

## Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

Stage proposé par

**Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :** INSERM U1132 BIOSCAR, Centre Viggo Petersen, Hôpital Lariboisière, 75010 Paris

**Téléphone :** 01 49 95 63 58

**Mail :** nathalie.androcles@inserm.fr

**Site internet :** <https://www.u1132.inserm.fr/>

**Directeur du Laboratoire ou de l'Unité :** Pr. Martine Cohen-Solal

**Intitulé de l'équipe d'accueil : Biologie de l'os et du cartilage**

**Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Pr. Martine Cohen-Solal**

**Résumé du thème de recherche de l'équipe** (une dizaine de lignes maximum)

L'unité de recherche INSERM U1132 étudie différentes pathologies ostéoarticulaires réparties en 4 axes de recherche : un axe centré sur la biologie de l'os et sur l'ostéoporose, un axe centré sur les maladies microcristallines, un axe centré sur l'arthrose et un axe centré sur le cancer. Les recherches sur le cancer portent sur l'étude de l'ostéosarcome et l'étude de l'influence des os sur la progression du cancer du sein.

**Titre du projet de stage :** The systemic control of breast cancer by the skeleton

**Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage: Dr. Sylvain PROVOT**

**Projet de stage :** (une vingtaine de lignes maximum)

Clinical data demonstrate that increased bone mass is associated with increased risk of developing aggressive breast cancers. We used multiple genetic mouse models and discovered that osteoblasts (the bone-making cells) promote the growth and the metastatic dissemination of primary mammary tumors. Our data show that increased osteoblast numbers and/or activity lead to distant tumorigenic effects on breast cancer cells, both *in vivo* and *in vitro*. We found that these systemic effects are mediated at least in part by tumorigenic factors secreted by osteoblast lineage cells that circulate through blood. Using multiplex analyses, we identified several osteoblast-derived factors involved in bone homeostasis that could promote breast cancer progression. We found that some of these osteoblast-derived factors can either directly stimulate cancer cell proliferation and metastasis, or indirectly modulate the anti-tumoral immune response in a systemic fashion. The general goal of this M2 project is to explore how a specific factor secreted by the osteoblasts influence breast cancer progression. Our data indicate that when this factor is expressed at a physiological level, bone and immune homeostasis are ensured. Conversely, suppression of the expression of this factor in osteoblasts leads to increased bone mass, defective B cell response, and to an immunosuppressive environment associated with systemic increased tumor growth. The specific aim of the project is to further characterize and to rescue the defective anti-tumoral immune response associated with alterations of the osteoblast function and increased systemic tumor growth. This project is particularly important since it could identify new therapeutic targets to prevent early breast cancer dissemination.

**Techniques mises en œuvre par le stagiaire :**

The main techniques involved in this project are: mouse genetics (breeding, genotyping, etc.); intracardiac and orthotopic injections of breast cancer cells in mice; bioluminescent imaging; histology

## Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

(tissue processing, sectioning, H&E staining); tissue culture; flow cytometry; RNAseq and RT-qPCRs. This work should shed a new light on the role of the skeleton in immuno-oncology.

### Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :

