

## **Ingénieur d'études en biologie cellulaire – CDD 1 an (renouvelable)**

Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT)

Équipe METAML

### **Contexte**

Les dommages de l'ADN induisent une réponse cellulaire (DDR) permettant de préserver l'intégrité génomique. L'un des acteurs majeurs de cette réponse est la kinase CHK1, dont l'activation par la kinase ATR déclenche un arrêt de prolifération permettant d'initier la réparation de l'ADN, ou d'entrer dans un processus de mort cellulaire. L'autophagie, un mécanisme de réponse à de nombreux types de stress, peut être activée en absence ou en réponse aux dommages de l'ADN. C'est un processus très conservé au cours duquel la cellule digère et recycle certains de ses composants pour préserver le métabolisme et l'homéostasie cellulaires. L'hypothèse fondatrice du projet est que CHK1 est un acteur à part entière de la réponse autophagique, au cours de laquelle il peut être activé y compris en absence de lésions de l'ADN.

### **Projet**

L'objectif est de montrer l'existence de cette nouvelle fonction de CHK1, et d'en étudier les modalités moléculaires. Le projet consistera à définir (i) les modes d'activation de CHK1 en réponse à un processus d'autophagie non génotoxique, et (ii) quelles sont les cibles (substrats) de CHK1 parmi les acteurs du processus d'autophagie. Cela amènera de fait à considérer les réseaux de signalisation croisés entre la réponse aux dommages de l'ADN et l'autophagie. L'autophagie et les mécanismes de réponse aux dommages de l'ADN (DDR) étant impliqués dans la résistance des cellules cancéreuses aux traitements thérapeutiques, une étude des statuts d'expression de CHK1 et des niveaux cellulaires d'autophagie sera réalisée dans des lignées et des échantillons primaires de leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Une étude des effets de combinaisons d'inhibiteurs de l'autophagie et des kinases CHK1 et ATR sera également mise en place sur ces différents modèles cellulaires et sur des modèles murins de xénogreffes, dans l'optique de proposer de nouveaux protocoles thérapeutiques pour cette pathologie.

### **Candidat**

Mission : L'ingénieur prendra part 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 la réalisation et à l'analyse de tests *in vitro* sur des cellules de patients et de lignées de LAM et à la mise en place de l'évaluation de l'activation simultanée de protéines kinases par des techniques de phosphoarrays. Il (elle) contribuera également à partir de cellules de patients (ou de lignées), à la génération de modèles *in vivo* de développement leucémique.

### Activités principales :

- Culture cellulaire (cellules primaires et lignées).
- Études fonctionnelles *in vitro* sur des cellules de LAM (lignées et primaires).
- Immunocytochimie sur cellules en suspension.
- Tyrosine kinase ou serine/threonine kinase activity profiling.
- Expérimentation animale : injection de cellules en *i.v.*, suivi de prise de greffe chez les souris au cours de temps, prélèvement d'organes.

- 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 culture cellulaire et biochimie est demandée. Expériences en expérimentation animale et en microscopie confocale sont recommandées. Esprit d'équipe (goût pour le service, facilité à travailler en réseau multi-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](mailto:carine.joffre@inserm.fr).