

INFORMATIONS PRINCIPALES		
Institut	Centre de Recherche des Cordeliers	
Unité ou Département	UMRS1138	
Equipe	ONCOLIV « Fonctions oncogéniques de la signalisation beta-caténine dans le foie »	
Type de poste	<input checked="" type="checkbox"/> Maître de Conférences pour intégrer une équipe	
	<input type="checkbox"/> Professeure/Professeur pour intégrer une équipe	
	<input type="checkbox"/> Professeure/Professeur pour la création d'une équipe	
Mots clés du poste (Min 5 – Max 10)	Liver carcinogenesis – Apoptosis – Senescence – in vivo CRISPR-Cas9 – Cell tracing – Spatial Biology – Small Animal Imaging	
Demande déposée auprès d'une autre UFR	<input checked="" type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI, laquelle? .....	
POSTE DE PU OU MCU POUR INTEGRER UNE EQUIPE		
Composition de l'équipe	Nombre de chercheurs, corps, appartenance, date d'arrivée	3 : Équipe créée en 2019 avec 1 DR2 INSERM, 1 CRHC INSERM, 1 CRCN INSERM
	Nombre d'enseignants-chercheurs, corps, date d'arrivée	0
	Nombre de BIATSS/ITA, corps, tutelle, date d'arrivée	1 : Assistante Ingénieure Sorbonne Université, arrivée dans l'équipe en 2022
	Nombre de post-doctorants, type de financement, date d'arrivée	2 : sur Financement INCa PIBio depuis 2022 ; sur Financement Ligue Nationale Contre le Cancer depuis 2023
	Nombre d'étudiants en thèse, financement, date d'arrivée	2 : Contrats doctoraux UPC, 1 depuis 2022, 1 depuis 2021
Financements de l'équipe au cours des 5 dernières années (financier, années de début et de fin, montant pour l'équipe hors partenaires)	2017 INCa Emergence, 30k€ et AFEF, 30k€ 2017-2018 Ligue contre le Cancer, 30k€ et Fondation ARC, 50k€ 2018-2021 ANR JCJC, 265k€ 2019-2023 Labelisation Ligue Contre le Cancer, 400k€ 2020-2022 AFEF, 40k€ 2021-2024, 2 INCa PIBio, montant global équipe, 567k€ 2023-2025 Ligue contre le Cancer, 135k€ 2024-2026 Labelisation Ligue Contre le Cancer, 300k€	
5 publications au cours des 5 dernières années (souligner le nom du chef d'équipe)	Gougelet A, Sartor C, Senni N, Calderaro J, Fartoux L, Lequoy M, Wendum D, Talbot JN, Prignon A, Chalaye J, Imbeaud S, Zucman-Rossi J, Tordjmann T, Godard C, Bossard P, Rosmorduc O, Amaddeo G, and Colnot S (2019). <i>Hepatocellular Carcinomas With Mutational Activation of Beta-Catenin Require Choline and Can Be Detected by Positron Emission Tomography</i> . <b>Gastroenterology</b> 157, 807-822.	
ORCID des chercheuses senior Colnot : 0000-0002-3949-9107 or A-9169-2008 Gougelet : 0000-0001-7464-9804 or E-2071-2017 Desbois-Mouthon: 0000-0002-0772-1711 or M-7076-2017	Sartor C, Bachelot L, Godard C, Lager F, Renault G, Gonzalez FJ, Perret C, Gougelet A, and Colnot S (2019). <i>The concomitant loss of APC and HNF4alpha in adult hepatocytes does not contribute to hepatocarcinogenesis driven by beta-catenin activation</i> . <b>Liver Int</b> 39, 727-739.	
	Senni N, Savall M, Cabrerizo Granados D, Alves-Guerra MC, Sartor C, Lagoutte I, Gougelet A, Terris B, Gilgenkrantz H, Perret C, Colnot S, and Bossard P (2019). <i>beta-catenin-activated hepatocellular carcinomas are addicted to fatty acids</i> . <b>Gut</b> 68, 322-334.	
	Riou R, Ladli M, Gerbal-Chaloin S, Bossard P, Gougelet A, Godard C, Loesch R, Lagoutte I, Lager F, Calderaro J, Dos Santos A, Wang Z, Verdier F, and Colnot S (2020). <i>ARID1A loss in adult hepatocytes activates beta-catenin-mediated erythropoietin transcription</i> . <b>Elife</b> 9.	
	Loesch R, Caruso S, Paradis V, Godard C, Gougelet A, Renault G, Picard S, Tanaka I, Renoux-Martin Y, Perret C, Taketo MM, Zucman-Rossi J, and Colnot S (2022). <i>Deleting the beta-catenin degradation domain in mouse hepatocytes drives hepatocellular carcinoma or hepatoblastoma-like tumor growth</i> . <b>J Hepatol</b> 77, 424-435.	

## ARGUMENTAIRE DE LA DEMANDE DE POSTE

**Cette demande** vise à renforcer l'équipe ONCOLIV au Centre de Recherche des Cordeliers, dans le domaine de la cancérologie hépatique. Cette équipe dirigée par S. Colnot et co-dirigée par A. Gougelet se structure en 3 groupes : « Pathogenèse des cancers primitifs du foie » porté par C. Desbois-Mouthon, « Oncométabolisme » porté par S. Colnot, et « Épigenétique et résistance aux immunothérapies » porté par A. Gougelet. Il comprend 10 à 12 personnes incluant 3 chercheuses statutaires INSERM, 1 technicienne Sorbonne Université, 2 chercheuses post-doctorantes, et 2 doctorantes.

