

Campagne de recrutement 2020

**Titre du projet de Thèse**

Etude des mécanismes physiopathologiques de microangiopathie thrombotique induite par la gemcitabine

**Directeur de thèse (Responsable scientifique encadrant l'allocataire)**

Nom et prénom : HENIQUE GRECIET Carole

Equipe d'accueil doctorale à l'ED SVS (EAD de rattachement) : Equipe SAHALI

Adresse postale de l'équipe d'accueil : Hôpital Henri Mondor Inserm U955 RDC haut  
51 avenue du Mal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil

Téléphone : 0149813535

E-mail : carole.henique@inserm.fr

**Co-Directeur de thèse ou Co-Encadrant de thèse sans HDR**

Nom et prénom :

Equipe d'accueil doctorale à l'ED SVS (EAD de rattachement) :

Adresse postale de l'équipe d'accueil :

Téléphone :

E-mail :

**Unité / laboratoire d'accueil**

Intitulé de l'unité/laboratoire : IMRB Inserm U 955/Equipe Sahali

Nom du Directeur de l'unité / laboratoire d'accueil : Jorge Boczkowski / Dil Sahali

## Contexte scientifique du projet et objectifs (0,5 page maximum)

Arial 11, interligne simple

La gemcitabine est le traitement de première ligne de plusieurs types de cancers solides comme les cancers du pancréas, de l'ovaire, de la vessie et du tube digestif. Cette molécule est fréquemment efficace sur les processus tumoraux mais entraîne des effets non désirés sur d'autres organes, notamment sur le système hématopoïétique et le rein. L'atteinte rénale est l'une des complications majeures qui va limiter significativement les options thérapeutiques et la qualité de vie des patients. La toxicité rénale de cette molécule s'illustre par une microangiopathie thrombotique (MAT). La survenue d'une MAT est dramatique car elle est souvent irréversible, responsable d'une insuffisance rénale terminale, affectant lourdement le pronostic vital et imposant l'arrêt thérapeutique avec des conséquences négatives sur le contrôle du processus tumoral. Ainsi, il est primordial de comprendre les mécanismes physiopathologiques de la toxicité rénale de la gemcitabine.

La MAT traduit une atteinte du glomérule rénal, siège de la filtration du plasma pour former l'urine qui comporte une couche de cellules endothéliales séparées de l'épithélium glomérulaire par une membrane basale. La toxicité de la gemcitabine suggère donc une atteinte des cellules endothéliales et des cellules épithéliales glomérulaires (podocyte et cellules épithéliales pariétales).

L'objectif de ce projet de thèse est de déterminer le mécanisme physiopathologique de l'atteinte glomérulaire de la gemcitabine et de mettre en évidence un biomarqueur non invasif de la néphrotoxicité de cette chimiothérapie.

Le doctorant utilisera pour cela des approches cellulaires (culture de lignées de cellules glomérulaires), tissulaires (biopsies rénales de patients traités par gemcitabine) et des approches pré-cliniques dans un modèle expérimental d'exposition à la gemcitabine chez la souris.

La compréhension de ces mécanismes permettra à l'oncologue et au néphrologue d'agir de concert pour éviter cette toxicité et donc améliorer le traitement anti-cancéreux proposé.

**Mots clés :** néphrotoxicité, anti-cancéreux, cellules glomérulaires, signalisation, microARN

## Compétences requises du candidat (5 lignes maximum)

Arial 11, interligne simple

- culture cellulaire
- Biologie moléculaire (étude des protéines et ARN)
- Immunomarquage sur tissus ou cellules : immunofluorescence et immunohistochimie
- expérimentation animale
- conduite de projet et travail en équipe

## Publications de l'équipe d'accueil de ces 5 derniers années en lien avec le projet (5 publications maximum)

Lazareth H, Henique C\*, Lenoir O, Puellas VG, Flamant M, Bollée G, Fligny C, Camus M, Guyonnet L, Millien C, Gaillard F, Chipont A, Robin B, Fabrega S, Dhaun N, Camerer E, Kretz O, Grahammer F, Braun F, Huber TB, Nochy D, Mandet C, Bruneval P, Mesnard L, Thervet E, Karras A, Le Naour F, Rubinstein E, Boucheix C, Alexandrou A, Moeller MJ, Bouzigues C, Tharaux PL\*. *The tetraspanin CD9 controls migration and proliferation of parietal epithelial cells and glomerular disease progression. Nature Communications*. 2019 Jul 24;10(1):3303

\* Corresponding author

Henique C\*, Bollee G, Loyer X, Grahammer F, Dhaun N, Camus M, Vernerey J, Guyonnet L, Gaillard F, Lazareth H, Meyer C, Bensaada I, Legres L, Satoh T, Akira S, Bruneval P, Dimmeler S, Tedgui A, Karras A, Thervet E, Nochy D, Huber TB, Mesnard L, Lenoir O, Tharaux PL\*. *Genetic and pharmacological inhibition of microRNA-92a maintains podocyte cell cycle quiescence and limits crescentic glomerulonephritis.* **Nature Communications.** 2017 Nov 28;8(1):1829.

\* Corresponding author

Bouatou Y, Koessler T, Oniszczyk J, Zhang SY, Moll S, Audard V, de Seigneux S, Sahali D. *Nephrotic Syndrome in Small Cell Lung Cancer and Induction of C-Mip in Podocytes.* **Am J Kidney Dis.** 2017 Mar;69(3):477-480

Moktefi A, Zhang SY, Vachin P, Ory V, Henique C, Audard V, Rucker-Martin C, Gouadon E, Eccles M, Schedl A, Heidet L, Ollero M, Sahali D, Pawlak A. *Repression of CMIP transcription by WT1 is relevant to podocyte health.* **Kidney Int.** 2016 Dec;90(6):1298-1311.

Ollero M, Sahali D. *Inhibition of the VEGF signalling pathway and glomerular disorders.* **Nephrol Dial Transplant.** 2015 Sep;30(9):1449-55.