

TITRE DU PROJET (limité chacun à 255 caractères)

Métabolisme des acides gras et tolérance à la chimiothérapie dans le cancer colorectal

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : Rialland

Prénom : Mickaël

Section CNU : 66

Grade : *Maître de conférences HC*

HDR : *Date de soutenance 06 déc. 2013 Discipline : Physiologie*

l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) :

Université Bourgogne Europe

UFR SVTE

6 boulevard Gabriel

21000 Dijon

mickael.rialland@u-bourgogne.fr

03 80 39 63 14

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) :

Centre de Recherche en Médecine Translationnelle et Moléculaire

INSERM, Université Bourgogne Europe, Institut Agro Dijon

UMR1231

Directeur : François Ghiringhelli

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)

Centre de Recherche en Médecine Translationnelle et Moléculaire

INSERM, Université Bourgogne Europe, Institut Agro Dijon

UMR1231

Equipe Thérapies et Réponse Immunitaire dans les Cancers

- localisation

Université Bourgogne Europe

UFR Sciences Vie Terre Environnement

6 boulevard Gabriel

21000 Dijon

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

- adresse courriel du contact scientifique

mickael.rialland@u-bourgogne.fr

- titre du projet

Métabolisme des acides gras et tolérance à la chimiothérapie dans le cancer colorectal

- description du projet (2 pages maximum)

En 2022, le cancer colorectal (CRC) se situait au 3^{ème} rang des cancers les plus diagnostiqués et au 2^{ème} rang concernant le nombre de décès à l'échelle mondiale. Parmi les patients atteints d'un CRC, 20% présentent des métastases au moment du diagnostic et 40% auront une récurrence malgré les traitements. La chimiothérapie à base de 5-Fluorouracil (5-FU) demeure un standard dans le traitement du CRC et est combinée à l'oxaliplatine/leucovorine (FOLFOX) ou l'irinotécan/leucovorine (FOLFIRI). L'utilisation de biothérapies (anti-EGFR ou anti-VEGF) en complément des chimiothérapies à base de 5-FU améliore la durée de survie des patients avec un CRC métastasé non résectable mais la survie à 5 ans reste inférieure à 15%.

L'échec des chimiothérapies à base de 5-FU résulte de mécanismes de résistance intrinsèques ou acquis propres aux cellules cancéreuses mais également à une mobilisation de cellules du microenvironnement tumoral exposées à l'agent anticancéreux. Les réponses adaptatives de ces différentes populations cellulaires peuvent également interagir et mutuellement s'influencer contribuant à la complexité des mécanismes de résistance thérapeutique.

Le traitement par un agent chimiothérapeutique induit l'émergence d'une sous-population de cellules cancéreuses tolérantes au traitement présentant un faible statut prolifératif, une reprogrammation épigénétique, une altération du métabolisme et une modification de son sécrétome. Ces cellules cancéreuses tolérantes possèdent une grande plasticité notamment métabolique et traversent un état transitoire permettant d'échapper à l'effet cytotoxique de l'agent chimiothérapeutique pour recouvrer leurs capacités prolifératives et favoriser le processus métastatique.

Notre équipe travaille sur l'impact de la reprogrammation du métabolisme des acides gras dans le cancer et a récemment décrit l'importance de cette voie métabolique dans la prolifération des cellules cancéreuses du sein et le développement de métastases. La reprogrammation du métabolisme des acides gras est une caractéristique des cellules cancéreuses imposée par leurs profils oncogéniques et les contraintes métaboliques microenvironnementales. Le métabolisme des acides gras comprend différents processus cellulaires incluant le captage, la synthèse, la dégradation et le stockage. Chacun de ces processus métaboliques est susceptible de contribuer différemment à la tolérance des cellules cancéreuses au 5-FU.

Le projet proposé s'inscrit dans ce champ thématique et a pour objectif de déterminer les mécanismes moléculaires de reprogrammation du métabolisme des acides gras chez les cellules cancéreuses induite par les chimiothérapies à base de 5-FU et à l'origine de la tolérance au traitement. Pour répondre à l'objectif, le projet s'appuiera notamment sur des stratégies expérimentales in vitro (culture cellulaire) et in vivo (modèles murins de cancer).

Les résultats obtenus permettraient de proposer de nouvelles approches thérapeutiques pour réduire la récurrence et le risque de développement de métastases chez les patients atteints de CRC.

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Région Bourgogne Franche Comté

LabEx LipSTIC

Récurrent Ministère ESR/INSERM

- connaissances et compétences requises

Connaissance en Oncologie

Compétences souhaitées mais non indispensables en cytométrie en flux, culture cellulaire et expérimentation animale

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Le cancer colorectal (CRC) se situe au 2^{ème} rang des décès par cancer dans le monde. Les chimiothérapies proposées comprennent du 5-Fluorouracil (5-FU) associé à l'oxaliplatine ou irinotecan. L'inefficacité des chimiothérapies à base de 5-FU dépend des facteurs de résistance primaire ou secondaire des cellules cancéreuses et du microenvironnement tumoral. Les cellules cancéreuses tolérantes représentent une sous-population de cellules cancéreuses et possèdent une grande plasticité leur permettant d'échapper à l'action cytotoxique de l'agent chimiothérapeutique contribuant à la récurrence de la maladie. La reprogrammation du métabolisme des acides gras est une caractéristique des cellules cancéreuses imposée par leurs profils oncogéniques et les contraintes des cellules du microenvironnement tumoral. Le rôle du métabolisme des acides gras dans la tolérance des cellules cancéreuses coliques aux chimiothérapies à base de 5-FU demeure encore peu exploré.

Le projet vise à déterminer les mécanismes moléculaires par lesquels les chimiothérapies à base de 5-FU modulent le métabolisme des acides gras dans les cellules cancéreuses pour favoriser la tolérance thérapeutique. Ce projet permettra d'ouvrir la voie à de nouvelles réflexions sur les stratégies thérapeutiques à adopter pour des patients atteints d'un cancer colorectal avec risque de récurrence.

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer-related deaths worldwide. Current chemotherapy regimens include 5-fluorouracil (5-FU) in combination with oxaliplatin or irinotecan. The limited efficacy of 5-FU-based chemotherapy is driven by both primary and secondary resistance mechanisms in cancer cells, as well as by the tumor microenvironment. Tolerant cancer cells represent a subpopulation characterized by high plasticity, enabling them to evade the cytotoxic effects of chemotherapy and contributing to disease recurrence. Fatty acid metabolism is reprogrammed in cancer cells due to their oncogenic profiles and the constraints imposed by the tumor microenvironment. However, the role of fatty acid metabolism in mediating chemotherapy tolerance in colorectal cancer cells remains largely unexplored.

This project aims to elucidate the molecular mechanisms through which 5-FU-based chemotherapies modulate fatty acid metabolism in colon cancer cells to promote therapeutic tolerance. Insights gained from this work are expected for the development of novel therapeutic strategies for patients with colorectal cancer at risk of disease recurrence.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous :

2 choix possibles maximum –les intitulés sont ceux d'ABG).

Ex : vous ne pouvez pas sélectionner uniquement informatique lorsqu'il est indiqué informatique, électronique :

- Biologie
- Santé, médecine humaine, vétérinaire

Indiquez quelques mots clés concernant votre sujet) :

Cancer, acides gras, chimiothérapie, résistance, tolérance