



ETUDE DES MÉCANISMES DE RÉGULATION SPATIO-DYNAMIQUES CONTROLANT LA SURVIE DES CELLULES TUMORALES

SPATIO-DYNAMIC MECHANISMS GOVERNING TUMOR CELLS SURVIVAL

Etablissement **Aix Marseille Université**

École doctorale **Sciences de la Vie et de la Santé**

Spécialité **Biologie-Santé - Spécialité Oncologie**

Unité de recherche **CRCM - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille**

Encadrement de la thèse **Emilie MAMESSIER-BIRNBAUM (detailResp.pl?resp=42174)**

Financement du 01-10-2021 au 30-09-2024 *origine* **Ministere de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche**
Employeur **AMU**

Début de la thèse le **1 octobre 2021**

Date limite de candidature **17 mai 2021**

Mots clés - Keywords

Organoides, Cellules tumorales circulantes, Biomarqueurs, Résistance aux traitements, Databases bioinformatiques, Stress cellulaire
Organoids, Circulating tumor cells, Biomarkers, Drug resistance, Biocomputational databases, Cellular Stress

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Des candidats très motivés, curieux et brillants et rigoureux sont recherchés.
Motivated, curious and rigorous candidates are expected

Description de la problématique de recherche - Project description

Les métastases surviennent à partir des cellules tumorales qui ont acquis la capacité de s'adapter et de résister à différents stress, tels que l'hypoxie, le manque de nutriments, l'anoïkis ou encore les traitements administrés aux patients.

Ces mécanismes de résistances se présentent sous différentes formes (expression de pompes à efflux, activation de voies de survie, granules de stress...) et peuvent agir à différents niveaux (épigénétique, régulation protéique, réorganisation spatiale ...) et sont autant de talons d'Achille pour la survie des cellules tumorales. Il est donc essentiel, avec les outils et connaissances actuels, de mieux les caractériser et comprendre leur fonctionnement, afin de mieux les cibler.

Nous étudierons les mécanismes mis en jeu au niveau des cellules tumorales à différentes étapes du processus métastatique : dans la tumeur primaire, lors du passage dans le sang au stade de cellules tumorales circulantes, puis lors de l'initiation d'une nouvelle métastase. Nous étudierons les conséquences des stress présents au niveau :

- de la tumeur primaire (cas de l'hypoxie, de la prolifération excessive et du traitement thérapeutique), sur la survie et les capacités invasives des cellules tumorales,
- de la circulation sanguine (tiraillement, immunité anti-tumorale, anoïkis), sur le phénotype et la survie des cellules tumorales circulantes,
- de la niche métastatique (nouvel environnement, traitement thérapeutique), sur l'efficacité d'essaimage, de survie et de prolifération des cellules tumorales.

Alors que le stress au niveau de la tumeur primaire est connu depuis de nombreuses années, l'ajout de l'étude du compartiment sanguin et de la niche métastatique permet d'intégrer des notions de dynamique et d'espace qui restent sans précédent à ce jour.

Pour la réalisation de ce projet, nous utiliserons :

- des lignées et des prélèvements issus de patients atteints de cancers primaires et/ou métastatiques de sein et de colon (sang, tissus, organoïdes).
- Des techniques de microscopie confocale et de cytométrie de flux avancées,

- un système de micro fluïdique,
- des analyses pan-génomiques NGS, RNA-seq, approches single cell,
- des analyses bio-informatiques,

Tout ceci impliquera une collaboration étroite avec les différentes personnes de l'équipe et leur compétences respectives (biologie cellulaire, biologie moléculaire, bio-informatique). L'ensemble des cohortes, modèles (organoïdes, fluïdique), et outils (confocal 7 couleurs, FACS 11 couleurs) requis sont déjà établis dans le laboratoire.

La combinaison de ces approches permettra d'aborder les mécanismes de résistance par différents angles afin d'identifier des mécanismes originaux. A terme, le but est de fournir une stratégie thérapeutique ciblant les mécanismes de résistance aux stress identifiés, afin d'augmenter l'efficacité des traitements thérapeutiques administrés aux patients.

Metastases occur from tumor cells that can resist various stresses, such as hypoxia, lack of nutrients, anoikis or treatments given to patients.

