

<b>Anticipe :</b>		
<b>Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers</b>		
<b>Développement de stratégies de sensibilisation aux inhibiteurs de PARP dans les cancers de l'ovaire (Projet SENSiPARP)</b>		
<b>: Development of PARP inhibitor sensitization strategies in ovarian cancer (SENSiPARP project)</b>		
<b>Unité de recherche / Research Unit</b>	<b>INSERM U1086</b>	<b>Université de CAEN</b>
<b>Sujet de thèse / Thesis subject</b>		
En Français :		
<p>La prise en charge thérapeutique des cancers de l'ovaire, première cause de décès par cancer gynécologique, a récemment connu un progrès majeur lié à l'utilisation des inhibiteurs de PARP (PARPi), tels que l'olaparib. Cette thérapie ciblée provoque des cassures double brin de l'ADN, normalement réparées par la voie de la recombinaison homologue (RH). Elle est indiquée pour les tumeurs présentant au contraire des altérations de cette RH : leurs cellules sont ainsi incapables de réparer les lésions induites par les PARPi et meurent par un processus de létalité synthétique.</p> <p>Cependant, certaines tumeurs ne répondent pas aux PARPi, soit parce qu'elles présentent une RH fonctionnelle, soit parce qu'elles acquièrent une résistance au traitement. Le développement de stratégies de sensibilisation aux PARPi constitue donc un enjeu crucial. Dans ce cadre, les inhibiteurs d'histones désacétylases (HDACi), molécules qui modulent l'expression génique, apparaissent comme des outils intéressants : ils ont été décrits comme capables d'invalider la RH en inhibant indirectement l'expression de plusieurs de ses acteurs.</p> <p>Le premier objectif de ce projet est d'évaluer l'intérêt d'un HDACi actuellement en clinique, le belinostat, pour sensibiliser les cancers de l'ovaire à l'olaparib. L'efficacité de la combinaison belinostat/olaparib sera évaluée dans une quinzaine d'organoïdes tumoraux et dans une PDX (Patient-Derived Xenograft) résistants à l'olaparib, deux modèles précliniques originaux et très représentatifs des tumeurs dont ils dérivent. Les mécanismes moléculaires gouvernant l'effet sensibilisateur du belinostat seront parallèlement étudiés. Le second objectif consistera à identifier une signature moléculaire prédictive de la réponse au traitement combinatoire, en comparant les profils génomiques et transcriptomiques des organoïdes répondeurs et non répondeurs.</p> <p>Ce travail pourrait donc nous permettre de proposer une thérapie personnalisée pour les patientes résistantes aux PARPi.</p>		
En Anglais :		
<p>A major advance in the treatment of ovarian cancer, the leading cause of death from gynecological cancer, has recently been the use of PARP inhibitors (PARPi), such as olaparib. This targeted therapy causes DNA double-strand breaks, normally repaired by the homologous recombination (HR) pathway. It is indicated for tumors that instead have alterations in this HR: their cells are thus unable to repair PARPi-induced damage and die by a process of synthetic lethality.</p> <p>However, some tumors do not respond to PARPi, either because they have a functional HR or because they develop resistance to treatment. The development of PARPi sensitization strategies is therefore a crucial issue. In this context, histone deacetylase inhibitors (HDACi), molecules that modulate gene expression, appear to be interesting tools: they have been described as capable of invalidating HR by indirectly inhibiting the expression of several of its players.</p> <p>The first objective of this project is to evaluate the interest of an HDACi currently in the clinic, belinostat, to sensitize ovarian cancers to olaparib. The efficacy of the belinostat/olaparib combination will be evaluated in about fifteen tumor organoids and in a PDX (Patient-Derived Xenograft) resistant to olaparib, two original preclinical models that are very representative of the tumors from which they are derived. The molecular mechanisms governing the sensitizing effect of</p>		

belinostat will be studied in parallel. The second objective will be to identify a molecular signature predictive of response to combinatorial therapy, by comparing the genomic and transcriptomic profiles of responder and non-responder organoids.

This work could therefore allow us to propose a personalized therapy for PARPi resistant patients.

#### **Expérience et formation souhaitées / searched skills**

En Français :

Le(a) candidat(e) devra être titulaire d'un Master en Biologie Cellulaire et Moléculaire ou en Cancérologie. Il(Elle) devra maîtriser les bases théoriques et techniques de la Biologie Cellulaire oncologique. Il(Elle) devra être de plus capable de prendre très rapidement en main les techniques de culture 3D d'organoïdes tumoraux et d'analyse de leur réponse au traitement. Une première expérience en expérimentation animale serait également un atout. Il(elle) devra par ailleurs être capable de se former à l'analyse bioinformatique des données issues des études génomiques et transcriptomiques à haut-débit. Le(a) candidat(e) devra enfin présenter une aptitude au travail en équipe.

En Anglais :

The candidate should have a Master's degree in Cellular and Molecular Biology or in Cancerology. He/she should master the theoretical and technical bases of oncological Cell Biology. He/she should also be able to quickly master the techniques of 3D culture of tumor organoids and analysis of their response to treatment. A first experience in animal experimentation would also be an asset. Moreover, he/she should be able to train in bioinformatics analysis of data from high-throughput genomic and transcriptomic studies. Finally, the candidate should demonstrate teamwork skills.

#### **Contacts**

Marie VILLEDIEU

[marie.villedieu@unicaen.fr](mailto:marie.villedieu@unicaen.fr)

02 31 45 40 41