

Dossier de candidature

BOURSES SEMESTRIELLES DE RECHERCHE DE LA SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE

Date d'envoi :	13/09/2018
Appel d'Offre :	Bourses semestrielles de recherche de la SFD
Titre du programme de recherche :	Impact de l'obésité sur l'initiation et la progression du mélanome, conséquence de la sous-expression de p16INK4A
Nom responsable du projet :	NIETO
Prénom responsable du projet :	Laurence
Unité / service de rattachement :	UMR5089 IPBS Toulouse
Mail du demandeur :	laurence.nieto@ipbs.fr
Membre de la SFD :	Oui
Parrain membre de la SFD :	Dr Stéphane Dalle
Projet soumis à CPP :	Oui
J'accepte d'être sollicité comme expert :	Oui
Je m'engage à toute publication :	Oui
Présentation lors d'une séance de la SFD :	Oui
Votre équipe a déjà reçu un financement sfd :	Oui
Titre :	Les exosomes sécrétés par les adipocytes favorisent la progression tumorale dans le mélanome : un nouveau lien obésité/cancer
Année :	2015

Résumé structuré pour publication

Résumé :

Aujourd'hui, le lien entre obésité et mélanome est avéré mais les mécanismes associés restent méconnus. Dans un modèle murin génétiquement modifié (NRASQ61K, associé ou non à une hétérozygotie pour p16INK4A, ici respectivement appelés NRAS et p16), nous avons montré que, en obésité, les souris développent des mélanomes avec une pénétrance augmentée et une latence réduite. Nos expériences préliminaires sont en accord avec un effet de l'obésité dépendant de la sous-expression de la protéine p16 dans les mélanomes, sous-expression qui serait induite par le dialogue entre adipocytes et mélanomes. Le projet a pour but d'évaluer le rôle des adipocytes dans la progression du mélanome dans un contexte normopondéral et obèse, en étudiant en particulier l'impact de l'obésité sur l'expression de p16 et ses conséquences sur les mécanismes cellulaires induisant la mélanomagenèse. Ce projet de 18 mois sera décliné en trois axes : i) étude de l'expression de p16 dans les tumeurs murines, ii) étude in vitro de l'effet de l'obésité sur l'initiation et la progression du mélanome et iii) caractérisation des signaux émis par les adipocytes orchestrant l'effet de l'obésité sur la mélanomagenèse. Pour cela, nous étudierons par immunohistochimie l'expression de p16 dans une collection de mélanomes murins (souris normopondérales et obèses). p16 étant un acteur clé de la sénescence, ce paramètre sera analysé. In vitro, nous étudierons l'effet de l'obésité sur l'impact des adipocytes sur l'initiation (clonogénicité, tumorigenèse) et la progression (prolifération, migration, invasion) d'un ensemble de lignées de mélanomes, corrélé à l'expression de p16, grâce à un système original de coculture en 3D mis au point dans l'équipe. Enfin, nous caractériserons les signaux adipocytaires orchestrant l'effet de l'obésité sur les mélanomes. Pour cela, à partir de milieux conditionnés d'adipocytes, nous séparerons les facteurs solubles des vésicules extracellulaires et l'effet de ces fractions sera analysé indépendamment sur l'initiation et/ou la progression du mélanome (en fonction des résultats obtenus au point 2) par les techniques précédemment citées. Nous avons caractérisé le protéome de ces deux fractions (contexte normopondéral et obèse). L'analyse bioinformatique de ces données, mise en relation avec les résultats obtenus dans les points 1 et 2, nous permettra de définir les voies potentiellement impactées dans les mélanomes/mélanocytes. Cette étude permettra de comprendre les mécanismes liant l'initiation et la progression des mélanomes à l'obésité, et le rôle du tumeur-suppresseur p16 dans ce processus.

L'incidence de l'obésité étant en constante augmentation, comprendre le dialogue entre adipocytes et mélanomes est un enjeu d'importance clinique majeure, afin de prévenir plus efficacement la population et d'élaborer des stratégies originales de médecine personnalisée visant à traiter cette maladie chez ce sous-groupe de patients.