

**« ANTICIPE », Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des
Cancers, Axe « Médecine de précision des cancers de l'ovaire »
(laboratoire BioTICLA : Biologie et Thérapies Innovantes des Cancer de l'ovaire)**

Etude du rôle des pompes calciques SERCA2 dans la chimiorésistance des cancers ovariens

Study of the role of SERCA2 calcium pumps in chemoresistance of ovarian cancers

Unité de recherche / Research Unit

INSERM U1086

Université de CAEN

Sujet de thèse / Thesis subject

En Français :

Bien que les patientes souffrant d'un cancer de l'ovaire répondent favorablement à la chimiothérapie à base de sels de platine, une chimiorésistance apparaît dans plus de 80% des cas entraînant des récurrences de plus en plus agressives et aboutissant au décès des patientes. La définition d'outils prédictifs de la réponse à la chimiothérapie et la compréhension des mécanismes mis en jeu restent donc des enjeux cruciaux.

Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés au rôle que tenait la signalisation calcique. En effet, la signalisation calcique de certaines cellules malignes est considérablement remodelée de manière à leur permettre de proliférer au détriment des cellules normales. Les modifications d'expression de certains canaux ont donc un impact direct sur la réponse au traitement. Nos derniers travaux ont montré pour la 1ère fois que les pompes calciques SERCA2 (induisant l'entrée de calcium dans le réticulum endoplasmique) semblent sous-exprimées in situ dans les tumeurs chimiorésistantes et joueraient le rôle de marqueur prédictif de la réponse à la chimiothérapie. Ce résultat a été corroboré par une étude sur la cohorte TCGA et un article est en cours de rédaction. Par ailleurs, nous avons observé que les expositions répétées au cisplatine diminuaient l'expression de SERCA2 lors de l'établissement de lignées chimiorésistantes. Le projet doctoral visera à étudier les mécanismes moléculaires impliqués dans ce phénomène.

Ainsi le doctorant cherchera à réexprimer SERCA2 dans les cellules chimiorésistantes pour évaluer leur resensibilisation au cisplatine. Il étudiera le rôle des flux calciques entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie (connus pour déclencher l'apoptose) dans les cellules exprimant différemment SERCA2. Enfin, les voies de signalisation impliquées dans la perte d'expression de SERCA2 suite au traitement au cisplatine seront étudiées sur des lignées cancéreuses mais aussi sur des modèles organoïdes sensibles et rendus chimiorésistants.

En Anglais:

Although ovarian cancer patients respond favorably to platinum-based chemotherapy, chemoresistance occurs in more than 80% of cases, leading to increasingly aggressive recurrence and death. The definition of predictive tools for the response to chemotherapy and the understanding of the mechanisms involved remain crucial issues.

In this context, we were interested in the role played by calcium signalling. Indeed, the calcium signaling of some malignant cells is considerably remodeled so as to allow them to proliferate at the expense of normal cells. Changes in the expression of certain calcium channels therefore have a direct impact on the response to treatment. Our latest work has shown for the first time that SERCA2 calcium pumps (inducing calcium entry into the endoplasmic reticulum) seem to be under-expressed in situ in chemoresistant tumors and would play the role of a predictive marker of the response to chemotherapy. This result was corroborated by a study on the TCGA cohort and an article is in progress. Furthermore, we observed that repeated exposure to cisplatin decreased SERCA2 expression during the establishment of chemoresistant lines. The PhD project will aim at studying the molecular mechanisms involved in this phenomenon.

Thus, the PhD student will seek to re-express SERCA2 in chemoresistant cells to assess their resensitization to cisplatin. He will study the role of calcium fluxes between the endoplasmic reticulum and the mitochondria (known to trigger apoptosis) in cells differentially expressing SERCA2. Finally, the signaling pathways involved in the loss of SERCA2 expression following cisplatin treatment will be studied in cancer lines but also in sensitive and chemoresistant organoid models.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

En Français :

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 et avoir une solide connaissance des voies de signalisation calcique. Il devra maîtriser les techniques de culture cellulaire 2D et 3D (culture d'organoides), d'étude de la mort cellulaire et de l'expression génique et protéique. 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 (anatomo-pathologie, imagerie calcique etc...).

En Anglais :

The candidate must have a master's degree in Cellular and Molecular Biology or in Cancerology. He/she should master the basics of oncological cell biology and have a solid knowledge of calcium signaling pathways. He/she must master 2D and 3D cell culture techniques (organoid culture), the study of cell death and gene and protein expression. The candidate must be able to work in a team, and to be integrated in the framework of a project involving various multidisciplinary collaborations (anatomy-pathology, calcium imaging, etc.).

Contacts

N'DIAYE Monique

monique.ndiaye@unicaen.fr

02 31 45 52 29