

**Sujet de thèse / Thesis subject**

Contexte : Près d'un tiers des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le plus fréquent des cancers bronchiques, développeront des métastases cérébrales au cours de leur maladie. Certaines anomalies moléculaires acquises par la tumeur bronchique favorisent la survenue de ces métastases. L'incidence de la dérégulation de la kinase Hippo, NDR2, sur la capacité des cellules de CBNPC à former des métastases notamment cérébrales n'a jamais été évaluée alors que NDR2 est stabilisée lors des étapes clés de la propagation des tumeurs bronchiques et que l'inhibition de son expression par shARN réduit la capacité des cellules tumorales bronchiques à former des xénogreffes chez des souris SCID-Beige.

Les objectifs sont ainsi :

- 1) Etudier les mécanismes moléculaires à l'origine de la stabilisation de la kinase NDR2 lors de la propagation des tumeurs bronchiques afin de déterminer si ces mécanismes/les acteurs impliqués peuvent être inhibés et prévenir l'action de NDR2.
- 2) Déterminer si la kinase ND2 est bien à l'origine de la formation de métastases cérébrales par les cellules de CBNPC et identifier quels sont ses substrats et/ou partenaires lui permettant d'assurer ce rôle.
- 3) Identifier de(s) cible(s) thérapeutique(s), qui permettrai(en)t d'endiguer l'essaimage puis le nichage des cellules de CBNPC au sein du cerveau ; ces possibles cibles seront recherchées parmi les acteurs de l'hypoxie (qui stabilise NDR2, des inhibiteurs pharmacologiques de HIF étant en développement dans notre équipe), la kinase NDR2 (une 20aine d'inhibiteurs potentiels de NDR2 a pu être identifiée dans la chimiothèque du Centre d'Etude et de Recherche du Médicament de Normandie (collaboration Peggy Suzanne et Pr Dallemagne), ou les substrats ou partenaires de NDR2, impliqués dans les processus que nous observerons et pour lesquels il existerait déjà des inhibiteurs pharmacologiques.

Background : Near third of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), the most common lung cancer, will develop brain metastases during their disease. Certain molecular abnormalities acquired by the bronchial tumor favor the occurrence of these metastases. The impact of the deregulation of the Hippo kinase, NDR2 on the ability of NSCLC cells to form metastases, especially in the brain, has never been evaluated, whereas NDR2 is stabilized during the key steps from the spread of bronchial tumors and that the inhibition of NDR2 expression by shRNA reduced the ability of bronchial tumor cells to form xenografts in SCID-Beige mice.

The objectives are thus:

- 1) To study the molecular mechanisms behind the stabilization of NDR2 kinase during the spread of bronchial tumors in order to determine if these mechanisms/the actors involved can be inhibited and prevent the action of NDR2.
- 2) To determine if the ND2 kinase is trully at the origin of the formation of brain metastases by NSCLC cells and to identify which are its substrates and/or partners leading to this role.
- 3) Identify therapeutic target (s), which will help to stem the swarming and then nesting of NSCLC cells within the brain; these possible targets will be sought among the actors of hypoxia (which stabilizes NDR2, pharmacological inhibitors of HIF being in development in our team), the NDR2 kinase (around 20 potential inhibitors of NDR2 have been identified in the chemical library of Center d'Etude et de Recherche du Médicament de Normandie (Peggy Suzanne and Pr Dallemagne)), or the substrates or partners of NDR2, involved in the processes that we will observe and for which there are already pharmacological inhibitors.

**Expérience et formation souhaitées / searched skills**

Master 2, expérience/connaissances en Cancérologie, Signalisation intracellulaire, microenvironnement tumoral (hypoxie, inflammation...) et modèles in vitro/in vivo et in situ.

Être capables d'élaborer un protocole de recherche, d'acquérir et d'analyser des données expérimentales et de les restituer/discuter.

Master's degree. Skills/ knowledge in oncology, cell signaling, tumoral microenvironment (hypoxia, inflammation, ...), and in vitro/in vivo et in situ models. The candidate will be able to develop a research protocol, to acquire and analyze experimental data.

**Contacts**

LEVALLET Guénaëlle

[guenaelle.levallet@unicaen.fr](mailto:guenaelle.levallet@unicaen.fr)

02 31 47 01 05

LEVALLET Jérôme

[jerome.levallet@unicaen.fr](mailto:jerome.levallet@unicaen.fr)

02 31 47 01 33