de LAM. The main goal will consist in understanding how SUMOylation, a post-translational of the ubiquitin family, controls the expression of specific transcriptional programs during AML response to therapies. It will in particular involve the use of CRISPR derived technologies to modulate SUMOylation on the genome associated with genomic analyses (qRT-PCR, ChIP) in various AML models	IGMM - Responsable : Marc Piechaczyk	Institut de génétique moléculaire de Montpellier	Guillaume	Bossis	guillaume.bossis@igmm.cnrs.fr
Role of the piRNA pathway in acute myeloid leukemia progression	piRNAs are a class of small non-coding RNAs involved in repression of transposable elements (TEs) in animal germline through the establishment of repressive epigenetic marks such as H3K9me3 and DNA methylation. Our laboratory discovered ectopic expression of piRNA pathway components in acute myeloid leukemia (AML). AML is an aggressive form of cancer of bone marrow and blood, associated with epigenetic alterations of the DNA methylation pattern. The goal of the internship is to investigate a role of piRNAs in AML pathogenesis using AML cell lines	Team: ARN non codants, épigénétique et stabilité génomique (Séverine Chambeyron)	Institut de Génétique Humaine	Eugenia	Basyuk	eugenia.basyuk@igh.cnrs.fr
Novel regulators of nucleic acid immunity : impact on tumorigenesis	Cytosolic nucleic acid-associated inflammation underlies several human pathologies including cancer. We have identified novel pathways orchestrating tissue specific nucleic acid associated inflammatory responses. The aim of the internship is to explore the impact of these pathways on cancer-associated inflammation using a combination of biochemistry, molecular biology and cell biology approaches in vitro or on in vivo samples	Bases Moléculaires de l'Inflammation; Institut de Génétique Humaine, CNRS UMR9002 Molecular Basis of Inflammation, Institute of Human Genetics, CNRS UMR9002	Institut de Génétique Humaine	Nadine	Laguette	nadine.laguette@igh.cnrs.fr
Role of miRNAs in the biology of cancer stem cells in colon cancer	Ce projet vise à identifier des miARNs régulateurs des capacités de chimiorésistance et d'auto-renouvellement des cellules souches cancéreuses (CSCs), suite à un criblage à haut débit de banques de miARNs interférents régulant la population Aldefluor-positif, marqueur fonctionnel des CSCs. Cette approche semble pertinente pour développer de nouvelles stratégies ciblant les CSCs puisque de nombreuses études ont rapporté que les micro-ARNs étaient dérégulés dans le cancer et qu'ils étaient impliqués dans la régulation de l'expression de gènes essentiels au maintien du phénotype souche. Au cours de ce stage, l'étudiant étudiera l'impact de la surexpression ou de l'extinction ciblée de miARNs préalablement identifiés suite au criblage fonctionnel. Les techniques utilisées seront principalement les suivantes: qPCR (ARN et miRNA), Western-blot, cytométrie en flux, culture cellulaire, tests de prolifération, de migration et xénogreffes.	"Signalisation, Plasticité et Cancer", Institut de Génétique Fonctionnelle (IGF), CNRS UMR 5203 – INSERM U1191, 141 rue de Cardonille, F-34093 Montpellier	Institut de génétique fonctionnelle	Chris	Planque	Chris.Planque@igf.cnrs.fr
PROTAC-induced proteolytic degradation to target colon cancer stem cells	Proteolysis-targeting chimeric molecules (PROTACs) represent an emerging technique that is receiving much attention for therapeutic intervention. These compounds behave catalytically in their ability to artificially induce the specific ubiquitination and degradation of a targeted protein. Our goal is to develop PROTAC molecules to trigger the xenoreceptor PXR (NR1I2) to degradation and sensitize cancer stem cells to chemotherapies	IGF – CNRS 5203 – INSERM U1191	Institut de génétique fonctionnelle	Jean-Marc	Pascussi	jean-marc.pascussi@inserm.fr
Transcriptional impact of Cyclin D1 during the pathophysiological development of the mammary gland	La Cycline D1 est fortement exprimée dans la glande mammaire lactante mais aussi dans les cancers du sein. Son rôle connu sur l'activation du cycle cellulaire via CDK4 ne semble pas participer au développement lobuloalvéolaire normal pendant la gestation. L'objectif est donc d'explorer l'impact transcriptionnel direct de la Cycline D1 lors de ce développement et lors de la carcinogénèse mammaire. Des approches de génétique, de génomique et de protéomique seront utilisées pour cartographier les gènes régulés par la Cycline D1 dans ce processus et pour isoler ses partenaires moléculaires. Le projet visera aussi à identifier les voies de signalisation à l'oeuvre pour élever la Cycline D1 lors de l'évolution de la glande mammaire et pour l'éteindre lors de l'involution après sevrage.	IGF-Département de Biologie du Cancer	Institut de génétique fonctionnelle	Frédéric	Bienvenu	frederic.bienvenu@igf.cnrs.fr

