



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',  
Université Paris Cité - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<https://master2bdc.ijm.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2024-2025

<b>Unité INSERM ou CNRS ou Université :</b> <b>UMRE008/INSERM 1274</b>	<b>Responsable du Stage : Marc-André MOUTHON</b>
<b>Intitulé Equipe :</b> <b>Neurogenèse, Réparation et Cancer</b>	<b>Contacts</b> Adresse : Route du Panorama 92265 Fontenay-aux-Roses
<b>ED d'appartenance : BioSPC</b>	Email : marc-andre.mouthon@cea.fr
<b>Responsable de l'Equipe : François BOUSSIN</b>	Tel : 01 46 54 94 61

**Titre du projet :**

Reprogrammation de la niche tumorale dans des organoïdes de glioblastome immunocompétents

**Résumé du Projet de Stage** (en 300 mots maximum, mots clés en gras)

Le glioblastome (3500 morts/an en France) est une tumeur cérébrale hautement résistante aux traitements standards. Les essais cliniques d'immunothérapie montrent un effet transitoire avec une rechute d'où la nécessité d'identifier les mécanismes de résistance et de développer des approches d'optimisation. Les modèles animaux et les cultures cellulaires in vitro actuelles sont inadéquats pour aborder des stratégies d'immunothérapie et la variabilité entre les patients.

Nous avons développé un modèle d'invasion des cellules souches de gliome dans un nouveau type d'organoïdes cérébraux humains immunocompétents et vascularisés récapitulant le microenvironnement tumoral. Ces organoïdes sont utilisés pour mimer la niche tumorale, en particulier, ce modèle innovant permet d'étudier le détournement des cellules immunitaires innées (macrophages, cellules microgliales) par les cellules cancéreuses. Cette altération des cellules immunitaires innées est reconnue comme un mécanisme de résistance à l'immunothérapie. Notre hypothèse est que la radiothérapie, en reprogrammant le microenvironnement tumoral, peut favoriser l'efficacité anti-tumorale d'immunothérapies.

Le stagiaire évaluera les effets de l'irradiation et/ou du traitement avec des immunomodulateurs (comme la leukhadérine-1, ligands de récepteurs Toll-like, activateur voie cGAS/STING...) sur l'expression de médiateurs pro-inflammatoires par les cellules microgliales/macrophages et leur phénotype immunocompétent dans ce modèle de glioblastome dans des organoïdes complexes.

Mots clés : **Culture d'organoïdes cérébraux, glioblastome, niche tumorale, irradiation.**

**Publications de l'équipe relatives au projet de stage (max 5)**

Gauthier et al. The HIF1 $\alpha$ /JMY pathway promotes glioblastoma stem-like cells invasiveness after irradiation. Sci Rep (2020) ; (10(1)), 18742, 2020

Bakhos-Douaihy et al. ALT cancer cells are specifically sensitive to lysine acetyl transferase inhibition. Oncotarget (2019);10(7):773-784

Morizur et al. Distinct Molecular Signatures of Quiescent and Activated Adult Neural Stem Cells Reveal Specific Interactions with Their Microenvironment. Stem Cell Reports (2018) ; (Vol. 11), 1-13, 2018

Jeitany et al. Opposite effects of GCN5 and PCAF knockdowns on the alternative mechanism of telomere maintenance. Oncotarget (2017) ; 18;8(16):26269-26280

Jeitany et al. A preclinical mouse model of glioma with an alternative mechanism of telomere maintenance (ALT). Int J Cancer (2015) ; 136(7):1546-58.

**1 page maximum SVP !**