

Ingénieur d'études – CDD 1 an (renouvelable)

Début Janvier 2023

Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT)

Équipe METAML

<https://www.crct-inserm.fr/metaml/>

Contexte

Malgré l'efficacité des chimiothérapies et l'arrivée de thérapies ciblées, les rechutes restent fréquentes et le pronostic vital des patients atteints de **Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM)** faible. Nous avons mis en évidence que la résistance aux traitements des cellules LAM nécessite une **adaptation de leur métabolisme**. Nous émettons l'hypothèse que cette adaptation soit contrôlée par l'**autophagie**, un processus catabolique impliqué dans la régulation du métabolisme cellulaire ayant des effets ambivalents sur la biologie des cellules cancéreuses. Comme démontré pour l'autophagie des cellules cancéreuses, l'autophagie des cellules du microenvironnement contribue également à la croissance tumorale par des mécanismes encore méconnus. Si l'autophagie apparaît donc aujourd'hui comme un régulateur clé des voies métaboliques dans les cellules saines et cancéreuses, comment ce processus contrôle le dialogue énergétique entre les LAM et leur microenvironnement, et quelles sont les conséquences de ce dialogue dans la résistance aux thérapies, restent à ce jour des questions ouvertes.

Projet

Notre projet vise à définir l'implication relative de l'autophagie des cellules leucémiques et du microenvironnement médullaire dans la progression tumorale et la résistance thérapeutique. Pour cela, nous utiliserons des modèles animaux complémentaires reposant sur la greffe de cellules primaires de patients ou sur le transfert de cellules murines leucémiques. Pour inactiver l'autophagie dans l'un ou l'autre des deux compartiments, nous utiliserons des cellules ou des hôtes dans lesquels l'expression d'ATG7, une protéine clé de ce processus, sera réprimée. Puis, nous déterminerons par des approches non biaisées, par analyse protéomique et métabolomique comment l'autophagie, *via* son rôle sur le métabolisme, module la sensibilité des cellules de LAM aux drogues.

Ce projet aboutira à l'identification de nouvelles cibles dont la modulation devrait perturber le métabolisme des LAM et ainsi rétablir leur sensibilité aux traitements.

Candidat

Mission: L'ingénieur prendra part principalement aux projets scientifiques de l'axe « *Autophagie leucémique et de l'hôte, un acteur majeur dans la résistance thérapeutique des cellules de LAM* ». Notamment, il (elle) participera, à partir de cellules de patients, à la génération de modèles *in vivo* génétiquement modifiés pour le développement leucémique et une déficience en autophagie. Il contribuera également à l'établissement de différents systèmes de cocultures entre des cellules de LAM (primaires et lignées) et des cellules du microenvironnement leucémique (issues des modèles murins génétiquement modifiés et lignées).

Activités principales :

- Expérimentation animale : injection de cellules en *i.v.*, injection des traitements en *i.p.*, suivi de prise de greffe chez les souris au cours de temps (prise de sang en jugulaire ou mandibulaire, BMA), prélèvement d'organes.
- Génotypage par analyse PCR et gestion des élevages relatif aux projets « autophagie »
- Culture cellulaire de cellules adhérentes et en suspension
- Cytométrie en flux
- Participation aux activités d'intérêt collectif (gestion des stocks, nettoyage du laboratoire, application des principes et règles d'hygiène et sécurité).

Qualités et savoir-faire : une forte expérience en expérimentation animale est demandée, mais également en culture cellulaire et biochimie.

Esprit d'équipe (goût pour le service et le travail en équipe, excellentes capacités relationnelles), enthousiasme, dynamisme et curiosité sont des qualités nécessaires pour ce poste.

Contact

Envoyer un CV complet et une lettre de motivation à carine.joffre@inserm.fr et laura.poillet@inserm.fr.