Identification and molecular characterization of NALCN ion channel partner proteins	Le canal ionique NALCN est un acteur majeur de l'excitabilité neuronales et pour lequel des mutations ont été retrouvées dans des maladies génétiques rares (syndromes IHPRH et CLIFAHDD). De plus, NALCN est exprimé dans des cellules cancéreuses (prostate, pancreas, ...) et joue un rôle majeur dans la migration de ces cellules. Très peu de données existent à ce jour sur la régulation de NALCN et le stage proposé vise à pallier ce manque en recherchant des protéines partenaires par une approche de type protéomique (Immuno-précipitation de NALCN, spectrométrie de masse, ...)	Institut de Génomique Fonctionnelle	Institut de génétique fonctionnelle	Arnaud	Monteil	arnaud.monteil@igf.cnrs.fr
Proteomic and phenotypic study of melanoma sensitivity to protein kinases inhibitors	Metastatic melanoma is resistant to classical chemotherapies, but highly sensitive to drugs targeting the proteins kinases of the canonical signaling pathway MAPK. Nevertheless, melanoma cells acquire resistance to these new treatments, by various cellular mechanisms and molecular plasticity of cell signaling. Using our quantitative phosphoproteomic data, we have modeled the intracellular molecular signaling of melanoma cells that are sensitive or resistant to MAPK inhibitors. We will evaluate the value of these mathematical models to predict the sensibility of melanoma cells to new combinations of inhibitors in order to link cell sensitivity to the inhibitors (cellular phenotype) to intracellular signaling dynamic.	IBMM -INSTITUT DES BIOMOLECULES MAX MOUSSERON - UMR5247- Equipe 16 Oncopharmacochimie et pharmacotoxicologie cutanée	INSTITUT DES BIOMOLECULES MAX MOUSSERON	Romain	Larive	romain.larive@umontpellier.fr
Role of the ENSA protein in DNA replication	La protéine Ensa, un inhibiteur de la phosphatase PP2A, régule la durée de la phase de réplication de l'ADN via la dégradation de protéines clés impliquées dans l'activation des origines de réplication ou dans la protection des fourches de réplication. De plus, lorsque Ensa est déplétée, le "DNA damage checkpoint" est activé. Le but de ce stage sera de participer à la compréhension des mécanismes de régulation mis en jeu par des techniques de biologie cellulaire ou de biochimie.	CRBM Team Controlling mitotic entry and progression	Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier CNRS UMR5237	Sophie	CHARRASSE	sophie.charrasse@crbm.cnrs.fr
Deciphering the tumor suppressing activity of the adaptor protein SLAP in colorectal cancer	Our previous work identified the adaptor SLAP as an important tumor suppressor counteracting oncogenic Src tyrosine kinase activity in colon cancer (Naudin et al, Nat Commun 2014). Our current objective is to characterize the mechanism how SLAP is executing its anti-tumoral activity by proteomics and its function in homeostasis and intestinal epithelial tumor progression by employing genetically modified mouse models. This multidisciplinary project is in collaboration with the lab "Inflammation and cancer" of Michael Hahne from the IGMM of Montpellier.		Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier CNRS UMR5237	Audrey	Sirvent	audrey.sirvent@crbm.cnrs.fr
Role of p53 in the secretory phenotype of senescent human fibroblasts: impact on carcinogenesis	La sénescence est un mécanisme d'arrêt de la prolifération des cellules normales en réponse à divers stress. Son activation s'accompagne d'une reprogrammation de certaines fonctions cellulaires sur le plan transcriptomique, protéomique et du sécrétome. Le sécrétome associé à la sénescence (appelé SASP) contribuerait à la détérioration du microenvironnement tissulaire lors du vieillissement et à la progression maligne de cellules pré-malignes voisines. Nous avons montré que le suppresseur de tumeur p53 intervient dans la sénescence des fibroblastes humains. Cependant, le rôle de p53 dans la régulation du phénotype sécrétoire des cellules sénescents reste mal connu. L'objectif du projet est d'étudier la contribution de p53 sur l'expression et la sécrétion des composants du SASP au cours de la sénescence rélicative in vitro et du processus néoplasique in vivo. Nous proposons de : 1-caractériser le rôle fonctionnel de p53 dans la sécrétion des composants du SASP 2-examiner le rôle de p53 dans la pré-transformation et la progression tumorale 3-évaluer la pertinence de nos résultats in vivo sur des échantillons opératoires de tumeur du colon Techniques utilisées: Culture de cellules primaires, Western-Blot, qPCR, immunofluorescence.	CRBM-Responsable : Pierre Roux	Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier CNRS UMR5237	Véronique	Gire	veronique.gire@crbm.cnrs.fr