**Projet de l'équipe.** Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent, survenant dans un contexte d'hépatite chronique et/ou de cirrhose, liées aux infections virales B (HVB) ou C (HVC), à l'alcoolisme ou à l'obésité. La maladie chronique à l'origine du CHC influence sa pathogenèse, qui repose pour partie sur des mutations oncogéniques « driver », une des plus fréquentes activant la signalisation  $\beta$ -caténine ( $\beta$ cat). Détecté souvent à un stade avancé, le traitement du CHC devient rapidement palliatif et la mise en place récente d'une combinaison immunothérapie-antiangiogénèse s'avère efficace dans 30% des CHC mais exclut les CHC- $\beta$ cat. L'équipe ONCOLIV a été pionnière pour générer des modèles murins transgéniques Cre-loxP et CRISPR-Cas9 de CHC- $\beta$ cat, démontrant le caractère « driver » de cette signalisation. La  $\beta$ -caténine reprogramme le métabolisme et l'immunité particulière du CHC- $\beta$ cat. Nous avons proposé ces dernières années un diagnostic d'imagerie TEP permettant de le diagnostiquer. Nous concrétisons des pistes de thérapies spécifiques du CHC- $\beta$ cat basées sur ses reprogrammations métabolique et épigénétique.

**Projet scientifique du/de la MCU : Caractérisation des évènements cellulaires initiant la carcinogénèse hépatique.**

Les travaux de la/le MCU recruté.e s'inscriront dans le groupe « pathogenèse de l'hépatoblastome et du carcinome hépatocellulaire » de C. Desbois-Mouthon, constitué également d'une doctorante et d'une assistante ingénieure SU (A. Iddir-Hamimi). L'hépatoblastome (HB) est un cancer de l'enfant, lui aussi présentant fréquemment des mutations activatrices de la  $\beta$ -caténine, et pour lequel des résistances aux chimiothérapies sont développées. Un modèle murin que nous avons récemment généré (Loesch et al., J Hepatol 2022) développe après mutation  $\beta$ cat soit des HB, soit des CHC. Il s'agira d'évaluer les phases précoces de ces carcinogénèses, en recherchant la cellule d'origine du HB et du CHC *via* des expériences de traçage cellulaire *in vivo*. En effet, la cellule hépatique initiée par une mutation  $\beta$ cat traverse une période de latence d'environ 6 mois avant que la tumeur n'émerge. Les évènements survenant au cours de cette période de latence, puis lors de l'émergence des tumeurs, seront évalués à l'échelle cellulaire quant à leur sénescence, leur apoptose, leur prolifération. Des cultures 3D d'organoïdes et tumoroides seront entreprises. Les tumeurs seront détectées et suivies par échographie du petit animal, puis prélevées, typées HB ou CHC, et analysées par biologie spatiale et microscopie haut-débit. Via nos collaborations locales et nationales, un accès aux cohortes humaines de CHC et de HB permettra de valider les données murines obtenues sur coupes de tissus en paraffine.

Sur le plan technologique, le/la MCU mettra en place dans l'équipe la biologie spatiale, avec l'aide de la plateforme concernée (CHIC) qui dispose des appareillages adéquats (Lunaphore Comet, DSP Nanostring) **et d'ingénieurs possédant les compétences nécessaires**, et avec qui une collaboration a d'ores et déjà été mise en place.

**Environnement.** Le projet sera initié avec C. Desbois-Mouthon, avec l'aide d'A. Iddir-Hamimi, et le/la MCU sera encouragé.e à recruter rapidement un.e master puis un.e doctorant.e pour être autonome. Il/elle bénéficiera des financements acquis dans l'équipe (INCa, LNCC) et en particulier de sa labellisation par la Ligue Nationale Contre le Cancer, et pourra par la suite répondre aux appels d'offres nombreux dans le domaine. L'équipe ONCOLIV dispose des équipements nécessaires : microscope, pièce de culture primaire, thermocycleurs PCR et qPCR, équipements de biologie moléculaire, clinostat. Les plateformes techniques du Centre de Recherche des Cordeliers (CRC) apportent une aide opérationnelle aussi bien en biologie cellulaire qu'en génomique (génotypage), l'animalerie accueille les animaux transgéniques ainsi qu'un pôle d'imagerie fonctionnelle d'échographie et de fluorescence/bioluminescence, et un pôle bioinformatique est en train de se structurer. Le/la MCU bénéficiera de l'environnement scientifique du CRC, de la présence du SIRIC CARPEM permettant de fédérer des actions scientifiques d'envergure autour de la cancérologie, de la présence de plusieurs équipes menant leur recherche sur les cancers primitifs du foie, avec lesquelles ONCOLIV interagit.

**Adéquation avec l'enseignement.** Ce poste est en parfaite adéquation avec le profil « **MCU en Biologie Cellulaire** », le thème de recherche proposé étant complémentaire avec l'enseignement, puisqu'il est lié à la cancérologie et aux grandes questions qui s'y rapportent (mort cellulaire, sénescence, voie de signalisation  $\beta$ -caténine, en adéquation avec l'enseignement de l'UE LU3SV521), mais aussi aux technologies émergentes comme l'imagerie fonctionnelle *in vivo* et l'imagerie multiplexée *in situ*. **Le /la MCU** pourra ainsi contribuer aux enseignements de la licence Sciences de la Vie et du Master Biologie Moléculaire et Cellulaire (LU1SV001, LU2SV416, LU3SV521, LU3SV623, MU4BM236) au sein de la division de Biologie Cellulaire et du Développement, pour assurer TP, TD et cours. Les compétences du/de la MCU en imagerie moderne à toutes les échelles, lui permettra de contribuer aux UE suivantes, en cours d'évolution ou en perte d'effectifs d'enseignants : LU3SV623, MU4BM236, MU5BM212, MU5BM203.