

## Cancer and Brain Genomics (CBG)

**Développement de modèles organoïdes cérébraux permettant d'évaluer le potentiel oncogénique de variants pathogènes associés aux gliomes pédiatriques.**

**Development of cerebral organoids to evaluate the oncogenic potential of pathogenic variants associated with paediatric gliomas.**

**Unité de recherche / Research Unit**

**INSERM U1245**

**Université de ROUEN**

### **Sujet de thèse / Thesis subject**

Parmi les cancers pédiatriques, les tumeurs primitives du système nerveux central représentent la seconde cause de cancer chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. Sur bien des aspects, tels que leur épidémiologie, leurs origines cellulaires, leurs réponses aux traitements, ces tumeurs apparaissent distinctes de celles qui se développent chez l'adulte. En particulier, les gliomes de l'enfant et du jeune adulte présentent une charge mutationnelle 3 à 4 fois plus faible que les gliomes de l'adulte impliquant une contribution de la prédisposition génétique plus élevée. L'hypothèse d'un lien entre programmes oncogéniques et altérations neurodéveloppementales à l'origine de gliomes chez l'enfant est corroborée par l'identification de profils mutationnels distincts de ceux observés chez l'adulte, corrélés à la localisation de la tumeur ainsi qu'à l'âge du patient.

La caractérisation extensive des altérations génétiques et transcriptomiques est désormais d'une importance capitale dans la prise en charge de ces patients. Or, si le nombre de variants pathogènes constitutionnels identifiés est croissant, le nombre de cibles thérapeutiques actionnables reste relativement modeste du fait d'une évaluation insuffisante des cibles et vulnérabilités moléculaires les plus prometteuses. Ainsi nous développerons des organoïdes cérébraux dérivés de cellules souches humaines pluripotentes induites (collaboration équipe 1/3 de CBG) comme modèles d'étude in vitro du potentiel oncogénique de différents variants pathogènes récemment identifiés dans le contexte du gliome de l'enfant et du jeune adulte. Ces modèles capables de reproduire les processus neurodéveloppementaux précoces permettront l'étude i) de la dynamique spatiotemporelle des interactions cellules néoplasiques-environnement tissulaire cérébral, ii) des signatures moléculaires à l'origine de l'initiation et de la progression tumorale, voire iii) la mise en évidence de cibles thérapeutiques potentiellement actionnables dans le futur.

Among pediatric cancers, primary central nervous system tumors represent the second leading cause of cancer in children, adolescents and young adults. In many aspects, such as their epidemiology, their cellular origins, their response to treatments, these tumors appear to be distinct from those that develop in adults. In particular, gliomas present a mutational burden 3 to 4 times lower than in adult gliomas and a higher contribution of genetic predisposition. The hypothesis of a link between oncogenic programs and neurodevelopmental alterations as the origin of gliomas in children is supported by the identification of mutational profiles distinct from those observed in adults, correlated with the tumor location as well as to the patient's age. Extensive characterization of genetic and transcriptomic alterations is now of paramount importance in the management of these patients. However, if the number of constitutive pathogenic variants identified is increasing, the number of actionable therapeutic targets remains relatively modest due to an insufficient evaluation of the most promising molecular targets and vulnerabilities. Then, we aim to develop brain organoids derived from human induced pluripotent stem cells (Collaboration with CBG teams 1/3) as models for in vitro study of the oncogenic potential of different pathogenic variants recently identified in the context of children and young adult glioma. These models capable of reproducing early neurodevelopmental processes would help to decipher i) the spatiotemporal dynamics of neoplastic cell-brain tissue environment interactions, ii) the molecular signatures associated with tumor initiation and progression, and iii) the characterization of therapeutic targets, potentially actionable.

**Expérience et formation souhaitées / searched skills**

Le candidat devra avoir une formation dans les domaines de la biologie associés au cancer et plus particulièrement dans le domaine des tumeurs cérébrales. Le candidat devra posséder une expérience pratique en culture cellulaire et plus particulièrement la culture de cellules souches, en biologie moléculaire et plus particulièrement les technologies d'édition de génome, de RT-qPCR et de séquençage, en immunohistochimie et en méthodes d'imagerie photonique.

Il devra faire preuve d'autonomie, de prise d'initiatives et de capacités d'intégration et de collaboration au sein d'une équipe de recherche.

The candidate must have training in the fields of biology associated with cancer and more particularly in the field of brain tumours. The candidate should have practical experience in cell culture and more specifically stem cell culture, in molecular biology and more specifically genome editing, RT-qPCR and sequencing technologies, in immunohistochemistry and in photonic imaging.

He will have to demonstrate autonomy, initiative and the ability to integrate and collaborate within a research team.

**Contacts**

Hélène CASTEL	<a href="mailto:helene.castel@univ-rouen.fr">helene.castel@univ-rouen.fr</a>	02 35 14 66 23
WURTZ, Olivier	<a href="mailto:olivier.wurtz@univ-rouen.fr">olivier.wurtz@univ-rouen.fr</a>	02 35 14 66 25