- Devignes C.S., Aslan Y., Brenot A., Devillers A., Schepers K., Fabre S., Chou J., Casbon A.J., Werb Z, and **PROVOT S.** HIF signaling in osteoblast-lineage cells promotes systemic breast cancer growth and metastasis in mice. *PNAS*, 2018; 115(5): E992-E1001.
- Devignes C.S., Aslan Y., and **PROVOT S.** Signaling pathways underlying bone metastasis: hypoxia signaling in bone metastasis and beyond. *Current Molecular Biology Reports*, published online 24 March 2018; June 2018, Volume 4, [Issue 2](#), pp 69–79; <https://doi.org/10.1007/s40610-018-0090-1>
- Devignes C.S., Aslan Y., and **PROVOT S.** The systemic control of cancers by the osteoblasts. *Oncoscience*. 2018. Jun 28;5(5-6):167-168. doi: 10.18632/oncoscience.437.
- Andrique A., Morardet L., Merle C., Chibon F., **PROVOT S.**, Haÿ E., Ea K., Cohen-Solal M., Modrowski D. Calpain-6 controls the fate of sarcoma stem cells by promoting autophagy and preventing senescence. *JCI Insight*. 2018 Sep 6;3(17). pii: 121225. doi: 10.1172/jci.insight.121225.
- Couasnay G., Bon N., Devignes C.S., Sourice S, Bianchi A., Véziers J., Weiss P, **PROVOT S.**, Guicheux J., Beck-Cormier S., Beck L. PiT1/Slc20a1 is required for endoplasmic reticulum homeostasis, chondrocyte survival, and skeletal development. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019. FEB;34(2):387. doi: 10.1002/jbmr.3609.
- Niazi H., Zoghdani N., Couty L., Leuci A., Nitzsche A., Allende M.L., Mariko B, Ishaq R., Aslan Y., Becker P.H., Gazit S. L., Schmitt A., Poirault-Chassac S., Decouture B., Baudrie V., De Candia E., Kono M., Benarab A., Gaussem P., Tharaux P.L., Chun J., **PROVOT S.**, Debili N., Therond P., Proia R.L., Bachelot-Loza C., and Camerer E. Murine thrombopoiesis is not facilitated by blood S1P sensing, but suppressed by S1P signaling in the hematopoietic niche. *Blood Advances*. 2019., Jun 11;3(11):1702-1713.
- Hadadi E, Taylor W, Li XM, Aslan Y, Villote M, Rivière J, Duvallet G, Auriou C, Dulong S, Raymond-Letron I, **PROVOT S**, Bennaceur-Griscelli A, Acloque H. Chronic circadian disruption modulates breast cancer stemness and immune microenvironment to drive metastasis in mice. *Nat Commun*. 2020 Jun 24;11(1):3193.
- Cherifi C, Latourte A, Vettorazzi S, Tuckermann J, **PROVOT S**, Ea HK, Ledoux A, Casas J, Cuvillier O, Rchette P, Ostertag A, Hay E, Cohen-Solal M. Inhibition of sphingosine 1-phosphate protects mice against chondrocyte catabolism and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep;29(9):1335-1345. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.001. Epub 2021 Jun 16.
- Anginot A., Nguyen J., Abou-Nader, Rondeau, Bonaud, Boutin, Lemos, Bisio, Koenen, Sakr, Marty, Coudert, **PROVOT S.**, Dulphy, Aurrand-Lions, Mancini, Lazennec, McDermott, Guidez, Blin-Wakkach, Murphy, Cohen-Solal, Espéli, Rouleau, and Balabanian K. WHIM Syndrome-linked *CXCR4* mutations drive osteoporosis. *Nat Communication*. 2023 Apr 12;14(1):2058. doi: 10.1038/s41467-023-37791-4

### Autres informations:

**Etudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil.** Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de thèse, l'année du début de la thèse et l'Ecole Doctorale de rattachement

- Mel Gavens (doctorant) : Sylvain Provot, 2023, Hématologie-Oncogénèse-Biothérapies (ED561)
- Yasmine Sedjai (doctorante) : Hang-Korng Ea, 2023, Hématologie-Oncogénèse-Biothérapies (ED561)
- Charles Leroy (doctorant) : Hang-Korng Ea, 2022, Hématologie-Oncogénèse-Biothérapies (ED561)
- Clément Nacheff (doctorant) : Thomas Funck-Brentano, 2022, Hématologie-Oncogénèse-Biothérapies (ED561)
- Badre Rabhi (doctorant) : Amélie Coudert, 2021, Hématologie-Oncogénèse-Biothérapies (ED561)
- Nghia Phan Chinh (doctorant) : Hang-Korng Ea, 2021, Hématologie-Oncogénèse-Biothérapies (ED561)
- Subhalaxmi Moitra (M2R)
- Alexandra HEJNUSOVA (M2R)
- Lyna GHEDIRI (M2R)
- Malorie COSSEZ GUIGNE (M2R)

## **Master 2 Reproduction et Développement** **Stage de recherche 2024-2025**

- Vishnou Baskara (M2R)
- Alix Charton (M2R)
- Anne Jean-François (M2R)
- Malorie Cossez (M2R)

**Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années.** Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de l'étudiant, l'année du début de la thèse et de fin de la thèse, l'Ecole Doctorale de rattachement et le devenir de l'étudiant.

Doctorant du responsable de stage uniquement (sylvain Provot)

- Claire-Sophie Devignes (2012-2017)
- Yetki Aslan (2015-2020)
- Lea Hanna Doumit Sakr (2019-2023)

**Cette proposition de stage s'adresse-t-elle spécifiquement à un étudiant scientifique, médecin ou vétérinaire ou bien est-il ouvert à tous les profils ?**

Proposition de stage ouverte à tous les profils

**Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?**

Oui