

Profil N° (à remplir par VAS)
FINANCEMENT : Contrat doctoral Ordinaire (MEN)

Fiche Résumé du sujet de thèse 2019

Champs disciplinaires : Santé / Biologie Fondamentale / Bio-Informatique

Titre de la thèse : (1-2 lignes)

Impact de la fluidité phénotypique sur l'hétérogénéité et la progression du carcinome hépatocellulaire.

3 mots-clés : (1 ligne)

Modélisation / Hétérogénéité tumorale / Pathologie moléculaire

ACRONYME *HepatoFluid*

Unité/équipe encadrante :

Institut Nutrition, Métabolismes et Cancer. INSERM U-1241-Université de Rennes 1, INRA

Nom du responsable scientifique

MUSSO, Orlando

nom du codirecteur le cas échéant :

Contact :

Orlando MUSSO, orlando.musso@univ-rennes1.fr ; orlando.musso@inserm.fr; 06 74 38 56 52

Contexte socioéconomique et scientifique : (10 lignes)

Les cancers primaires du foie constituent la 2^{ème} cause de décès par cancer dans le monde, dont le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente 90% des cas. En général, il survient sur une maladie chronique du foie, suite à des infections virales, l'abus d'alcool, la stéatose non alcoolique ou des maladies génétiques. En France, le CHC est l'un des 3 cancers les plus mortels, avec une médiane de survie de 9,4 mois, dans une population où seulement 23% des patients sont éligibles à un traitement à visée curative, ce qui contraste avec des survies médianes supérieures à 50 mois dans des populations bénéficiant d'un dépistage précoce de patients éligibles aux traitements curatifs. En France, ces chiffres montrent des variations inter-régionales. La Bretagne est une région à forte incidence de CHC, avec une survie médiane inférieure à 9 mois et un accès aux traitements curatifs inférieur à 22%. Ces variations soulignent l'importance d'un dépistage précoce de patients de CHC éligibles à un traitement à visée curative (Bull Cancer 2017 ; 104 :752 ; J Hepatol 2017 ; 66 :537 ; Lancet 2016 ; 387 :2236 ; World J Gastroenterol 2018 ; 40:4536).

Les hypothèses et questions posées (8 lignes)

La prédiction de l'agressivité des CHCs et la décision thérapeutique sont basées sur des critères morphologiques (taille et nombre des tumeurs, invasion vasculaire) révélés par imagerie (Nat Rev Dis Primers 2016 ; 2 :16018). Toutefois, l'hétérogénéité moléculaire des CHCs n'est pas prise en compte car ces tumeurs sont rarement biopsiées en raison des risques pour le patient. Ainsi, le raffinement de la décision thérapeutique viendra de l'intégration de l'imagerie avec les données moléculaires. Notre étude de plus de 1000 CHCs a révélé une sous-classe préservant le métabolisme du foie normal et dont le pronostic est le meilleur parmi tous les CHCs. Elle a suggéré une fluidité phénotypique au cours de la progression tumorale (Hepatology 2017 ; 66 :1502). Ainsi, **l'objectif du projet de thèse est d'étudier les aspects moléculaires, métaboliques et d'imagerie de cette fluidité phénotypique.**

Les grandes étapes de la thèse et démarche (10-12 lignes)

L'étude de la fluidité phénotypique des CHCs (c'est-à-dire l'évolution des phénotypes tumoraux au cours du temps au sein d'une même tumeur) permettra d'identifier des marqueurs d'agressivité. Nos résultats précédents sont basés sur l'analyse de plus de 1000 tumeurs humaines provenant d'autant de patients. Pour répondre à notre question, des biopsies tumorales successives au cours de la progression tumorale chez chacun des patients d'une

cohorte seraient nécessaires. Or, cette approche n'est pas réalisable pour des raisons éthiques. En conséquence, nous avons initié une double modélisation de la fluidité phénotypique consistant en l'intégration des profils transcriptomiques (microarray/RNAseq) de CHCs humains avec des données transcriptomiques d'un modèle longitudinal de survenue et progression du CHC chez la souris. Cette fluidité phénotypique sera corrélée aux profils obtenus par imagerie par résonance magnétique chez la souris, au remodelage du microenvironnement au cours de la progression du CHC, comme nous l'avons décrit (Int J Biochem Cell Biol 2016 ; 81 :195 ; Oncotarget 2016 ; 7 :39026) et à l'impact sur les forces mécaniques associées à l'émergence de cellules tumorales souches/progénitrices avec une reprogrammation métabolique.

Approches méthodologiques et techniques envisagées (4-6 lignes)

Les méthodes et ressources biologiques sont disponibles au laboratoire. CHCs humains disponibles : métabases transcriptomiques (microarray, n = 1133) et RNAseq (n > 360) dotées d'annotations cliniques sous R + échantillons paraffine/congelés pour validation externe (Hepatology 2017 ; 66 :1502). CHCs souris disponibles : étude longitudinale, imagerie par résonance magnétique (IRM) suivie d'autopsie/histopathologie sur >250 souris, >1000 échantillons (paraffine/congelés), >100 fichiers IRM. Implication du candidat: transcriptomique, histopathologie, biophysique, modèles murins de CHC, biocell, métabolisme énergétique, analyse de données de grande dimension.

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes)

M2 avec formation en biologie humaine, physiopathologie, biologie cellulaire et moléculaire, ainsi que compétences solides en analyses de données de grande dimension, biostats, langage R (M2 BS, Bioinfo Santé, Santé Publique).