

## Projet de thèse

### **Titre : Génotypage des cellules souches de cancer du rein chimio-résistantes**

**Laboratoire :** UMR\_S942, Inserm, Université Paris Cité, Université Sorbonne Paris Nord, équipe 2 du Pr.Bousquet. UFR SMBH rue Marcel Cachin 93000 Bobigny.

**Directeur de thèse :** Docteur Christophe Leboeuf

E-mail : [christophe.leboeuf@u-paris.fr](mailto:christophe.leboeuf@u-paris.fr)

### **Contexte scientifique**

Le carcinome à cellules rénales (cancer du rein « classique ») est le cancer urologique la plus mortel et son incidence est en augmentation depuis 20 ans<sup>1</sup>. Des métastases surviennent chez plus de 30 % des patients, et presque tous développent une résistance aux anti-angiogéniques et aux immunothérapies initialement efficaces, avec une médiane de survie sans progression inférieure à 16 mois<sup>2,3</sup>. Les cellules souches cancéreuses sont une des causes de cette résistance : dans deux types de cancers différents, cancers du rein et cancers du sein triple négatif, nous avons démontré que les cellules souches cancéreuses étaient plus nombreuses dans les tumeurs chimio-résistantes et qu'elles exprimaient des marqueurs d'hypoxie et d'autophagie<sup>4,5</sup>. Ces cellules peuvent être identifiées par des marqueurs de surface, généralement dépendants du type de cancer, les deux marqueurs les plus pertinents pour le cancer du rein étant CXCR4 et CD105<sup>5,6</sup>.

Depuis 10 ans, la recherche sur la génétique du cancer a considérablement bénéficié des nouvelles technologies, dont le séquençage du génome entier, pour acquérir une meilleure connaissance de la cancérogenèse, mais aussi à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Nous avons récemment conduit une méta-analyse des données génomiques de cancers du rein<sup>7</sup>. La technologie unicellulaire a permis d'obtenir des données sur la biologie des cellules souches cancéreuses, bien qu'encore très limitées<sup>6,8,9</sup>. En particulier, le génotype des cellules souches de cancers du rein a été obtenu à partir de tumeurs primitives<sup>6</sup>, **mais pas de métastases, et a fortiori pas en situation de résistance aux traitements qui sélectionne de nouvelles anomalies.**

**Nous faisons l'hypothèse que le génotypage des cellules souches cancéreuses de cancers du rein résistants aux anti-angiogéniques permettra l'identification de biomarqueurs de la résistance, et de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques.**

Dans ce programme de Thèse, nos objectifs sont les suivants: i) **obtenir des PDX avec cancers du rein résistants aux anti-angiogéniques** par traitement continu jusqu'à progression, mimant ainsi ce qui se passe chez l'homme; ii) **biopsier les tumeurs à progression et faire un tri de cellules souches (CXCR4+ ou CD105+)**; iii) **faire des analyses génomiques à haut débit "single-cell transcriptomic" et "Next Generation Sequencing" de ces sous-populations**, utilisant des tumeurs non traitées comme contrôle, afin **d'identifier des gènes candidats de la résistance** associées aux cellules souches; iv) **valider les gènes candidats** au niveau tissulaire sur les modèles de PDX résistants, mais aussi sur un panel de biopsies de métastases de cancers du rein de patients obtenues au moment de la résistance

[1] Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith J, Stewart GD: Epidemiology and screening for renal cancer. World journal of urology 2018, 36:1341-53.

[2] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthelemy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B, CheckMate 1: Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England journal of medicine 2018, 378:1277-90.

- [3] Powles T, Plimack ER, Soulieres D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2020, 21:1563-73.
- [4] Bousquet G, El Bouchtaoui M, Sophie T, Leboeuf C, de Bazelaire C, Ratajczak P, Giacchetti S, de Roquancourt A, Bertheau P, Verneuil L, Feugeas JP, Espie M, Janin A: Targeting autophagic cancer stem-cells to reverse chemoresistance in human triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2017, 8:35205-21.
- [5] Varna M, Gapihan G, Feugeas JP, Ratajczak P, Tan S, Ferreira I, Leboeuf C, Setterblad N, Duval A, Verine J, Germain S, Mongiat-Artus P, Janin A, Bousquet G: Stem cells increase in numbers in perinecrotic areas in human renal cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015, 21:916-24.
- [6] Fendler A, Bauer D, Busch J, Jung K, Wulf-Goldenberg A, Kunz S, Song K, Myszczyzyn A, Elezkurtaj S, Erguen B, Jung S, Chen W, Birchmeier W: Inhibiting WNT and NOTCH in renal cancer stem cells and the implications for human patients. *Nature communications* 2020, 11:929.
- [7] Bui TO, Dao VT, Nguyen VT, Feugeas JP, Pamoukdjian F, Bousquet G: Genomics of Clear-cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2022, 81:349-61.
- [8] Zhao Y, Carter R, Natarajan S, Varn FS, Compton DA, Gawad C, Cheng C, Godek KM: Single-cell RNA sequencing reveals the impact of chromosomal instability on glioblastoma cancer stem cells. *BMC medical genomics* 2019, 12:79.
- [9] Zheng H, Pomyen Y, Hernandez MO, Li C, Livak F, Tang W, Dang H, Greten TF, Davis JL, Zhao Y, Mehta M, Levin Y, Shetty J, Tran B, Budhu A, Wang XW: Single-cell analysis reveals cancer stem cell heterogeneity in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018, 68:127-40.