



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

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

<https://master2bdc.ijm.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2025-2026

|                                                                                                                    |                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Unité INSERM ou CNRS ou Université :</b><br>INSERM UMRS_1138 – Centre de recherche des Cordeliers               | <b>Responsable du Stage :</b><br><b>Christèle Desbois-Mouthon</b> |
| <b>Intitulé Equipe :</b> Fonctions oncogéniques de la signalisation de la $\beta$ -caténine dans le foie (ONCOLIV) | <b>Contacts</b>                                                   |
| <b>ED d'appartenance :</b> HOB ED561                                                                               | Adresse :                                                         |
| <b>Responsable de l'Equipe :</b> Sabine Colnot                                                                     | 15 rue de l'école de médecine – 75 006 Paris                      |
|                                                                                                                    | Email : christele.desbois-mouthon@inserm.fr                       |
|                                                                                                                    | Tel : 01 44 27 60 36                                              |

**Titre du projet :** Plasticité épigénétique et métabolique liée à l'activation de la beta-caténine dans les tumeurs primitives du foie

**Résumé du Projet de Stage** (en 300 mots maximum, mots clés en gras)

**L'activation oncogénique de la  $\beta$ -caténine** (par mutation gain de fonction ou perte de son répresseur APC) est un facteur clé dans l'initiation des cancers primitifs du foie chez l'adulte (carcinome hépatocellulaire, CHC) et l'enfant (**hépatoblastome, HB**). Le CHC- $\beta$ cat est un cancer fréquent qui représente environ 30-40% des CHC et pour lequel il n'existe pas de thérapie performante quand diagnostiqué à un stade avancé. Il s'agit d'un sous-groupe homogène de tumeurs différenciées. Le HB- $\beta$ cat est une tumeur pédiatrique bien plus rare mais qui représente 80-90% des cas d'HB. Un large spectre d'états de différenciation a été identifié pour le HB- $\beta$ cat. L'activation oncogénique de la  $\beta$ -caténine est donc à l'origine de tumeurs hépatiques malignes présentant une grande plasticité phénotypique

En utilisant des stratégies Cre-Lox et CRISPR/Cas9 chez la souris, l'équipe a démontré que l'activation de la  $\beta$ -caténine oncogénique dans l'hépatocyte conduit au développement de **tumeurs de type CHC et HB**. Les CHC murins récapitulent les caractéristiques moléculaires et histologiques des CHC humains et ont un métabolisme particulier basé sur la captation de la choline et l'oxydation des acides gras. Ces CHC produisent également des espèces réactives de l'oxygène mais sont protégés contre le stress oxydatif. Les HB murins ont des caractéristiques histologiques et transcriptomiques radicalement différentes des CHC et leurs propriétés métaboliques restent à déterminer. Les HB murins sont des tumeurs indifférenciées, apparentées aux HB mésenchymateux humains. Les voies du catabolisme des acides gras, des processus oxydatifs, mitochondriaux et sont parmi les voies les plus dérégulées par rapport aux CHC, ce qui suggère un **remaniement métabolique** important entre les deux sous-types de tumeurs. Le transcriptome épigénétique est également nettement modifié dans les HB murins par rapport aux CHC.

Le projet aura pour objectif de comparer le **statut métabolique** des deux sous types tumoraux en se focalisant sur la **fonction mitochondriale et le stress oxydatif** en relation avec des **modifications de l'épigénome**.

#### **Publications de l'équipe relatives au projet de stage (max 5)**

1. F Leandre, A Iddir, C Godard, ...S Colnot, A Gougelet, C Desbois-Mouthon. Hepatocyte expression of fetal insulin receptor isoform A contributes to the promotion of liver cancer through non-cell autonomous mechanisms. *Soumis*
2. J Sanceau, L Poupel, I Lagoutte, ... C Desbois-Mouthon, ... S Colnot, A Gougelet.  $\beta$ -catenin regulation of the *DLK1/DIO3* locus and FOXM1 axis drives liver tumor progression. *Mol Therapy* 2024 32(4):1125-1143
3. Loesch R, Caruso S, Paradis V, ..., Colnot S. Deleting the  $\beta$ -catenin degradation domain in mouse hepatocytes drives hepatocellular carcinoma or hepatoblastoma-like tumor growth. *J Hepatol*. 2022 Mar 4: S0168-8278(22)00130-1..
4. Harati R, Vandamme M, Blanchet B, ..., Desbois-Mouthon C. Drug-Drug Interaction between Metformin and Sorafenib Alters Antitumor Effect in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Mol Pharmacol*. 2021 100(1):32-45.
5. A. Gougelet\*, C. Sartor\*, N. Senni\*, ... and S.Colnot. Hepatocellular Carcinomas With Mutational Activation of Beta-Catenin Require Choline and Can Be Detected by Positron Emission Tomography *Gastroenterology*. 2019; 157 (3): 807-822.