Université de Rennes

Direction de la Recherche et de l'Innovation

Appel à projets - Année 2026

Contrats doctoraux «Ordinaires»

ECOLE DOCTORALE : MATISSE **POLE DE RECHERCHE : Mathématiques-numérique**

Unité de recherche d'accueil

Unité de Recherche : IRISA, UMR 6074

Equipe : BioGraphs

Encadrement

Directeur de thèse : Emmanuelle Becker **Unité de recherche** : IRISA, UMR 6074

Employeur/Établissement d'origine : Université de Rennes

HDR : x oui ☐ non **Nb de thèses en cours** : 4

Mail : emmanuelle.becker@irisa.fr **Tél**. :

Co-directeur de thèse : Olivier Dameron **Unité de recherche** : IRISA, UMR 6074

Employeur/Établissement d'origine : Université de Rennes

HDR : x oui ☐ non **Nb de thèses en cours** : 5

Mail : olivier.dameron@irisa.fr **Tél.** :

Sujet

Titre : Modèles méchanistiques et explicables de l'action de la protéine EMX2 sur le glioblastome

Mots clés : bio-informatique ; graphes de causalité ; bases de connaissances ; apprentissage ; données hétérogènes ; cancer

Cotutelle internationale (oui/non) : non

Descriptif (15-30 lignes) :
Contexte socioéconomique et scientifique ; Les hypothèses et questions posées ; Les grandes étapes de la thèse et démarche ; Approches méthodologiques et techniques envisagées

Le glioblastome est la tumeur primitive intracranienne la plus fréquente chez l'adulte. Le gène Empty spiracles homeobox 2 (EMX2) est connu pour être un gène suppresseur de tumeur dans plusieurs cancers, comme le cancer du poumon [1], de l'estomac [2], et le sarcome [3]. Nos collaborateurs du laboratoire Oncogénèse, Stress, Signalisation (OSS, Inserm, Rennes) ont mis en évidence expérimentalement que EMX2 est sous-exprimé dans le glioblastome. A l'inverse, l'équipe a également montré que forcer la sur-expression de EMX2 dans des souris mutées malades (gliome) provoque un arrêt de la prolifération cellulaire et donc de la progression de la maladie [4].

EMX2 est donc une cible thérapeutique potentielle prometteuse. A l'heure actuelle, les mécanismes sous-jacents ne sont pas connus. Les questions clés sont (i) en aval, comment la dérégulation de EMX2 entraîne une variation de la prolifération cellulaire, et (ii) en amont, comment induire une sur-expression de EMX2 chez l'humain ?

Ces questions posent un défi de raisonnement pour identifier les graphes causaux sous-jacents aux observations biologiques, et identifier les régulateurs clés pouvant (i) en amont de la cascade de régulation, rétablir la régulation de EMX2, et (ii) en aval, la compenser.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe Oncogénèse, Stress, Signalisation (OSS), l'équipe BioGraphs de l'IRISA propose de développer des approches in-silico pour la reconstruction et l'étude de la cascade de régulation complète d'EMX2. La reconstruction fera intervenir des bases de connaissances de référence (TRRUST et Signor sur la signalisation [5,6], Reactome sur le métabolisme [7], UniProt sur les protéines [8], et BioGrID et IntAct pour les interactions protéine-protéines [9]). Ces bases de connaissances seront complétées par des données expérimentales du laboratoire OSS. Une attention particulière sera portée au développement de méthodes permettant d'exploiter la cohérence entre les observations expérimentales de nos collaborateurs et les différentes cascades possibles [10,11,12].

[1] Junichi Okamoto et al. "EMX2 is epigenetically silenced and suppresses growth in human lung cancer". In : Oncogene , 2010
[2] Jie Li et al. "Adenoviral delivery of the EMX2 gene suppresses growth in human gastric cancer". In : PLoS One, 2012.
[3] Manuel Pedro Jimenez-Garc.a et al. "Regulation of sarcomagenesis by the empty spiracles homeobox genes EMX1 and EMX2". In : Cell Death Dis 12.6 (20 mai 2021). Publisher: Nature, 2021
[4] Monnier A, Boniface R, Bouvet R, Etcheverry A, Aubry M, Avril T, Quillien V, Chevet E, Mosser J. The expression of EMX2 lead to cell cycle arrest in glioblastoma cell line. BMC Cancer. 2018
[5] Han H et al. TRRUST v2: an expanded reference database of human and mouse transcriptional regulatory interactions. Nucleic Acids Res. 2018
[6] Prisca Lo Surdo et al., SIGNOR 3.0, the SIGnaling network open resource 3.0: 2022 update, Nucleic Acids Research, 2023.
[7] Cécile Beust, Emmanuelle Becker, Nathalie Théret, Olivier Dameron. BioPAX in 2024: Where we are and where we are heading. Computational and Structural Biotechnology Journal, 2024
[8] UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025. Nucleic Acids Res. 2025.
[9] Marc Melkonian, Camille Juigné, Olivier Dameron, Gwenaël Rabut, Emmanuelle Becker. Towards a reproducible interactome: semantic-based detection of redundancies to unify protein-protein interaction databases. Bioinformatics, 2022.
[10] Marine Louarn, Fabrice Chatonnet, Xavier Garnier, Thierry Fest, Anne Siegel, et al.. Improving reusability along the data life cycle: a Regulatory Circuits Case Study. Journal of Biomedical Semantics, 2022,
[11] Marine Louarn, Guillaume Collet, Eve Barre, Thierry Fest, Olivier Dameron, et al.. Regulus infers signed regulatory relations from few samples' information using discretization and likelihood constraints. PLoS Computational Biology, 2024
[12] Camille Juigné, Olivier Dameron, Florence Gondret, Emmanuelle Becker. A method to identify target molecules and extract the corresponding graph of interactions in BioPAX. BBCC2022 - Bioinformatics and Computational Biology Conference, Dec 2022

➢ **Ce document est à renvoyer par la direction de l'unité de Recherche aux animateurs du Pole Recherche et à l'école Doctorale pour le 13 février 2026 au plus tard**