

Une position de Post-Doctorant (F/H) est ouverte à l'Institut Mondor de Recherche Biomédicale, au sein de l'équipe 9 « Oncogenèse des tumeurs lymphoïdes et neurofibromatose de type 1 », à partir de mars 2025, pour une durée de trois ans. Le projet vise à étudier les mécanismes responsables de la transformation maligne dans la neurofibromatose de type 1, ainsi qu'à identifier de nouveaux traitements potentiels.

Lieu principal d'exercice : Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB), 8 rue du General Sarrail, 94010 Créteil, France

Equipe d'accueil : Équipe 9 « Oncogenèse des tumeurs lymphoïdes et Neurofibromatose de type 1 »

Nom responsable d'équipe : Prof Nicolas ORTONNE

Contact : Prof Piotr TOPILKO
Courriel : piotr.topilko@inserm.fr
Portable : 0647790012

Activités scientifiques du laboratoire :

Notre groupe s'intéresse aux mécanismes régissant la transformation maligne des neurofibromes dans la neurofibromatose de type 1 (NF1). Cette maladie génétique, dont l'incidence est estimée à 1 naissance sur 2500, est causée par des mutations du gène *NF1*, qui code un régulateur négatif de la voie RAS. Le dysfonctionnement de cette voie ubiquitaire engendre des anomalies dans la prolifération, la migration et la différenciation cellulaires, à l'origine de nombreux cancers. Les patients atteints de NF1 développent neurofibromes, tumeurs bénignes des nerfs, dont une partie évolue, en raison de mutations additionnelles dans des gènes suppresseurs de tumeurs, en tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGN). Malgré des avancées significatives dans la caractérisation cellulaire et moléculaire des TMGN, les mécanismes d'initiation de ce processus demeurent largement inconnus, principalement en raison du manque de modèles animaux adéquats et de l'aspect asymptomatique des tumeurs à leurs phase précoce de transformation. Nous avons développé un modèle murin de la NF1 qui reproduit fidèlement le développement des neurofibromes ainsi que leur transformation en TMGN. Grâce à l'analyse transcriptomique à l'échelle d'une cellule, ce modèle nous a permis de reconstituer l'histoire naturelle de la transformation maligne, d'identifier des biomarqueurs et de nouvelles cibles thérapeutiques. Parmi celles-ci, Sox9 se distingue comme une cible thérapeutique prometteuse, car son inhibition dans des cellules tumorales en culture et après greffe dans des souris immunodéficientes bloque la croissance tumorale. Enfin, nous avons identifié 12 composés capables d'inhiber l'expression de Sox9 dans des cellules tumorales, tous étant des régulateurs de la voie RAS ce qui renforce l'importance de ces deux mécanismes et de leur interaction mutuelle dans le développement des TMGN. Ce projet vise à décoder le rôle de Sox9 dans la transformation maligne en étudiant les mécanismes responsables de son activation et de son maintien, puis en identifiant ses cibles dans les cellules tumorales. Pour ce faire, nous utiliserons des approches multiomiques telles que le scATACseq/RNAseq et le

Chipseq/RNAseq sur des cellules tumorales murines à différents stades de la progression maligne. Les premières expériences de scATACseq/RNAseq ont déjà été réalisées, et les protocoles de Chipseq sont en cours d'optimisation. La dernière phase du projet consistera à tester l'efficacité des inhibiteurs de la voie RAS et de Sox9 récemment identifiés par notre équipe, et de développer des peptides bloquant de l'activité de Sox9, à prévenir la transformation maligne in vitro et in vivo au moyen de notre modèle murin. Cette dernière partie sera menée en collaboration avec un laboratoire spécialisé en chimie médicinale (partenaire du projet), expert dans le développement et l'optimisation de molécules à visée thérapeutique. Le laboratoire d'accueil dispose de toutes les ressources, procédures, équipements et expertises nécessaires pour mener cette étude à bien dans son intégralité.

La mission du candidat consistera à concevoir et réaliser ces expériences, puis à analyser les résultats obtenus. Pour cela, il/elle bénéficiera du soutien d'un ingénieur de recherche expérimenté et collaborera avec les autres membres de l'équipe ainsi qu'avec nos partenaires chimistes. Le candidat devra posséder une solide formation en biologie/oncologie, avec des connaissances en analyses épigénétiques et transcriptomiques. La maîtrise des langages de programmation (R/Python) serait un atout. Enfin, le candidat s'engage à présenter ses résultats lors de congrès nationaux et internationaux, et à participer à la rédaction et à la révision des publications découlant de ses travaux.

Compétences requises :

- Titulaire d'un doctorat en science du vivant avec comme spécialité biologie moléculaire, neurobiologie ou oncologie
- Maîtrise des techniques modernes de biologie moléculaire
- Expérience en bio-informatique avec notions de programmation
- Capacité à travailler de manière autonome et en équipe
- Bonnes capacités de communication

Ce poste est idéal pour un candidat ayant une expertise en neurobiologie/oncologie avec une passion pour la bio-informatique. Il offre l'opportunité de participer à des projets de recherche fondamentale et translationnelle innovants et de contribuer à l'avancement des connaissances sur cette maladie incurable.