



RÔLES DES CADHÉRINES DANS L'AGRESSIVITÉ DES TUMEURS PANCRÉATIQUES

CADHERINS AND PANCREATIC CANCER AGGRESSIVENESS

Etablissement **Aix Marseille Université**

École doctorale **Sciences de la Vie et de la Santé**

Spécialité **Biologie-Santé - Spécialité Oncologie**

Unité de recherche **CRCM - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille**

Encadrement de la thèse **Frédéric ANDRE (detailResp.pl?resp=15087)**

Co-Encadrant **Véronique RIGOT (detailResp.pl?resp=18213)**

Financement du 01-10-2021 au 30-09-2024 *origine* **Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la recherche et de l'Industrie** *Employeur* **Aix-Marseille Université**

Début de la thèse le **1 octobre 2021**

Date limite de candidature **17 mai 2021**

Mots clés - Keywords

signature moléculaire, molécules d'adhérence, invasion, migration cellulaire, invadopodes

molecular signature, cell adhesion molecules, invasion, cell migration, invadopodia

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Le ou la candidate devra maîtriser les techniques de culture cellulaire et de biologie moléculaire (création de modèles cellulaires stables, tris cellulaire) et d'immunohistochimie. En outre il (elle) devra avoir des connaissances de base en imagerie (vidéomicroscopie, microscopie confocale).

The candidate will have to master cell culture and molecular biology techniques (creation of stable cell models, cell sorting) and immunohistochemistry procedures. In addition, he (she) must have basic knowledge in imaging (videomicroscopy, and confocal microscopy).

Description de la problématique de recherche - Project description

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ADKP) est un cancer de mauvais pronostic. Les chances de survie des patients atteints d'un ADKP sont fortement réduites, le diagnostic étant souvent posé tardivement, lorsque la maladie s'est déjà étendue localement ou est accompagnée d'un développement métastatique important. De ce fait, environ 70% des décès des patients atteints d'ADKP sont la conséquence de métastases. Il est donc primordial d'identifier des marqueurs d'agressivité de l'ADKP permettant de stratifier les patients et de développer des stratégies thérapeutiques ciblant l'invasion cellulaire. Le sujet de thèse proposé a pour objectif de déterminer si la nature des molécules d'adhérence, principalement les cadhérines, exprimées dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique (ADKP) représente une signature de l'agressivité des tumeurs. Il a vocation à déterminer si ces molécules impactent l'invasion et les métastases des cellules tumorales. Une attention particulière sera portée sur la capacité des cadhérines à réguler la stabilité et l'activité de microstructures membranaires appelées invadopodes. Ces structures, impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire participent très certainement aux métastases de tumeurs.

The low survival rates associated with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is due to a diagnosis on the later stage of the disease when local invasion and metastasis to other organs are already developed. Therefore, it is essential to characterize new molecular signatures to classify patients not only to predict clinical outcomes but also to propose treatment. Change in cadherin expression may have a critical role in PDAC progression and metastasis. According to this, some cadherins have been known to function as a tumor stimulator. To our knowledge, these molecules are not considered as specific markers of PDAC. The aim of this project will be to determine (1) whether cadherins expression may be considered as a molecular signature of PDAC aggressiveness and poor prognosis. (2) Using various in vivo and ex vivo assays, we will investigate and decipher the role of these cell adhesion molecules in PDAC invasion and metastasis. Moreover, to establish whether cadherins drive invasive structures formation called invadopodia, we will analyze Type I collagen breakdown activity. (3) We will evaluate whether some cadherins are target candidate to develop an antibody drug conjugate (ADC) strategy

Thématique / Contexte

Biologie cellulaire de la cellule tumorale

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ADKP) est un cancer de mauvais pronostic. Les chances de survie des patients atteints d'un ADKP sont fortement réduites, le diagnostic étant souvent posé tardivement, lorsque la maladie s'est déjà étendue localement ou est accompagnée d'un développement métastatique important. De ce fait, environ 70% des décès des patients atteints d'ADKP sont la conséquence de métastases. Il est donc primordial d'identifier des marqueurs d'agressivité de l'ADKP permettant de stratifier les patients et de développer des stratégies thérapeutiques ciblant l'invasion cellulaire. Le sujet de thèse proposé a pour objectif de déterminer si la nature des molécules d'adhérence, principalement les cadhérines, exprimées dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique (ADKP) représente une signature de l'agressivité des tumeurs.

