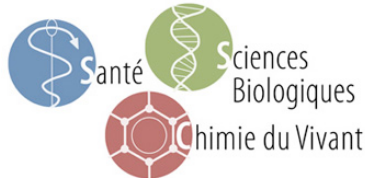




ECOLE DOCTORALE SSBCV



**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

1. Informations administratives :

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : [Karine Mahéo](#)

Unité : [InsermU1069](#)

Equipe (*si unité multi-équipes*):

Filière de rattachement : A

Email de l'encadrant : karine.maheo@univ-tours.fr

Co-encadrant éventuel (NB : limité à 1 seul co-encadrant(e)) : [Gaëlle Fromont-Codirection](#)

2. Titre de la thèse : Effets des acides gras polyinsaturés sur la signalisation calcique impliquée dans la transition épithélio-mésenchymateuse dans le cancer de la prostate

3. Résumé : Les possibilités thérapeutiques pour les cancers prostatiques agressifs et métastatiques restent limitées avec des phénomènes de résistance à la déprivation androgénique et aux taxanes qui apparaissent rapidement. Récemment, nous avons identifié des lipides dont les quantités dans le tissu adipeux péri-prostatique chez l'homme sont inversement corrélés à l'agressivité tumorale. Ces lipides sont des acides gras polyinsaturés : l'acide linoléique (AL) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA). De plus, nous avons observé que l'AL et l'EPA inhibent l'expression de Zeb1, un facteur clé de la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), qui est impliqué dans la progression et la résistance aux traitements des cancers de la prostate. Nos données préliminaires montrent que l'expression de Zeb1 dépend de la signalisation calcique. En effet, l'inhibition pharmacologique du canal SK3, un canal potassique activé par le calcium et qui forme un complexe avec les canaux calciques (Orai, TRP) ou bien l'inhibition directe des canaux Orai et TRP bloque l'expression de Zeb1 induite par les inducteurs de la TEM (TGF et hypoxie). Enfin, nous retrouvons chez l'homme dans les cancers de prostate métastatiques et les cancers prostatiques résistants à la castration, une coexpression fréquente de Zeb1 et SK3.

Notre hypothèse est qu'une entrée de calcium lors des événements précoces de la TEM conduirait à stimuler l'expression de Zeb1 qui aurait pour gène cible le canal SK3 participant à la transformation mésenchymateuse et à l'agressivité. Les lipides d'intérêt (AL, EPA) de par leur incorporation dans les membranes, inhiberaient cette voie de signalisation calcique induisant Zeb1/SK3 et pourraient ainsi diminuer le potentiel métastatique et la résistance des cellules cancéreuses prostatiques.

Le projet propose de tester cette hypothèse sur différentes lignées tumorales prostatiques, sur des cultures organotypiques de tissus cancéreux prostatiques humains résistants ou non et sur un modèle murin de tumeur prostatique. Ce projet visera à :

- i) Caractériser les voies d'entrée du calcium impliquées dans les événements précoces de la TEM (entrées SOCE-Store Operated Calcium Entry, constitutive et ARC- Arachidonic acid-Regulated calcium Channel.; identification des complexes canaux impliqués)

- ii) Déterminer l'effet des lipides d'intérêt :
 - a. Sur les marqueurs de la TEM, la signalisation calcique (activité et/ou expression des canaux), la migration et la sensibilité aux traitements.
 - b. Sur la formation de métastases (modèle murin de Xéno greffe orthotopique).

Originalité du projet : Les possibilités thérapeutiques pour les cancers prostatiques agressifs et métastatiques restent limitées avec des phénomènes de résistance qui apparaissent rapidement. De nouvelles cibles et stratégies thérapeutiques sont à envisager. Ce projet devrait permettre de déterminer les événements précoces de la TEM impliquant les canaux membranaires régulant la signalisation calcique, voie très peu explorée à ce jour et dont nos données au laboratoire suggèrent une régulation par nos lipides candidats. La mise en évidence d'acides gras « protecteurs » chez l'homme et après supplémentation *in vivo* chez l'animal pourrait permettre d'envisager un traitement nutritionnel adjuvant pour limiter l'agressivité des cellules cancéreuses. Ce projet présente une stratégie thérapeutique « appliquée » puisque l'efficacité des lipides en tant qu'adjuvant aux thérapeutiques utilisées dans le cancer de la prostate sera également testée. Enfin, nous utiliserons des explants de tumeurs prostatiques humaines à différents stades de progression et de résistance au traitement hormonal pour s'approcher au mieux de la physiopathologie.

Principales techniques utilisées : Culture cellulaire; Culture organotypique, signalisation calcique (spectrofluorimétrie, macroscopie) ; patch-clamp ; biochimie des lipides (GC, HPTLC), RTqPCR, western-blot, siRNA ; Immunohistochimie....

4. Résumé en anglais:

Effects of polyunsaturated fatty acids on calcium-mediated regulation of the epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer

Therapeutic options for the treatment of aggressive and metastatic prostate cancer remain limited due to secondary resistance to both androgen deprivation and taxanes. We have identified lipids in human periprostatic adipose tissue, which levels inversely correlated with tumor aggressiveness. These lipids are polyunsaturated fatty acids: linoleic acid (LA) and eicosapentaenoic acid (EPA).

We observed that LA and EPA inhibit the expression of Zeb1, a key factor involved in the epithelial-mesenchymal transition (EMT), which is a process involved in the progression and resistance to anticancer treatments. Our preliminary data showed that Zeb1 expression is dependent on calcium signaling. Interestingly, pharmacological inhibition of SK3 or calcium channels (ORAI, TRP) blocks Zeb1 expression promoted by EMT inducers such as TGF and hypoxia. Finally, we have observed in metastatic and castration-resistant human prostate cancer tissues, a frequent coexpression of Zeb1 and SK3.

We hypothesize that calcium entry during the early events of EMT could lead to increase Zeb1 expression with targeting of SK3 channel involved in mesenchymal transformation and aggressiveness. The lipid candidates (LA, EPA) via their incorporation into the membranes, may inhibit calcium entry and Zeb1 / SK3 pathway activation, which can induce a decrease in the metastatic potential of prostatic cancer cells.

The project will test this hypothesis using different prostate cancer cell lines, organotypic cultures of human prostate cancer tissues, and a murine prostatic tumor model.

This project will aim at:

- i) Characterizing the calcium entry pathways involved in the early events of the EMT (SOCE-Store Operated Calcium Entry, constitutive and ARC- Arachidonic acid-Regulated calcium Channel, identification of the channel complexes).
- ii) Determining the effect of candidate lipids:
 - a. On EMT markers, calcium signaling (activity and / or expression of the channels) migration and sensitivity to treatments.
 - b. On the development of metastases (in a mouse model of orthotopic xenograft).

Originality of the project: Therapeutic options for the treatment of aggressive and metastatic prostate cancers remain limited with rapidly occurring resistance. New targets and therapeutic strategies need to be evaluated. This project will identify the early events of EMT regulating channels targeting calcium entry. Our preliminary data suggest a regulation of this pathway by LA and EPA. An adjuvant nutritional treatment with these protective fatty acids may limit the aggressiveness of prostate cancer cells and increase their sensitivity to treatments. To test this possibility, we will use explants of human prostate tumors at different stages of progression and resistance to treatments.

Main techniques used: Cell culture; Organotypic culture, calcium signaling (via spectrofluorimetry, macroscopic analysis); patch-clamp; lipid biochemistry (GC, HPTLC), RTqPCR, western-blot, siRNA; Immunohistochemistry