

PROJET DE THESE

(English version below)

Intitulé du projet : Cibler HIF pour améliorer l'efficacité de l'hadronthérapie sur les cellules souches de glioblastomes

Acronyme : HYPHAD

Unité de recherche : Unité ISTCT, UMR6030, Caen

Période d'exécution : automne 2024 – automne 2027

École doctorale de rattachement : Ecole doctorale Normande Biologie Intégrative, Santé, Environnement (Ed497 N BISE) (<https://ed497-nbise.normandie-univ.fr/>)

Responsables scientifiques : Myriam BERNAUDIN (directrice de thèse), Samuel VALABLE (co-directeur de thèse) et Juliette AURY-LANDAS (co-encadrante de thèse)

Contacts : Les candidatures devront inclure un CV détaillé, au moins deux références (personnes susceptibles d'être contactées) et une lettre de motivation d'une page. Elles devront être adressées par mail à bernaudin@cyceron.fr, samuel.valable@cnr.fr et juliette.aury-landas@unicaen.fr avec pour objet du mail « candidature thèse HYPHAD ».

La date limite pour l'envoi des candidatures est le 20 mai 2024.

Les personnes sélectionnées pour un entretien seront contactées fin mai 2024.

Contexte et Objectifs

Les glioblastomes sont des tumeurs du cerveau très agressives dont le pronostic est très sombre. Le traitement des glioblastomes suit un protocole standardisé. Après diagnostic, une résection chirurgicale est réalisée si possible afin de retirer le maximum de la masse tumorale. Puis, le protocole appelé « Stupp » est utilisé. Celui-ci repose sur la radiothérapie par rayons X couplée à de la chimiothérapie. Toutefois, les glioblastomes sont résistants à ces traitements conventionnels et notamment à la radiothérapie expliquant les récives inévitables pour cette tumeur. C'est pourquoi il est essentiel d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques ou de modifier la nature de la radiothérapie utilisée.

Deux causes de cette radiorésistance ont été identifiées : le manque d'oxygène dans la tumeur (hypoxie) et la présence de cellules souches qui ont la capacité de reformer une nouvelle tumeur à l'origine des récives. Ces cellules souches pourraient provenir de cellules cancéreuses qui redeviennent souches (phénomène de dédifférenciation) après avoir été irradiées par des rayons X et notamment sous pression de l'hypoxie ou de facteurs induits par la radiothérapie.

L'objectif principal de ce projet de thèse est d'évaluer l'efficacité de l'inhibition des voies intracellulaires induites par l'hypoxie combinée à différentes sources de radiothérapie (hadrons vs rayons X) afin d'empêcher la dédifférenciation des cellules tumorales et ainsi lutter contre la récive dans le glioblastome. L'intérêt du ciblage de HIF pour améliorer l'efficacité de l'hadronthérapie (protons et ions carbone) sera évalué (i) *in vitro* dans une lignée de glioblastome murin qui sera ensuite implantée chez l'animal et (ii) *in vivo* dans un modèle animal syngénique permettant de mimer le microenvironnement tumoral observé en clinique.

Ainsi, ce projet de thèse vise à explorer une nouvelle stratégie thérapeutique combinant le ciblage de l'hypoxie par l'inhibition des HIFs et l'hadronthérapie dans le glioblastome pour inhiber la dédifférenciation des cellules tumorales en cellules souches et ce afin de bloquer les récives.

Conditions de travail, contraintes et risques

La personne recrutée réalisera sa thèse au sein de l'unité ISTCT « Imagerie et Stratégies Thérapeutiques pour les cancers et tissus cérébraux » (www.istct.cyceron.fr) spécialisée dans le domaine de la neuro-oncologie et l'utilisation de l'imagerie multimodale biomédicale sous la supervision de Myriam Bernaudin, Samuel Valable et Juliette Aury-Landas. L'unité de recherche mettra à disposition les moyens humains et matériels nécessaires à la réalisation de cette thèse. La personne recrutée aura également accès aux équipements de l'unité (laboratoires de biologie cellulaire et moléculaire, physiologie...), de la plateforme CYCERON (IRM 7T, irradiateurs), du CURB/ONCOModels et des plateformes de l'US PLATON pour mener à bien ce projet.

Des déplacements à Strasbourg et en Italie seront à prévoir pour les expériences nécessitant des irradiations avec des hadrons. Des horaires décalés et du travail le weekend seront ponctuellement nécessaires en fonction des contraintes expérimentales.

La personne recrutée devra être formée au cours de sa première année de thèse (si elle ne l'est pas encore) à l'expérimentation animale et obtenir les Diplômes d'Université correspondants.

Informations complémentaires

Le ou la candidat.e devra être titulaire d'un diplôme d'ingénieur et/ou d'un master en Biologie ou Neurobiologie/Neurosciences. Nous recherchons un jeune chercheur ou une jeune chercheuse qui saura s'impliquer dans son projet, curieux, ayant une certaine autonomie et une forte motivation pour développer/acquérir des compétences en radiobiologie dans le domaine de la neuro-oncologie. De plus, le ou la candidat.e devra être apte à travailler en équipe sur des projets pluridisciplinaires.

