



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',
Université Paris Cité - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<http://www.master2bdc.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2022-2023

Unité INSERM ou CNRS ou Université : Inserm U1149 – CRI – Université Paris Cité	Responsable du Stage : Cécile Haumaitre
Intitulé Equipe : « De l'inflammation au cancer dans les maladies digestives »	Contacts : Inserm U1149 Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI)
ED d'appartenance : Bio SPC	Adresse : Faculté de Médecine Bichat, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris
Responsables de l'Equipe : Valérie Paradis/Alain Couvineau	Email : cecile.haumaitre@inserm.fr Tel : 01 57 27 74 87

Titre du projet : **Comprendre l'initiation et la progression des lésions néoplasiques IPMN du cancer du pancréas : Implication du facteur de transcription HNF1B**

Résumé du Projet de Stage :

En 2030, le cancer du pancréas (Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma, PDAC) deviendrait la seconde cause de mortalité par cancer. Le pronostic du PDAC est faible (taux de survie à 5 ans <10%). Il résulte de 2 types de lésions précancéreuses non invasives qui sont guérissables si détectées suffisamment tôt. La néoplasie pancréatique intra-épithéliale microscopique (PanIN), et la **néoplasie mucineuse papillaire intracanaulaire 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** et une progression de bas à haut grade. 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.

Hnf1b pourrait être un gène suppresseur de tumeur des IPMN. (i) **HNF1B est un gène suppresseur de plusieurs cancers.** (ii) **L'expression d'Hnf1b est restreinte aux cellules canalaire après la naissance.** (iii) L'inactivation conditionnelle de *Hnf1b* dans les canaux post-nataux chez la souris engendre des canaux kystiques avec des défauts de polarité et une prolifération accrue. Ceci est associé à une métaplasie acino-canaulaire, une fibrose et une inflammation, caractéristiques d'une pancréatite chronique qui facilite la progression de PanIN (2).

L'objectif du projet est d'étudier le rôle d'HNF1B dans le développement des IPMN *in vivo* et *ex vivo*.

L'expression d'HNF1B sera analysée dans des IPMN humains. A l'aide d'un nouveau modèle murin, nous étudierons *in vivo* si l'inactivation d'*Hnf1b* conjointement avec l'activation de l'oncogène KRAS dans les cellules canalaire conduit à des IPMN. Des études par imagerie IRM, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires, seront réalisées afin d'analyser les caractéristiques macroscopiques, l'hyperplasie des canaux et les voies de signalisation activées. La fonction d'*Hnf1b* sera également étudiée *ex vivo* dans des organoïdes pancréatiques traités ou non avec des inhibiteurs.

Ce projet devrait permettre d'identifier un nouveau régulateur des IPMN et d'identifier les mécanismes moléculaires qui contrôlent l'initiation et la progression des IPMN.

Publications de l'équipe relatives au projet de stage

- 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.