

## PROPOSITION DE THESE

INSERM U1245 CANCER AND BRAIN GENOMICS  
Université de Rouen Normandie  
EQUIPE Dr. HELENE CASTEL (DR INSERM)

### Lieu de travail

Mont-Saint-Aignan - Normandie - France

### Intitulé du sujet de thèse :

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

### Mots clés

hiPS, organoïdes, Glioblastome, Neuro-oncologie

### Description du sujet

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 pathogéniques 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 iPS humaines comme modèles d'étude *in vitro* du potentiel oncogénique de différents variants pathogéniques 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.

Prise de fonction : 01/09/2022

Nature du financement : Contrat doctoral

Précisions sur le financement : Conditionné à la réussite au concours de l'école doctorale NBise – fin juin 2022

## Présentation établissement et labo d'accueil

L'unité de recherche Génétique du Cancer et du Cerveau (CBG) - U1245 Inserm - dirigée par le Pr Gaël Nicolas, est ancrée dans l'écosystème de la région Normandie. Ses équipes travaillent au sein des campus hospitalo-universitaire et des Centres de Lutte contre le Cancer de Rouen et de Caen, et dans le centre de recherche CURIB de l'Université de Rouen.

Cette Unité est constituée de 5 équipes : Équipe 1 " Prédilection génétique au cancer " (Claude Houdayer) ; équipe 2 " Génomique et biomarqueurs des lymphomes et tumeurs solides " (Fabrice Jardin) ; équipe 3 " Génétique des démences et psychoses " (Gaël Nicolas), équipe 4 " Génétique et physiopathologie des troubles du neurodéveloppement " (Bruno Gonzalez) et depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022, **l'équipe 5 « Génétique, Biologie et Plasticité des Tumeurs cérébrales »** (Hélène Castel). L'unité CBG est membre fondateur de l'Institut de Recherche en Innovation et Biomédecine (IRIB) de l'Université de Rouen, et du Centre normand de génomique médicale et de médecine personnalisée labellisé FHU.

## Profil du candidat

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 voire 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.

Des résultats académiques antérieurs de très bon niveau sont requis pour une évaluation favorable lors du concours de l'école doctorale.

Date limite de candidature : 17/06/2022

## Éléments à fournir pour la candidature

- CV avec résumé des travaux antérieurs
- Résultats et classement depuis la L3
- Lettre de motivation
- Lettre de recommandation de votre dernier encadrant de stage

## CONTACTS :

**Dr. Hélène Castel** – DR INSERM

[helene.castel@univ-rouen.fr](mailto:helene.castel@univ-rouen.fr)

+33 2 35 14 66 23

**Dr. Olivier Wurtz** – MCF HC

[olivier.wurtz@univ-rouen.fr](mailto:olivier.wurtz@univ-rouen.fr)

+33 2 35 14 66 25