

## ISTCT (Imagerie & Stratégies Thérapeutiques pour les Cancers & Tissus Cérébraux)

### Voie Hippo et radiorésistance des métastases cérébrales d'origine bronchique

### Hippo pathway and radioresistance of cerebral metastases of bronchial origin

Unité de recherche / Research Unit

UMR6030 CNRS-Unicaen

Université de CAEN

#### Sujet de thèse / Thesis subject

Toutes histologies confondues, le pronostic des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC, soit 85% des cancers du poumon (Herbst et al., 2018)), reste sombre avec un taux de survie à cinq ans de 19 % (Siegel et al., 2020). La principale raison est que, près de 50% des patients atteints de CBNPC développeront des métastases cérébrales au cours de leur maladie (Fenske et al., 2017). La prise en charge des métastases se fait par chirurgie associée ou non à une radiothérapie stéréotaxique ou totale de l'encéphale (en cas de métastases cérébrales nombreuses ou volumineuses) (Barillot et al., 2018, Ernani and Stinchcombe, 2019). Si certains mécanismes de la radiorésistance sont établis, étonnamment, la place de la voie de signalisation Hippo dans ces phénomènes de radiorésistance n'a été que très peu voire pas étudiée alors que la perturbation de cette voie initie la transformation tumorale bronchique et la dissémination des cellules tumorales notamment vers le cerveau (Dubois et al., 2012, Keller et al., 2019). Nous souhaitons donc déterminer :

- 1) les effets de la radiothérapie sur les membres de la signalisation Hippo dans les cellules de CBNPC métastatiques
- 2) la place de la voie de signalisation Hippo dans la radiorésistance des cellules cancéreuses bronchiques s'étant nichées dans le cerveau.

Le(a) candidat(e) mettra en œuvre des modèles de métastase cérébrale de CBNPC (lignées cellulaires, modèle murin), mimera une radiothérapie à l'aide d'irradiateurs cellulaire ou du petit animal, et évaluera dans le temps l'efficacité de la radiothérapie, les conséquences sur la croissance cellulaire, la viabilité, la fonctionnalité de la voie Hippo. Le(s) membre(s) de la voie Hippo qui seront incriminés dans les phénomènes de radiorésistance seront invalidés à l'aide d'ARN interférent ou d'inhibiteurs pharmacologiques des membres de la voie Hippo pour confirmer la levée de la résistance en leur absence.

En Anglais : All histologies combined, the prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC, i.e. 85% of lung cancers (Herbst et al., 2018)), remains poor with a five-year survival rate of 19% (Siegel et al., 2020). The main reason is that, almost 50% of patients with NSCLC will develop brain metastases during their disease (Fenske et al., 2017). Metastases are managed by surgery, whether or not associated with stereotactic or total brain radiotherapy (in the event of numerous or large brain metastases) (Barillot et al., 2018, Ernani and Stinchcombe, 2019). Nevertheless, radioresistance invariably thwarts the action of radiotherapy. While certain mechanisms of radioresistance have been established, surprisingly, the place of the Hippo signaling pathway in these radioresistance phenomena has been studied very little or even not at all, whereas disruption of this pathway initiates bronchial tumor transformation and the dissemination of tumor cells in particular to the brain (Dubois et al., 2012, Keller et al., 2019). We therefore want to determine:

- 1) the effects of radiotherapy on limbs of Hippo signaling in metastatic NSCLC cells
- 2) the place of the Hippo signaling pathway in the radioresistance of bronchial cancer cells that have nested in the brain.

The candidate will implement NSCLC brain metastasis models (cell lines, murine model), mimic radiotherapy using cellular or small animal irradiators, and evaluate the effectiveness of radiotherapy over time, the consequences on cell growth, viability, functionality of the Hippo pathway. The

member(s) of the Hippo pathway that will be incriminated in the phenomena of radioresistance will be invalidated using interfering RNA or pharmacological inhibitors of the members of the Hippo pathway to confirm the removal of resistance in their absence. The schedule of experiments has already been considered to guarantee the feasibility of this project.

**Expérience et formation souhaitées / searched skills**

En Français : Master 2, expérience/connaissances en Cancérologie (Métastases cérébrales), Signalisation intracellulaire, radiothérapie et phénomènes radio-induits, microenvironnement tumoral (hypoxie, inflammation...) et modèles in vitro/in vivo et in situ.

Être capables d'élaborer un protocole de recherche, d'acquérir et d'analyser des données expérimentales et de les restituer/discuter.

En Anglais : Master 2, experience/knowledge in Oncology (Brain metastases), Intracellular signaling, radiotherapy and radiation-induced phenomena, tumor microenvironment (hypoxia, inflammation...) and in vitro/in vivo and in situ models.

Be able to develop a research protocol, acquire and analyze experimental data and report/discuss them.

**Contacts**

Guenaëlle LEVALLET

[guenaelle.levallet@unicaen.fr](mailto:guenaelle.levallet@unicaen.fr)

02 31 06 31 34

Bergot Emmanuel

[bergot-e@chu-caen.fr](mailto:bergot-e@chu-caen.fr)

06 86 08 55 31