What makes tissues static or fluid?	The general goal of our project is to understand the cellular mechanisms that confer tissues with specific properties. We focus on the role of the actin cytoskeleton in regulating the rigidity or flexibility of the cell, as well as the dynamic remodelling of cadherin-based adhesive structures, which in turn impact on the large scale properties of the whole tissue. We use the ectoderm and the mesoderm of Xenopus embryos as tissue prototypes: the former is stiff, cohesive and static, the latter is loose and highly dynamic. We are looking for an outstanding candidate interested in the fields of Cell Biology and/or Biophysics. His/her project will focus on studying the properties of ectoderm and mesoderm tissues, such as motility, coherence, viscosity/fluidity using of molecular, microscopy and biophysical methods.	CRBM-Equipe François Fagotto	Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier CNRS UMR5237	Francois	Fagotto	francois.fagotto@crbm.cnrs.fr

Regulation of collective migration of embryonic tissues	<p>Regulation of collective migration of embryonic tissues</p> <p>The general goal of our project is to understand the cellular mechanisms that confer tissues with specific properties to tissues.</p> <p>We focus on the role of the actin cytoskeleton in regulating motility and adhesion within embryonic tissues. We use the <i>Xenopus</i> gastrula embryos as model to study the transition from the ectoderm, a static tissue, to mesoderm, which is highly dynamic and moves actively inside the embryo. This model is directly relevant for a wide range of processes involving changes in tissue dynamics, such as wound healing or cancer invasion.</p> <p>We are looking for an outstanding candidate with strong background and interest in the field of Cell Biology. His/her project will focus on studying the role specific regulators of the cytoskeleton using of molecular and cell biology approaches, in particular live microscopy.</p> <p>Contact: francois.fagotto@crbm.cnrs.fr</p>	<p>CRBM-Equipe François Fagotto</p>	<p>Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier CNRS UMR5237</p>	<p>Francois</p>	<p>Fagotto</p>	<p>francois.fagotto@crbm.cnrs.fr</p>
Study of the regulation of the HSET mitotic motor and its implication on the proliferation and survival of cancer cells	<p>Les cellules cancéreuses présentent fréquemment des centrosomes surnuméraires et doivent les agréger pour générer uniquement deux cellules filles viables suite à la mitose. Les protéines du transport intraflagellaire (IFTs) interagissent avec la kinésine HSET et contribuent à l'agrégation des centrosomes surnuméraires et à la survie des cellules cancéreuses. Le but du stage sera d'étudier ces interactions et leur impact sur l'activité de la kinésine en utilisant des techniques biochimiques (purification de protéines, pull down...) et d'imagerie par microscopie TIRF.</p>	<p>CRBM-Équipe Centrosome, Cil et Pathologies</p>	<p>Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier CNRS UMR5237</p>	<p>Benjamin</p>	<p>Vitre</p>	<p>benjamin.vitre@crbm.cnrs.fr</p>
Role of Arpp19 and ENSA in the control of tissue homeostasis	<p>Étude du rôle des protéines Arpp19 et ENSA, deux régulateurs majeurs du cycle cellulaire dans l'homéostasie tissulaire.</p> <p>Arpp19 et ENSA sont deux inhibiteurs de la phosphatase PP2A essentielles pour la phosphorylation des substrats des kinases cyclines/Cdks et pour le cycle cellulaire. Nous avons découvert que ces deux protéines jouent un rôle différent mais aussi essentiel dans la maintenance des tissus non prolifératifs des souris adultes. Notre but est de caractériser le nouveau rôle de ces deux protéines dans l'homéostasie tissulaire.</p>	<p>CRBM-Controlling mitotic entry and progression</p>	<p>Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier CNRS UMR5237</p>	<p>Perrine</p>	<p>Goguet</p>	<p>perrine.goguet@crbm.cnrs.fr</p>
Mécanique cellulaire et métastases	<p>Les cellules perçoivent les signaux physiques comme la rigidité, la forme, l'étirement, en retour changent de forme ou de rigidité mais aussi modifient les propriétés physiques de leur environnement. Ces forces physiques participent à la progression tumorale dans le cancer du sein et de la prostate mais nous connaissons mal leurs contributions dans le cancer du côlon. Nous étudions ces propriétés physiques grâce à la microscopie à force atomique qui nous permet de sonder les propriétés mécaniques des cellules et de leur environnement. Nous utilisons aussi des techniques de micro fabrication pour étudier l'effet de stress mécaniques sur les fonctions et signalisation des cellules. Nous espérons déduire de ces études de nouvelles pistes thérapeutiques.</p>	<p>Centre de Biochimie Structurale CNRS UMR 5048 - Université de Montpellier- INSERM UMR 1054 60, rue de Navacelles 34090 Montpellier</p>	<p>Centre de Biologie Structurale</p>	<p>Christine</p>	<p>Benistant</p>	<p>christine.benistant@cbs.cnrs.fr</p>