These mechanisms of resistance come in different forms (expression of efflux pumps, activation of survival pathways, stress granules, etc.) and can act at different levels (epigenetics, protein regulation, spatial reorganization, etc.) and represent as many heels of Achilles for the survival of tumor cells. It is therefore essential, with current tools and knowledge, to better characterize them and understand their role during metastasis, in order to better target them.

We will study the mechanisms involved in tumor cells at different stages of the metastatic process: in the primary tumor, during the passage into the blood at the stage of circulating tumor cells, then during the initiation of a new metastasis. We will study the consequences of the stresses present at the level of:

- the primary tumor (case of hypoxia, excessive proliferation and therapeutic treatment), on the survival and invasive capacities of tumor cells,
- blood circulation (tightness, anti-tumor immunity, anoikis), on the phenotype and survival of circulating tumor cells,
- the metastatic niche (new environment, therapeutic treatment), on the efficiency of swarming, survival and proliferation of tumor cells.

While stress at the level of the primary tumors has been known for many years, the study of the blood compartment and the metastatic niche allow to integrate unmet notions of dynamics and space.

For the realization of this project, we will use:

- cell lines and samples from patients with primary and / or metastatic breast and colon cancers (blood, tissues, organoids).
- Advanced confocal microscopy and flow cytometry techniques,
- a microfluidic system,
- pan-genomic NGS, RNA-seq analyzes, single cell approaches,
- bioinformatics analyzes,

This will involve close collaboration with the different people in the team depending on their respective skills (cell biology, molecular biology, bioinformatics). All the required cohorts, models (organoids, fluidics) and tools (7-color confocal, 11-color FACS) are already established in the laboratory.

The combination of these approaches will allow the investigation of resistance mechanisms from different angles and to identify new original ones. Ultimately, the goal is to provide a therapeutic strategy targeting the mechanism of stress identified, in order to increase the effectiveness of therapeutic treatments administered to patients.

Thématique / Domaine / Contexte

Survival mechanisms of tumor cells

Oncology

Cancer is the second leading cause of death in the US. Current major treatments for cancer management include surgery, cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, radiation therapy, endocrine therapy and immunotherapy. Despite the endeavors and achievements made in treating cancers during the past decades, resistance to classical chemotherapeutic agents and/or novel targeted drugs continues to be a major problem in cancer therapies. Drug resistance, either existing before treatment (intrinsic) or generated after therapy (acquired), is responsible for most relapses of cancer, one of the major causes of death of the disease. Heterogeneity among patients and tumors, and the versatility of cancer to circumvent therapies make drug resistance more challenging to deal with. Better understanding the mechanisms of drug resistance is required to provide guidance to future cancer treatment and achieve better outcomes.

Précisions sur l'encadrement - Details on the thesis supervision

L'équipe se compose de chercheurs, cliniciens, ingénieurs et bioinformaticiens statutaires qui assureront un encadrement scientifique et technique couvrant chacune des spécialités abordées au cours du projet du doctorant. L'étudiant bénéficiera des formations proposées

par le centre et l'INSERM en fonctions de ses besoins. Un planning précis de suivi de thèse sera établi dès le début de la thèse: Bilan à 6 mois, un an, 2 an et 3 an. Des réunions hebdomadaires permettent un suivi étroit de l'avancée des travaux. La participation de l'étudiant aux séminaires internes à l'équipe et au CRCM (associé au comité de suivi de thèse), à minima un fois par an, permettront à l'étudiant de recueillir des avis externes.

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Grants acquired for study completion:

Label Ligue

Fondation de France

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

No restriction

Références bibliographiques

Non-genetic mechanisms of therapeutic resistance in cancer.

Marine JC, Dawson SJ, Dawson MA.

Drug resistance and combating drug resistance in cancer

Xuan Wang, Haiyun Zhang, Xiaozhuo Chen

Resistance and Overcoming Resistance in Breast Cancer

Andrea Luque-Bolivar, Erika Pérez-Mora, Victoria Eugenia Villegas, Milena Rondón-Lagos

Cancer Plasticity: The Role of mRNA Translation

Laura J. Lee, David Papadopoli, Michael Jewer, Sonia del Rincon, Ivan Topisirovic,

Mitchell G. Lawrence, and Lynne-Marie Postovit

Complément sur le sujet

<https://circulating-tumor-cells-and-metastases-73.webself.net/> (<https://circulating-tumor-cells-and-metastases-73.webself.net/>)

Dernière mise à jour le 19 février 2021