

Titre du stage : Impact fonctionnel de mutations du facteur ZCCHC8 sur la stabilité du génome et la protection télomérique

Niveau de stage : Stage M2

Laboratoire : INSTITUT IMAGINE- PARIS

Contacts : patrick.revy@inserm.fr

Résumé et objectifs : Des mutations génétiques dans des gènes impliqués dans la protection des télomères provoquent maladies diverses appelées téloméropathies. Les téloméropathies sont caractérisées par des signes cliniques associés à un vieillissement accéléré tels que des fibroses pulmonaires ou la dyskératose congénitale. Nous avons récemment identifié des mutations du facteur ZCCHC8 chez plusieurs patients atteints de téloméropathies. ZCCHC8 est un facteur impliqué dans la maturation et la dégradation des ARN dont le rôle, en particulier vis à vis des télomères n'est pas complètement élucidé. Le projet de M2 consistera à analyser l'impact fonctionnel des mutations de ZCCHC8 identifiées chez les patients. Des expériences de biochimie permettront de déterminer si les mutations affectent la stabilité de la protéine et sa capacité à interagir avec ses partenaires. Des expériences de biologie cellulaire permettront de déterminer le phénotype des cellules des patients et des lignées cellulaires dont les mutations auront été introduites par CRISPR/Cas9 (technique maîtrisée dans le laboratoire). En particulier seront étudiées la stabilité du génome (réparation de l'ADN, anomalies chromosomiques, paramètres de réplication) et la protection télomérique (FISH, signe de dysfonction télomérique). Ce projet devrait permettre de préciser la fonction de ZCCHC8 et de mieux comprendre son lien avec les téloméropathies.