### Proposition de Stage de Master (M2)

# Master BMC

### Université de Paris - UFR des Sciences du Vivant

***Conventions : Sorbonne Université, Université Sorbonne Paris Nord, Université Paris Saclay,***

 ***Muséum National d’Histoire Naturelle, Institut Pasteur***

**Equipe d’Accueil : De l’inflammation au cancer dans les maladies digestives (Indid)**

Intitulé de l’Unité : Inserm U1149 - Centre de Recherche sur l’Inflammation

Nom du Responsable de l’Unité : Renato Monteiro

Nom du Responsable de l’Équipe : Valérie Paradis/Alain Couvineau

Adresse : : UMR Inserm 1149/CRI Fac. Med. Site Bichat, 16 rue H. Huchard, 75018 Paris

Responsable de l’encadrement : Cécile Haumaitre

Tél : 01 57 27 74 87 Fax : 01 57 27 74 71 E-mail: cecile.haumaitre@inserm.fr

**9 Parcours de M2**

**(plusieurs parcours peuvent être choisis)**

###### **- Biologie moléculaire, cellulaire et fonctionnelle de l'hématopoïèse** 🞎

Responsables: S. Giraudier, N. Dulphy, E. Lauret

**- Biomolécules, biologie et pathologie moléculaires** 🗹

Responsables: JM. Dupret, F. Rodrigues-Lima

**- Biologie et développment cellulaires : contactez directement les responsables**

Responsables: A. Guichet, A. Benmerah

**- Inflammation et maladies inflammatoires** 🞎

Responsables: R. Monteiro, L. Mouthon

**- Biothérapeutiques: Conception et applications** 🞎

Responsables: I. Garcia-Verdugo, JM. Sallenave

**- Immunologie et Immunopathologies** 🞎

Responsables: M. Viguier, E. Tartour

**- Microbiologie** 🞎

Responsables: I. Martin-Verstraete, X. Nassif

**- Virologie** 🞎

Responsables: S. van der Werf, F. Rozenberg

**- Microbiologie et génie biologique** 🞎

Responsables: O. Dussurget

**Titre du sujet de recherche :**

**Comprendre l’initiation et la progression des lésions néoplasiques IPMN**

**du cancer du pancréas : Implication du facteur de transcription HNF1B**

**Résumé du projet (environ une demi-page)**

 En 2030, le cancer du pancréas (Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma, PDAC) deviendra la seconde cause de mortalité par cancer selon les projections. Le pronostic du PDAC reste faible avec un taux de survie à 5 ans <10%. Il résulte de 2 types de lésions pré-cancéreuses non invasives distinctes qui sont guérissables si elles sont détectées suffisamment tôt. La néoplasie pancréatique intra-épithéliale microscopique (PanIN), bien étudiée,et **la néoplasie mucineuse papillaire intracanalaire macroscopique (IPMN, Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm)** dont la biologie reste mal connue. **Les IPMN sont des lésions kystiques se développant dans le système canalaire, caractérisées par un épithélium dysplasique produisant de la mucine,** et par une progression de bas à haut grade, vers un carcinome invasif. Il est essentiel de comprendre les altérations moléculaires qui sous-tendent la transition vers le carcinome invasif et d'améliorer la détection précoce et le pronostic du PDAC.

 Nous émettons l'hypothèse qu’*Hnf1b* pourrait être un gène suppresseur de tumeur des IPMN. (i) ***HNF1B* est un gène suppresseur dérégulé dans plusieurs cancers***.* L'inactivation épigénétique de *HNF1B* a été observée dans des lignées de cellules ovariennes, colorectales, gastriques et pancréatiques. En 2018, *HNF1B* a été identifié comme un nouveau locus de susceptibilité au cancer du pancréas. (ii) *Hnf1b* est exprimé dans les progéniteurs pancréatiques puis **son expression est restreinte aux cellules canalaires après la naissance.** (iii) Par des approches d'inactivation conditionnelle chez la souris (2,4), nous avons montré que l'inactivation de *Hnf1b* dans les canaux post-nataux engendre des canaux kystiques avec des défauts de polarité et une prolifération accrue. Ceci est associé à une perte de cellules acinaires, une métaplasie acino-canalaire, une fibrose et une inflammation, caractéristiques d’une pancréatite chronique qui, combinée avec l'activation de l’oncogène KRASG12D dans les cellules acinaires, facilite la tumorigenèse avec la progression de PanIN *(2)*.

 **L’objectif du projet est d’étudier le rôle d’HNF1B dans le développement des lésions IPMN par différentes approches *in vivo* et *ex vivo*.**

 L’expression d’HNF1B sera analysée dans les tissus humains d’IPMN par immunohistochimie sur Tissue-Micro-Array (TMA). A l’aide du modèle murin *Sox9-CreER;KrasG12D;Hnf1bflox/flox;R26RYFP*, nous testerons *in vivo* si l’inactivation d’*Hnf1b* conjointement avec l'activation de KRAS dans les cellules canalaires conduit à des IPMN. Des études par imagerie IRM, histologiques, immunohistochimiques, et moléculaires par qPCR, seront réalisées afin d’analyser les caractéristiques macroscopiques, l’hyperplasie des canaux, l’indice de prolifération des cellules canalaires et les voies de signalisation activées. Afin de décrypter les mécanismes moléculaires conduisant aux IPMN, la fonction d’*Hnf1b* sera également étudiée *ex vivo* dans des organoïdes, générés à partir de cellules canalaires de pancréas contrôles et mutants isolées par cytométrie, et avec l’utilisation d’inhibiteurs spécifiques de voies de signalisation.

 **Ce projet devrait permettre d'identifier un nouveau facteur impliqué dans les IPMN et de disséquer les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l’initiation et la progression des lésions néoplasiques IPMN.**

**Dernières Publications en lien avec le projet :**

1- Quilichini E, Fabre M, Nord C, Dirami T, Le Marec A, Cereghini S, Pasek RC, Gannon M, Ahlgren U, **Haumaitre C.** Insights into the etiology and physiopathology of MODY5/HNF1B pancreatic phenotype with a mouse model of the human disease. **J Pathol.** 2021 May;254(1):31-45.

2- Quilichini E, Fabre M, Dirami T, Stedman A, De Vas M, Ozguc O, Pasek RC, Cereghini S, Morillon L, Guerra C, Couvelard A, Gannon M, **Haumaitre C.** Pancreatic Ductal Deletion of Hnf1b Disrupts Exocrine Homeostasis, Leads to Pancreatitis, and Facilitates Tumorigenesis. **Cell Mol Gastroenterol Hepatol.** 2019;8(3):487-511.

3- Quilichini E, **Haumaitre C.** Implication of epigenetics in pancreas development and disease. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** 2015 Dec;29(6):883-98.

4- De Vas MG, Kopp JL, Heliot C, Sander M, Cereghini S, **Haumaitre C.** Hnf1b controls pancreas morphogenesis and the generation of Ngn3+ endocrine progenitors. **Development.** 2015 Mar 1;142(5):871-82.

**Ce projet s’inscrit-il dans la perspective d’une thèse :**

 **oui**  **non** 

**si oui type de financement prévu : Pas de financement prévu pour l’instant**

**Ecole Doctorale de rattachement : BioSPC**

**Acceptez-vous de diffuser l’offre en ligne sur notre site** https://www.master-bmc-universite-paris.fr/

 **oui** 🗹 **non** 