Objectifs

Le sujet de thèse proposé a pour objectif de déterminer si la nature des molécules d'adhérence, principalement les cadhérines, exprimées dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique (ADKP) représente une signature de l'agressivité des tumeurs. Il a vocation à déterminer si ces molécules impactent la migration, l'invasion et les métastases des cellules tumorales. Une attention particulière sera portée sur la capacité des cadhérines à réguler la stabilité et l'activité de microstructures membranaires appelées invadopodes. Ces structures, impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire participent très certainement aux métastases de tumeurs.

Méthode

L'utilisation d'une collection de tumeurs issues d'une cohorte de plus de 100 patients inclus dans le projet PaCaOmic permettra de définir si l'expression de certaines molécules d'adhérence est corrélée avec l'agressivité des tumeurs. L'emploi de coupes de tissus humains et d'un modèle murin, permettra de préciser la chronologie de la formation des invadopodes lors de la progression de lésions précancéreuses vers l'ADKP. Les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de l'invasion par les molécules d'adhérence sera abordée au moyen d'une batterie de tests *in vitro* (test de migration et d'invasion 3D...), *ex vivo* (organoïdes, CAM-assays) et *in vivo* (injections orthotopiques de cellules tumorales). Ces approches expérimentales nécessiteront l'utilisation d'une collection de cultures primaires de cellule ainsi que la création de modèles cellulaires par la stratégie CRISPR-cas9.

Résultats attendus - Expected results

Les résultats obtenus au cours de ce projet permettront de (1) définir si l'expression des molécules d'adhérence représentent dans l'ADKP une signature moléculaire permettant de prédire le résultat clinique des patients, (2) de déterminer si la présence d'invadopode reflète l'agressivité des tumeurs et (3) d'envisager le développement d'une stratégie thérapeutique anti-invasive basée sur une inhibition de l'expression ou l'inactivation de constituant de cette structure.

Précisions sur l'encadrement - Details on the thesis supervision

L'encadrement, le suivi de la formation et d'avancement des recherches sera réalisé par Frédéric André (HDR) à 50% et par Véronique Rigot à 50%

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

La thèse sera réalisée dans l'équipe de Juan lovanna (CRCM) et plus précisément dans le groupe: 'réseaux adhésifs dans la tumorigénèse pancréatique'. Ce groupe est composé de 2 MCU et de deux personnels techniques. le groupe possède toute l'expertise technique pour réaliser le projet de thèse. Le financement du projet sera assuré par les crédits récurrents de l'équipe, par un financement de la SATT et par des demandes de financement en cours.

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

Les travaux seront valorisés (1) par des communications orales et sous forme de posters dans des congrès nationaux et internationaux; (2) par des publications dans des journaux (3) et possiblement par un dépôt de brevet.

Ouverture Internationale

IL est possible que une partie des travaux soit réalisée en collaboration avec E Parisini (Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga (Latvia))

Références bibliographiques

Siret C, Terciolo C, Dobric A, Habib MC, Germain S, Bonnier R, Lombardo D, Rigot V, André F. Interplay between cadherins and alpha2beta1 integrin differentially regulates melanoma cell invasion (2015). *Br J Cancer*. 2015 Nov 17;113(10):1445-53. doi: 10.1038/bjc.2015.358.

Terciolo C Dobric A, Ouaiissi M, Siret C, Breuzard G, Silvy F, Marchiori B, Germain S , Bonier R, Hama A , Owens R, Lombardo D, Rigot V, André F. (2017) *J Crohns Colitis*. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx030.

Siret C, Dobric A, Martyrossian A, Terciolo C, Germain S, Bonier R, Dirami T, Dusetti N, Tomasini R, Iovanna J, Lombardo D, Rigot V, André F. (2018) Cadherin-1 and cadherin-3 are determining the aggressiveness of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 1-12 /doi : 10.1038/bjc.2017.411

Dalle Vedove A, Falchi F, Donini S, Dobric A, Germain S, Di Martino GP, Prosdocimi T, Vettraino C, Torretta A, Cavalli A, Rigot V, André F, Parisini E. (2019) Structure-Based Virtual Screening Allows the Identification of Efficient Modulators of E-Cadherin-Mediated Cell-Cell Adhesion. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 11;20(14):3404.

Dernière mise à jour le 19 février 2021