

**Sujet de thèse / Thesis subject**

Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques constitue un enjeu majeur pour l'amélioration de la prise en charge des cancers de l'ovaire qui comptent parmi les plus meurtriers.

Les protéines anti-apoptotiques Mcl-1 et Bcl-xL, qui protègent les cellules contre la mort cellulaire et dont l'expression est fortement corrélée à la résistance aux traitements constituent des cibles de choix. Le développement d'inhibiteurs pharmacologiques de ces protéines est actuellement freiné par l'émergence d'une thrombocytopenie liée à l'inhibition de Bcl-xL et de toxicités cardiaques pour l'inhibition de Mcl-1. En décembre 2019, il a été montré que la stratégie PROTAC, stratégie qui induit une dégradation ciblée des protéines par le système ubiquitine-protéasome) pourrait être mise à profit pour dégrader la protéine Bcl-xL tout en évitant une thrombocytopenie induite par l'inhibition de cette dernière.

Récemment, notre équipe, en collaboration avec le CERMN, a développé de nouvelles molécules capables d'inhiber Mcl-1 et Bcl-xL. Pour éviter les éventuelles toxicités plaquettaires et/ou cardiaques, nous souhaitons développer des molécules PROTAC basées sur le couplage de nos molécules à des ligands ciblant des ubiquitines ligases E3 spécifiques (absentes des tissus à éviter) et capables de dégrader Mcl-1, Bcl-xL, ou les deux, tout en évitant les toxicités associées. Le projet de thèse consistera à évaluer leur intérêt pour inhiber l'expression des protéines cibles in vitro (lignées tumorales ovariennes), ex vivo (tumoroides ovariens) et in vivo (PDX) et pour induire la mort par apoptose, seules ou en association avec divers autres agents antitumoraux conventionnels comme en développement. Leur absence d'effet sur les plaquettes et les cardiomyocytes sera également vérifiée. Un partenariat avec l'industrie pharmaceutique est en cours de mise en place pour la valorisation de telles molécules, et l'extension éventuelle de ces travaux à d'autres types de cancers.

The development of new therapeutic strategies is a major challenge to improve the management of ovarian cancers, which are among the deadliest.

The anti-apoptotic proteins Mcl-1 and Bcl-xL, which protect cells against cell death and whose expression is strongly correlated with resistance to treatment, are prime targets. The development of pharmacological inhibitors of these proteins is currently hampered by the emergence of thrombocytopenia related to Bcl-xL inhibition and cardiac toxicities for Mcl-1 inhibition.

In December 2019, it was shown that the PROTAC (PROteolysis TARgeting Chimeras) technology (a strategy that induces targeted protein degradation by the ubiquitin-proteasome system) could be used to degrade the Bcl-xL protein while avoiding thrombocytopenia induced by the inhibition of this one.

Recently, our team, in collaboration with Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN), has developed new molecules capable of inhibiting Mcl-1 and Bcl-xL. To avoid potential platelet and/or cardiac toxicities, we wish to develop PROTAC molecules based on the coupling of our molecules to specific ligands of E3 ubiquitin ligases (absent in the tissues to be avoided) and able to degrade Mcl-1, Bcl-xL, or both, while avoiding associated toxicities.

The thesis project will consist in evaluating their interest to inhibit the expression of the target proteins in vitro (ovarian tumor lines), ex vivo (ovarian tumoroids) and in vivo (PDX, Patient-Derived Xenografts) and to induce death by apoptosis, alone or in association with various other conventional and developing antitumor agents. Their absence of effect on platelets and cardiomyocytes will also be verified. A partnership with the pharmaceutical industry is currently being set up to develop these molecules, and the possible extension of this work to other types of cancers.

**Expérience et formation souhaitées / searched skills**

Le candidat devra être titulaire d'un master en Biologie Cellulaire et Moléculaire ou de Cancérologie. Il devra maîtriser les bases de la biologie cellulaire oncologique. Il devra être capable de prendre très rapidement en main les techniques de culture cellulaire 2D comme 3D, de mise en évidence de l'apoptose et d'étude de l'expression génique et protéique. Une expérience en expérimentation animale serait également appréciée. Le candidat devra présenter une aptitude au travail en équipe, et s'intégrer dans le cadre d'un projet faisant appel à diverses collaborations multidisciplinaires (chimie, modélisation moléculaire, imagerie préclinique...).

The candidate must hold a Master's degree in Cellular and Molecular Biology or Oncology. He must master the basics of oncology cell biology. He should be able to quickly master 2D and 3D cell culture techniques, apoptosis detection and the study of gene and protein expression. Experience in animal testing would also be appreciated. The candidate must have a teamwork aptitude and be integrated into a project involving various multidisciplinary collaborations (chemistry, molecular modeling, preclinical imaging...).

**Contacts**

POULAIN Laurent

[l.poulain@baclesse.unicancer.fr](mailto:l.poulain@baclesse.unicancer.fr)

02 31 45 52 05