

Sujet de stage : MET, Une kinase au cœur du cancer et de l'autoimmunité

Laboratoire : MASCOT UMR_S942, SMBH, Bobigny, USPN

Directeur de thèse : Pr Géraldine FALGARONE

MASCOT UMR_S942, SMBH, USPN

Rue de la convention, Bobigny

et Unité de Médecine Ambulatoire, hôpital Avicenne, Bobigny

125 rue de Stalingrad

g.falgarone@aphp.fr

0777304053

A. Contexte, positionnement et objectif(s) de la proposition

Le vieillissement de la population est associé à une augmentation de l'incidence des cancers et des maladies auto-immunes qui partagent certains processus physiopathologiques¹. En outre, les maladies auto-immunes chroniques exposent à un risque plus élevé de cancers. Déchiffrer les processus physiopathologiques pour identifier les acteurs communs est une clé de voûte des nouvelles approches thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques. Dans une approche individuelle « preuve de concept », nous appuyant sur des technologies innovantes, nous avons identifié une mutation constitutionnelle du gène MET chez une jeune femme ayant une association triple d'un cancer du sein sévère, d'une myéloprolifération de type Vaquez et d'une polyarthrite rhumatoïde. Une étude pan-génomique du cancer du sein microdisséqué et des précurseurs de la moelle nous a permis d'identifier une mutation hétérozygote de MET, commune aux deux prélèvements et donc constitutionnelle. Nous avons ensuite établi un modèle de souris transgéniques Knock-In portant cette mutation ponctuelle, et qui reproduit les pathologies de la patiente. Cette observation exceptionnelle a permis pour la première fois de faire un lien génétique direct entre cancers, hémopathies malignes et maladies auto-immunes.²

Dans notre modèle transgénique, hétérozygote pour la mutation pR988C, c2962C>T MET, les souris développent constamment des signes histologiques et biologiques modérés de la maladie de Sjögren et de la PR, ainsi qu'une myéloprolifération non létale². Cette mutation entraîne une activation constitutive du récepteur MET qui est le récepteur du facteur de croissance des hépatocytes (HGF), est exprimé de manière constitutive dans l'épithélium normal de la plupart des tissus. Ce récepteur participe à la régulation de la migration et aux réponses physiologiques lors la défaillance d'organes.³ La voie MET a été impliquée dans la modification de la réponse des lymphocytes T dans les maladies cancéreuses⁴, et est décrite comme favorisant les phénotypes tolérogènes de cellules dendritiques (DC) *in vitro*⁵.

B. Objectifs et méthodologie

Nous avons créé un modèle original unique et prometteur pour étudier la transition vers l'auto-immunité et les voies physiopathologiques des maladies chroniques². L'objectif de ce travail sera d'étudier le rôle de la mutation MET pR988C dans la dérégulation du processus inflammatoire. Nous étudierons les stimuli favorisant la transition vers l'inflammation chronique et/ou l'auto-immunité sévère en décrivant l'inflammation systémique ou locale sous pression génétique (souris homozygotes MET ou croisement avec des souris auto-immunes, déjà produites) et environnementale (induction d'une inflammation systémique ou muqueuse). Ces modèles rapportés et comparés aux souris normales ou hétérozygotes permettront également de décrire les phénotypes cellulaires présentant des antigènes et leur modification après une pression génétique ou environnementale en utilisant notamment la Single Cell transcriptomic. En parallèle, deux équipes apporteront leur expertise pour induire l'inflammation dans notre modèle et étudier leur impact sur la production des facteurs d'autoimmunité. Une troisième équipe se joint à nous avec son expertise sur la mort cellulaire pour étudier les programmes de PANoptosis. **Ce projet ambitieux s'appuie sur des équipes d'experts qui apportent une approche multidisciplinaire pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des maladies chroniques telles que cancer et maladies auto-immunes inflammatoires.**

References

1. Furman D, et al. *Nat Med* 2019; **25**: 1822-32. 10.1038/s41591-019-0675-0
2. El Bouchtaoui M, et al. *Clin Cancer Res* 2019; **25**: 4504-15. 10.1158/1078-0432.CCR-18-3261
3. Comoglio PM, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2008; **7**: 504-16. 10.1038/nrd2530
4. Benkhoucha M, et al. *EMBO Rep* 2017; **18**: 1545-58. 10.15252/embr.201744075
5. Benkhoucha M, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**: 6424-9. 10.1073/pnas.0912437107