

Intitulé du sujet :

Rôle de l'extrémité carboxyle de la Connexine 43 dans la migration des cellules cancéreuses prostatiques dépendante du microenvironnement osseux

Laboratoire d'accueil : Laboratoire Signalisation & Transports Ioniques Membranaires (STIM)
ERL7003 - CNRS - Université de Poitiers

Art. 16 – Arrêté du 25 mai 2016

Directeur de thèse (HDR) :

Nom : CRONIER Laurent

Tel : 05 49 45 37 52

Taux d'encadrement prévu : 50 %

laurent.cronier@univ-poitiers.fr

Co-directeur de thèse :

Nom : MONVOISIN Arnaud

arnaud.monvoisin@univ-poitiers.fr

Tel : 05 49 36 63 85

Taux d'encadrement prévu : 50 %

Description du sujet de thèse :

Le cancer prostatique est le plus fréquent chez l'homme et se complique fréquemment par la formation de métastases osseuses ostéocondensantes lors de ses stades tardifs. L'os constitue donc un site métastatique privilégié du fait notamment du dialogue entre la cellule cancéreuse et le microenvironnement osseux. La compréhension et l'identification des intervenants clés de cette communication représentent un enjeu scientifique majeur pouvant aboutir au développement de nouvelles options thérapeutiques. En plus des facteurs solubles et matriciels impliqués dans ce dialogue vicieux, la connexine 43 (Cx43), protéine constitutive de canaux intercellulaires (jonctions gap) et d'hémicanaux membranaires a été très clairement associée à la progression du cancer de la prostate (Boucher et al., 2018). Nos résultats antérieurs concernant la surexpression de la Cx43 dans des lignées prostatiques humaines indiquent que cette connexine est responsable *in vitro* et *in vivo* d'une augmentation d'agressivité des cellules tumorales lorsqu'elle est exportée à la membrane plasmique (Lamiche et al., 2012). Sa surexpression par les cellules tumorales semblerait également amplifier la sensibilité de ces cellules vis-à-vis du microenvironnement osseux. Ainsi, nous avons démontré que la surexpression tumorale de Cx43 potentialise l'effet promigratoire et proinvasif du microenvironnement osseux sur les cellules cancéreuses. De plus, l'utilisation de modèles cellulaires présentant des défauts d'exportation à la membrane ou exprimant des formes tronquées de Cx43 montrent clairement que les mécanismes promigratoires mis en jeu par le microenvironnement osseux dépendent de la localisation membranaire de la Cx43 et surtout de son extrémité carboxyle (Boucher et al., 2018, thèse J. Boucher). Par ailleurs, nous avons également révélé qu'une forme courte de cette connexine 43 (GJA1-20 kDa) impliquée dans le trafic intracellulaire de la Cx43 totale dans d'autres modèles voit son expression modifiée par le conditionnement osseux.

Dans ce contexte, le projet de thèse aura pour objectif :

1- de déterminer précisément les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation de la dynamique cellulaire par l'extrémité carboxyle de la Cx43 et notamment sa potentielle interaction avec des protéines intracellulaires (« interactome ») à l'aide des différents modèles cellulaires (LNCaP, PC-3 et C4-2b) transfectés de manière stable soit avec l'une de ces deux formes tronquées de la Cx43 appelées 243Cx43 et TrCx43 soit avec la forme totale de

la Cx43. La forme TrCx43 est dépourvue du domaine C-terminal intracellulaire (C-Ter), et par conséquent des sites d'interaction avec le cytosquelette, alors que la forme 243Cx43 correspond uniquement à la partie C-Ter de la protéine.

2- de tester le rôle de la forme courte GJA1-20 kDa dans l'exportation de la Cx43 à la membrane et ainsi d'évaluer son rôle lors de la migration cellulaire dépendante de la Cx43.

3- de confirmer, par une analyse orthogonale, les facteurs chimioattractants que nous avons identifiés par l'étude quantitative et temporelle du sécrétome d'ostéoblastes différenciés in vitro (Collaboration avec le Laboratoire de Spectrométrie de Masse BioOrganique, UMR 7178, Strasbourg).

4- d'évaluer in vivo les capacités métastatiques et disséminantes des différents clones de cellules tumorales prostatiques, suite à l'injection dans différents sites chez la souris Nude (intracardiaque et intraprostatique notamment).

Références :

Lamiche et al. (2012), Clin. Exp. Metastasis. 29: 111-122.

Boucher et al. (2018), Biochim Biophys Acta. 2736: 30229-38.

Mots clés :

Connexine43; métastases osseuses ; cancer prostatique ; migration cellulaire et dissémination ; trafic intracellulaire

Techniques requises :

- Culture cellulaire (primaire, lignées tumorales et coculture)
- Transfections, RT-qPCR, WB, Co-Immunoprécipitation
- Analyse du phénotype tumoral (anoikis, migration, invasion, apoptose) et de la communication intercellulaire
- Expérimentation animale envisagée

Candidature à envoyer avant le **8 mai 2020** aux directeurs de thèse (laurent.cronier@univ-poitiers.fr et arnaud.monvoisin@univ-poitiers.fr)

Pour plus de renseignement, voir le site de l'école doctorale 615 : <http://www.u-ldevinci.fr/sbs/>