

Dossier de candidature

**BOURSES SEMESTRIELLES DE RECHERCHE DE LA SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE**

**Date d'envoi :** 15/09/2018

**Appel d'Offre :** Bourses semestrielles de recherche de la SFD

**Titre du programme de recherche :** Étude de l'impact de l'inactivation de kindlin-3 dans la progression des mélanomes

**Nom responsable du projet :** MOURAH

**Prénom responsable du projet :** SAMIA

**Unité / service de rattachement :** INSERM UMR-S976

**Mail du demandeur :** samia.mourah@aphp.fr

**Membre de la SFD :** Oui

**Parrain membre de la SFD :** LEBBE CELESTE

**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 :** Inhibition de l'angiogenèse/lymphangiogenèse médiées par EMMPRIN dans le mélanome : vers une nouvelle stratégie thérapeutique ciblée

**Année :** 2014

## Résumé structuré pour publication

### Résumé :

**Introduction.** Notre équipe a démontré le rôle suppresseur de tumeur de kindlin-3, molécule principalement connue comme un activateur des intégrines dans le système hématopoïétique. Nous avons montré que la perte d'expression de kindlin-3 confère aux cellules tumorales un phénotype métastatique. Cette perte d'expression dans différents types de cancers (sein, rein, poumon et mélanome) est due notamment à une hyperméthylation du promoteur et à des délétions du gène. Des mutations exoniques ont récemment été identifiées par notre équipe dans les lésions de mélanome. Deux d'entre elles entraînent des modifications dans la polarité et la stabilité de la protéine avec des conséquences sur sa fonction activatrice de l'intégrine  $\alpha 3$  et une altération des processus d'adhésion et d'invasion cellulaire. **Objectif.** Le but du projet est d'étudier l'impact de ces mutations dans l'inactivation de kindlin-3 et leurs conséquences dans la progression des mélanomes.

**Méthodes.** Dans un premier temps nous étudierons, *in silico*, les effets des mutations identifiées dans le gène kindlin-3, sur la structure de cette protéine. Leurs conséquences fonctionnelles sur l'activité et la fonction de kindlin-3 seront ensuite analysées *in vitro* après transfection transitoire dans les cellules tumorales de mélanome. Les caractéristiques d'adhésion, de migration et d'invasion des cellules tumorales seront examinées. L'impact des mutations les plus pertinentes sera évalué sur l'invasion métastatique *in vivo* chez la souris dans des modèles de mélanome transfectés par les formes mutées de kindlin-3. L'analyse transcriptomique des facteurs impliqués dans les voies de signalisation de l'adhésion et de l'invasion nous orienteront vers le(s) mécanisme(s) d'action de kindlin-3 inactivée par ces mutants. **Conclusions et perspectives.** Les résultats de ce travail permettront de mieux comprendre le rôle de kindlin-3 dans la progression tumorale, renforçant le postulat qu'elle constitue une cible pharmacologique prometteuse dans les cancers, avec pour but ultime le développement d'agonistes de kindlin-3 qui constitueraient une stratégie thérapeutique anti-tumorale innovante.