

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 : Etude physiopathologique du pseudomyxome péritonéal : analyses moléculaires et développement de nouveaux modèles d'organoïdes Pathophysiological study of peritoneal pseudomyxomas : molecular analyses and development of new organoid models		3 mots-clés : pseudomyxome péritonéal, organoïdes, analyses omiques
Unité/équipe encadrante : CNRS, UMR6286, US2B		
Directeur de thèse : Marie-Françoise HEYMANN		N° de tél : 0240679841 Mail : marie-francoise.heyman@ico.unicancer.fr
Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) : Le pseudomyxome péritonéal est une pathologie rare du péritoine dont le pronostic a été amélioré par la combinaison d'une chirurgie d'exérèse dite de cytoréduction et une chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP). La survie actuelle sans maladie et la survie globale à 5 ans sont respectivement de 68 % et 80 %. De nos jours, les modèles permettant d'étudier la physiopathologie de la maladie font défauts. Tester pour chaque patient le meilleur protocole de CHIP avant la chirurgie de cytoréduction serait très intéressant pour plusieurs raisons : i) de nombreux protocoles de CHIP différents ont été utilisés à travers le monde. A ce jour, aucun protocole standard optimal n'est défini ; ii) les protocoles de CHIP ont une efficacité différente selon l'hétérogénéité de la tumeur, et sont ainsi différents pour chaque patient ; iii) d'autres traitements intrapéritonéaux prometteurs, non utilisés dans la pratique actuelle, pourraient être testés ; iv) le pseudomyxome péritonéal est rare et l'évaluation de ces différents protocoles n'est pas réalisable par des essais cliniques prospectifs de grande envergure. Les modèles précliniques sont essentiels pour guider le traitement.		
Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) : Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui supportent le développement du pseudomyxome péritonéal permettrait d'identifier de nouvelles voies moléculaires cibles et le développement de nouveaux modèles d'études permettraient de cibler les protocoles de CHIP et servir d'aide thérapeutique aux chirurgiens. L'Institut de Cancérologie de l'Ouest est centre de référence pour le pseudomyxome péritonéal et bénéficie d'un accès privilégié aux échantillons de patients d'une manière rétrospective et prospective. Les objectifs de cette thèse sont : 1) d'identifier des profils moléculaires à partir d'échantillons de patients afin de permettre une meilleure stratification de ceux-ci et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, 2) de développer de nouveaux modèles d'étude en particulier des approches par de cultures cellulaires en 3D.		
Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) : Le projet de thèse vise donc à appréhender les mécanismes moléculaires qui supportent le développement des pseudomyxomes péritonéaux et leur récurrence. Le projet inclura les aspects ci-dessous : - Analyses rétrospectives des échantillons de pseudomyxomes péritonéaux disponibles au CRB-tumorotheque de l'ICO. Cette approche permettra de sélectionner les échantillons sur une base histologique et clinico-biologiques en vue d'une analyse multiomique (transcriptomique et protéique). Une étude bioinformatique et une corrélation avec les paramètres cliniques et histopathologiques, permettront d'identifier les réseaux moléculaires associés à la pathogenèse de la maladie, - Développement de modèles d'organoïdes à partir de tissus frais, cette étape implique une caractérisation histologique et moléculaire des cultures cellulaires 3D obtenues (preuve de concept déjà établi par l'équipe d'accueil), - Validation fonctionnelle des signatures moléculaires identifiées à partir des organoïdes, - Criblage de protocoles de CHIP à partir des organoïdes : les organoïdes comme outils d'aide thérapeutique aux chirurgiens.		
Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) : Le(la) candidat(e) devra présenter des compétences médicales sur le sujet (chirurgien, oncologue ou pathologiste) et posséder la base des techniques scientifiques par l'obtention d'un master 2 recherche.		
3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) : - 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. <i>Cell Biosci.</i> 2022;12(1):155 - Raoul JL, Heymann MF, Dumont F, Morel A, Senellart H, Bertucci F. Case Report: Grade 2 Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumor With Progression of One Metastasis After Pregnancy to Grade 3 Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: One Case Cured by Resection With Genomic Characterization of the Two Components. <i>Front Oncol.</i> 2021;11:646992. - Raoul JL, Oziel-Taieb S, Lecomte T, Adelaide J, Guille A, Chaffanet M, Poizat F, Heymann MF, Barbier L, Bertucci F. Case Report: Two Cases of Metastatic Pancreatoblastoma in Adults: Efficacy of Folfirinox and Implication of the Wnt/ β -Catenin Pathway in Genomic Analysis. <i>Front Oncol.</i> 2021;11:564506.		
Collaborations nationales et internationales : projet en interface avec les services d'anatomie pathologique, de chirurgie en oncologie digestive et les CRB-Tumorotheque de l'ICO. Projet en lien avec le réseau national RENAPE (Réseau National de prise en charge des Tumeurs Rares du Péritoine).		