

Sujet de thèse / Thesis subject

La résistance des cellules cancéreuses à la radiothérapie est un problème majeur dans le traitement curatif des patients. La radiorésistance peut-être intrinsèquement liée à la capacité des cellules présentes dans la tumeur à résister à la radiothérapie ou bien encore être le fait de mécanismes mis en place par le tissu. Plusieurs mécanismes ont été décrits comme la réparation de l'ADN ou encore la faible pression en oxygène et /ou la présence d'espèces radicalaires médiatrices d'un stress oxydant. Récemment, il a été suggéré que les cellules les plus radiorésistantes dans une masse tumorale pourraient être les cellules souches cancéreuses (CSC). Ceci serait lié au fait que les CSC soient quiescentes et qu'elles activeraient aussi beaucoup plus efficacement leurs voies de réparation de l'ADN.

Dans le cadre de ce projet de thèse, deux types cellulaires seront étudiés, le modèle chondrosarcome et le modèle glioblastome, en utilisant des lignées cellulaires déjà caractérisées et contenant une proportion de CSC. Les cellules seront cultivées en normoxie et hypoxie et exposées à différentes sources de Rayonnement (Rayons-X, protons, ions-carbone). Nous proposons également d'évaluer l'intérêt de combiner l'hadronthérapie à des thérapies ciblant les processus de réparation de l'ADN (inhibiteurs de PARP) et des gènes induits par HIF. Suite aux irradiations, la proportion de cellules souches sera quantifiée principalement par cytométrie en flux avec des marqueurs spécifiques (ALDH, cd133 + / Sox2 +...).

Les résultats obtenus augmenteront nos connaissances sur la manière dont les hadrons, associés à d'autres thérapies, peuvent être utilisés pour augmenter les chances de guérison des cancers habituellement radiorésistants. En parallèle, cibler le microenvironnement tumoral et la réponse au stress oxydatif, peut conduire à la découverte de nouvelles approches thérapeutiques capables de contribuer à résoudre le problème le plus grave en oncologie : la résistance des tumeurs et les rechutes.

Cancer cells resistance to radiation therapy is a major problem in the curative treatment of patients. Radioresistance may be intrinsically linked to the capacity of cells present in the tumor to resist radiotherapy or even be the result of mechanisms already active within the tissue. Several mechanisms have been described, such as DNA repair or even low oxygen pressure and / or the presence of radical species mediating oxidative stress. Recently, it has been suggested that the most radioresistant cells in a tumor mass could be cancer stem cells (CSCs). This would be related to the fact that CSCs are quiescent and that they would also activate their DNA repair pathways much more efficiently.

As part of this thesis project, two cell types will be studied, the chondrosarcoma model and the glioblastoma model, using cell lines already characterized and containing a proportion of CSC. The cells will be cultured in normoxia and hypoxia and exposed to different sources of radiation (X-rays, protons, carbon ions). We also propose to evaluate the value of combining hadrontherapy with therapies targeting DNA repair (PARP inhibitors) and genes induced by HIF. Following irradiation, the proportion of stem cells will be quantified mainly by flow cytometry with specific markers (ALDH, cd133 + / Sox2 +, etc.).

The results obtained will increase our knowledge of how hadrons, combined with other therapies, can be used to increase the chances of a cure for cancers that are usually radiation resistant. At the same time, targeting the tumor microenvironment and the response to oxidative stress may lead to the discovery of new therapeutic approaches capable of helping to resolve the most serious problem in oncology: tumor resistance and relapses.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat, titulaire d'un M2R, devra posséder une bonne pratique de l'anglais et une bonne expérience dans les domaines de la culture cellulaire et de la biochimie des protéines. En outre, des connaissances en radio-biologie et une maîtrise des techniques d'irradiations (rayons X et ions carbone) seraient un réel atout.

The candidate, holder of a M2R, must possess a good practical experience in the fields of cell culture and protein biochemistry. In addition, knowledge of radio-biology and irradiation techniques (X-rays and carbon ions) would be an advantage. A good knowledge of English is essential.

Contacts

CHEVALIER François

chevalier@ganil.fr

02 31 45 45 64