Des notions sur la voie HIF, les cellules souches cancéreuses et/ou l'hadronthérapie seront fortement appréciées.

Sur le plan technique, le candidat devra avoir acquis une expérience dans la culture cellulaire, et les techniques classiques de biologie cellulaire et moléculaire (extraction acides nucléiques et protéines, RT-PCR quantitative, western blot, immunocytochimie ou histologie, cytométrie). Une expérience avec les approches d'édition du génome par CRISPR/Cas9 sera fortement appréciée.

PhD PROJECT

Project title: Targeting HIF to improve the efficacy of hadrontherapy on glioblastoma stem cells

Acronym: HYPHAD

Research unit: ISTCT Unit, UMR6030, Caen

Period of execution: autumn 2024 - autumn 2027

Affiliating doctoral school: Ecole doctorale Normande Biologie Intégrative, Santé, Environnement (Ed497 N BISE) (<https://ed497-nbise.normandie-univ.fr/>)

Scientific supervisors: Myriam BERNAUDIN (thesis supervisor), Samuel VALABLE (thesis co-supervisor) and Juliette AURY-LANDAS (thesis co-supervisor)

Contact details: Applications should include a detailed CV, at least two references (people likely to be contacted) and a one-page covering letter. Applications should be sent by email to bernaudin@cyceron.fr, samuel.valable@cnrs.fr and juliette.aury-landas@unicaen.fr with the subject "HYPHAD thesis application".

The deadline for applications is 20 May 2024.

Those selected for an interview will be contacted at the end of May 2024.

Background and objectives

Glioblastomas are highly aggressive brain tumours with a very poor prognosis. The treatment of glioblastoma follows a standardised protocol. After diagnosis, surgical resection is performed if possible to remove as much of the tumour mass as possible. The so-called "Stupp" protocol is then used. This is based on X-ray radiotherapy combined with chemotherapy. However, glioblastomas are resistant to these conventional treatments, particularly radiotherapy, which explains the inevitable recurrence of this tumour. This is why it is essential to identify new therapeutic strategies or modify the nature of the radiotherapy used.

Two causes of this radioresistance have been identified: the lack of oxygen in the tumour (hypoxia) and the presence of stem cells that have the capacity to reform a new tumour at the origin of recurrences. These stem cells could be derived from cancer cells that become stem cells again (dedifferentiation) after being irradiated with X-rays, particularly under the pressure of hypoxia or factors induced by radiotherapy.

The main objective of this thesis project is to evaluate the efficacy of the inhibition of intracellular pathways induced by hypoxia combined with different sources of radiotherapy (hadrons vs X-rays) to prevent tumour cell dedifferentiation and thus limit recurrence in glioblastoma. The value of targeting HIF to improve the efficacy of hadrontherapy (protons and carbon ions) will be evaluated (i) *in vitro* in a murine glioblastoma line that will then be implanted in animals and (ii) *in vivo* in a syngeneic animal model that mimics the tumour microenvironment observed in the clinic.

The aim of this thesis project is to explore a new therapeutic strategy combining the targeting of hypoxia by inhibiting HIFs and the hadrontherapy in glioblastoma to inhibit the dedifferentiation of tumour cells into stem cells in order to block recurrence.

Working conditions, constraints and risks

The person recruited will carry out his/her thesis within the ISTCT "Imaging and therapeutic strategies for cancers and cerebral tissues" unit (www.istct.cyceron.fr), which specialises in neuro-oncology and the use of biomedical multimodal imaging, under the supervision of Myriam Bernaudin, Samuel Valable and Juliette Aury-Landas. The research unit will provide the human and material resources needed to complete this thesis. The person recruited will also have access to the unit's equipment (laboratories of cellular and molecular biology, physiology, etc.), the CYCERON platform (7T MRI, irradiators), the CURB/ONCOModels and the US PLATON platforms to carry out this project.

Travel to Strasbourg and Italy will be required for experiments requiring hadron irradiation. Shifts and weekend work will be necessary from time to time, depending on experimental constraints.

The person recruited must have received training in animal experimentation during the first year of their thesis (if they have not already done so) and obtained the corresponding University Diplomas.

Additional information

The candidate should have an engineering degree and/or a Masters in Biology or Neurobiology/Neurosciences. We are looking for a young researcher who is committed to the project, curious,

independent and highly motivated to develop/acquire radiobiology skills in the field of neuro-oncology. In addition, the candidate should be able to work as part of a team on multidisciplinary projects. Knowledge of the HIF pathway, cancer stem cells and/or hadrontherapy would be highly appreciated. From a technical point of view, the candidate should have experience of cell culture and the classic techniques of cellular and molecular biology (nucleic acid and protein extraction, quantitative RT-PCR, western blot, immunocytochemistry or histology, cytometry). Experience with CRISPR/Cas9 genome editing approaches would be highly appreciated.