

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Strike MSCA doctoral training network, EU
Titre de la thèse : Cellules dormantes dans l'ostéosarcome: caractérisation biologique et ciblage thérapeutique « Dormant cells in osteosarcoma: biological characterization and therapeutic targeting »		3 mots-clés : osteosarcoma, dormant cells, drug resistance
Unité/équipe encadrante : CNRS, UMR6286, US2B		
Directeur de thèse : Dominique Heymann		N° de tél : 0240679841 Mail : dominique.heyman@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Le traitement des tumeurs osseuses, telles que l'ostéosarcome (OS), reste un défi majeur et aucun progrès significatif n'a été réalisé dans ces domaines scientifiques, y compris la nanomédecine. STRIKE est un réseau européen innovant de formation doctorale (MSCA) avec une vision à long terme pour le développement de technologies de pointe pour le traitement du cancer : i) matériaux nano-hybrides magnétiques pour le diagnostic et la thérapie, ii) thérapie et diagnostic ciblés de l'OS, iii) biopsie liquide pour un diagnostic précoce innovant. STRIKE tirera parti des propriétés uniques de ses nanomatériaux pour mettre au point des nanothérapies déclenchées à distance (NanoTher) pour le traitement des OS et des billes magnétiques innovantes pour les applications de biopsie liquide. Le manque de spécificité pour les cellules souches cancéreuses (CSC) et l'absence de modèles de microenvironnement en 3D qui récapitulent la complexité de la tumeur sont considérés comme les principales raisons de l'échec thérapeutique des nouveaux agents anticancéreux contre l'ostéosarcome (OS).		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> STRIKE relèvera ces défis en créant des modèles cellulaires in vitro mimant la complexité du tissu ostéosarcomateux humain, avec un accent particulier sur la niche des CSCs, afin d'améliorer la prédictivité des études précliniques et renforcer fortement la traduction clinique. Ces systèmes plus prédictifs permettent de mieux comprendre, d'un point de vue biologique, le mécanisme d'action des particules intelligentes et modifiées qui seront dotées d'une activité anticancéreuse spécifique et ciblée et d'une capacité de diagnostic pour des applications thérapeutiques. STRIKE concevra des particules chargées de médicaments et fonctionnalisées avec des aptamères CD133 et EGFR (NanoTher) ciblant respectivement les CSC et les cellules OS. Les particules fonctionnalisées seront exploitées pour piéger et délivrer des chimiothérapies conventionnelles (par ex. cisplatine, doxorubicine) et des thérapies ciblées (par ex. inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteurs de points de contrôle immunitaire) seules ou en tant qu'application d'un régime de médicaments combinés.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Le projet proposé intégrera les activités suivantes : i) établissement de modèles 3D ex vivo d'OS ; ii) utilisation de modèles 3D comme plateforme pour l'étude des propriétés de dormance cellulaire/de résistance aux médicaments (relation fonctionnelle avec le processus métastatique et la résistance aux médicaments, corrélation avec les résultats cliniques) et le criblage de médicaments nanothérapeutiques ; iii) développement de modèles murins d'OS pour l'analyse de la biologie des CSC d'OS et leur ciblage par des nanothérapeutiques. Pendant la période de mobilité, le candidat sera formé à la recherche translationnelle du laboratoire à la pratique clinique, à l'imagerie cellulaire, au criblage de médicaments à haut débit à partir de sphéroïdes de cellules cancéreuses en 3D, mais aussi au développement et à la commercialisation de technologies. Résultats attendus : i) développement d'un avatar de patient pour la médecine personnalisée ; 2) identification d'une signature moléculaire des cellules dormantes/CSC dans l'OS et développement d'un kit pour la détection des cellules dormantes comme biomarqueurs de la maladie récurrente minimale et de la réponse thérapeutique dans l'OS ; iii) identification de pistes thérapeutiques pour le traitement de l'OS.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Le candidat doit avoir une bonne connaissance de la biologie moléculaire et cellulaire et posséder les compétences de base en biologie (cultures cellulaires, PCR, Western blot). Il/elle bénéficiera d'un encadrement approprié pour les expériences sur les tissus et les animaux, et doit s'engager dans ce domaine. Un bon niveau d'anglais parlé et écrit est obligatoire.		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> - Jubelin C, Muñoz-Garcia J, Cochonneau D, Moranton E, Heymann MF, Heymann D. Biological evidence of cancer stem-like cells and recurrent disease in osteosarcoma. Cancer Drug Resist. 2022, 16;5(1):184-198. - Jubelin C, Muñoz-Garcia J, Griscom L, Cochonneau D, Ollivier E, Heymann MF, Vallette FM, Oliver L, Heymann D. Three-dimensional in vitro culture models in oncology research. Cell Biosci. 2022;12(1):155 - Vallette FM, Olivier C, Lézot F, Oliver L, Cochonneau D, Lalier L, Cartron PF, Heymann D. Dormant, quiescent, tolerant and persist cells: Four synonyms for the same target in cancer. Biochem Pharmacol. 2019;162:169-176. - Brown HK, Tellez-Gabriel M, Heymann D. Cancer stem cells in osteosarcoma. Cancer Lett. 2017;386:189-195.		
<u>Collaborations nationales et internationales</u> : - Strike MSCA doctoral training network		