

## *Offre de thèse*

# Rôle de la Connexine 43 et de sa forme courte GJA1-20k dans l'acquisition du caractère métastatique osseux des cellules cancéreuses prostatiques

Concours de l'École doctorale **Rosalind Franklin** – Énergie, Environnement, Bio santé

### **Information administratives :**

Période : 01/10/2022 - 30/09/25

Laboratoire : 4CS Canaux & Connexines dans les cancers et Cellules Souches UMR CNRS 6041 Université de Poitiers

Codirection de thèse : Laurent CRONIER et Arnaud Monvoisin

### **Mots clés**

Connexine43; cancer prostatique; métastases osseuses; migration et dissémination; trafic intracellulaire; activité mitochondriale

### **Résumé**

L'identification des intervenants clés du dialogue malsain mis en place entre la cellule cancéreuse prostatique et son microenvironnement lors des métastases osseuses représentent un enjeu scientifique majeur pouvant aboutir au développement de nouvelles options thérapeutiques. Notre équipe s'intéresse plus particulièrement au rôle d'une protéine constitutive des jonctions communicantes, la connexine 43 agissant conjointement sur les propriétés intrinsèques des cellules cancéreuses et sur leur dialogue avec le microenvironnement osseux. Le présent projet a pour objectif de compléter l'étude sur la dissémination métastatique notamment en se focalisant sur une isoforme courte (GJA1-20k), impliquée dans le trafic intracellulaire de Cx43 et l'activité mitochondriale.

### **Contexte et problématique**

Le cancer prostatique se complique très fréquemment par la formation de métastases osseuses lors de ses stades tardifs. L'os constitue donc un site métastatique privilégié du fait notamment du dialogue malsain mis en place entre la cellule cancéreuse et son microenvironnement. L'identification des intervenants clés de cette communication représentent un enjeu scientifique majeur pouvant aboutir au développement de nouvelles options thérapeutiques qui ne seraient plus seulement palliatives. Nos travaux précédents ont démontré l'implication d'une protéine constitutive des jonctions communicantes, la connexine 43 agissant à la fois sur les propriétés intrinsèques des cellules cancéreuses et sur leur dialogue avec leur microenvironnement.

### **Description du sujet**

Nos résultats récents s'appuyant sur des modèles cellulaires présentant des défauts d'exportation à la membrane ou exprimant des formes tronquées de Cx43 démontrent que, dans le contexte osseux, l'impact de la Cx43 sur l'agressivité des cellules cancéreuses prostatiques est conditionné par sa présence à la membrane plasmique et dépend uniquement de sa partie C-ter pouvant interagir avec des protéines impliquées notamment dans la dynamique cellulaire (Boucher et al., 2020). Enfin, nous avons également révélé qu'une forme courte de cette connexine 43 (GJA1-20k), impliquée dans le trafic intracellulaire de la forme longue (GJA1-43k) dans d'autres modèles, voit son expression augmentée par le conditionnement osseux.

## Méthodologie et mise en œuvre

Le projet de thèse aura pour objectif :

- de déterminer précisément les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation de la dynamique cellulaire par l'extrémité carboxyle de Cx43 et notamment sa potentielle activité d'interactome à l'aide de différents modèles cellulaires (LNCaP, PC-3 et C4-2b).
- d'étudier le rôle de la forme courte GJA1-20k dans l'exportation de la Cx43 à la membrane et la sensibilité au microenvironnement osseux ainsi que dans l'activité mitochondriale en condition de stress oxydatif.
- d'évaluer in vivo les capacités métastatiques et disséminantes des différents clones de cellules tumorales prostatiques générées.

## Profil recherché

Le/La candidat.e idéal.e devra posséder de solides compétences dans les domaines suivants:

- culture cellulaire (lignées tumorales et cultures primaires) et imagerie (IF, sondes fluorescentes)
- Biologie moléculaire et biochimie (transfections, RT-qPCR, WB, IP)
- Analyse du phénotype tumoral (anoikis, migration, invasion, apoptose)
- Habilitation ou notions d'expérimentation animale
- Travail en équipe, sens de l'organisation, rigueur, capacité à communiquer et rédiger, bonne maîtrise de l'anglais

## Principaux articles de l'équipe sur la thématique

- Boucher J, Balandre AC, Debant M, Vix J, Harnois T, Bourmeyster N, Péraudeau E, Chépiéd A, Clarhaut J, Debais F, Monvoisin A, Cronier L. (2020). Cx43 Present at the Leading Edge Membrane Governs Promigratory Effects of Osteoblast-Conditioned Medium on Human Prostate Cancer Cells in the Context of Bone Metastasis. *Cancers*. 12(10):3013. doi: 10.3390/cancers12103013.
- Boucher J, Simonneau C, Denet G, Clarhaut J, Balandre AC, Mesnil M, Cronier L, Monvoisin A. (2018) Pannexin-1 in Human Lymphatic Endothelial Cells Regulates Lymphangiogenesis. *Int J Mol Sci*. 19: E1558. doi: 10.3390/ijms19061558.
- Mesnil M, Aasen T, Boucher J, Chépiéd A, Cronier L, Defamie N, Kameritsch P, Laird DW, Lampe PD, Lathia JD, Leithe E, Mehta PP, Monvoisin A, Pogoda K, Sin WC, Taberner A, Yamasaki H, Yeh ES, Dagli MLZ, Naus CC (2017). An update on minding the gap in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2736: 30219-30225.
- Boucher J, Monvoisin A, Vix J, Mesnil M, Thuringer D, Debais F and Cronier L (2017). Connexins, important players in the dissemination of prostate cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2736: 30229-38.

## Contacts pour plus d'informations et pour candidater

[laurent.cronier@univ-poitiers.fr](mailto:laurent.cronier@univ-poitiers.fr) et [arnaud.monvoisin@univ-poitiers.fr](mailto:arnaud.monvoisin@univ-poitiers.fr)

## Lien vers le site de l'école doctorale

<https://www.u-ldevinci.fr/sbs/>

**Date limite de candidature le 09/05/2022 inclus**