



Campagne doctorat international 2013
Résumé du projet

Nouveaux modèles pour l'étude de l'angiogenèse et l'invasion tumorale



Campagne doctorat international 2013

Résumé du projet

Nouveaux modèles pour l'étude de l'angiogenèse et l'invasion tumorale

- Doctorant : Mathilde POULET
- Directeur de thèse : Andréas BIKFALVI
- Laboratoire : INSERM U1029 LAMC
- Partenaire étranger : université Mc Gill
- Financement : 2013

Cette étude a pour objectif d'identifier l'implication de différentes phosphatases dans le processus de l'angiogenèse tumorale. Le modèle de souris Rip1Tag2 sera utilisé dans lesquelles, les cellules somatiques et germinales contiennent l'antigène grand T de SV40. L'expression de cet oncogène est sous la dépendance du promoteur du gène de l'insuline. Ainsi, son action est localisée spécifiquement au niveau des cellules pancréatiques des îlots de Langerhans. [1] Lors de l'évolution tumorale chez les souris Rip1Tag2, un switch angiogénique a pu être montré au bout de 6 à 8 semaines. [2] Seuls les îlots présentant un phénotype angiogénique développeront ensuite une tumeur. Ce processus se déroule en plusieurs étapes reproductibles et bien définies. [3]

Cette étude débutera par des analyses génomiques. Les technologies « microarray » et le séquençage de nouvelle génération (NGS) seront en effet utilisés pour évaluer les différences d'expression des gènes codant pour les phosphatases dans les génomes angiogéniques ou non. Cette analyse préalable permettra de cibler les phosphatases ayant une expression différentes dans les deux types de génomes. Ces phosphatases seront ensuite étudiées par des études de RT-qPCR, d'histologie et d'immunohistochimie. Nous pourrons également étudier plus précisément son rôle dans le switch angiogénique en inhibant son action par injection d'inhibiteur à la souris. D'autre part, des croisements entre les souris Rip1Tag2 et des souris génétiquement déficientes pour les phosphatases, peuvent également être envisagés.

Les résultats de ce projet auront pour conséquence une meilleure compréhension au niveau fondamental du rôle de certaines phosphatases dans le switch angiogénique. De potentielles nouvelles cibles pourraient ainsi être utilisées en thérapie anti-cancéreuse.

[1] Bergers G, Hanahan D, Coussens LM. Angiogenesis and apoptosis are cellular parameters of neoplastic progression in transgenic mouse models of tumorigenesis. *Int. J. Dev. Biol.* 1998;42:995–1002.

[2] Parangi S, O'Reilly M, Christofori G, et al. Antiangiogenic therapy of transgenic mice impairs de novo tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:2002–2007.

[3] Fendrich V, Wiese D, Waldmann J, Lauth M, Heverhagen AE, Rehm J, Bartsch DK. Hedgehog inhibition with the orally bioavailable Smo antagonist LDE225 represses tumor growth and prolongs survival in a transgenic mouse model of islet cell neoplasms. *Annals of surgery.* 2011 Nov; 254 (5): 818–23