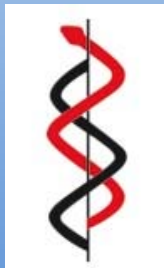


Tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancreas sous l'angle de la recherche

**Patrick Jacquemin
Club Français du Pancréas
Paris, septembre 2022**



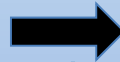
de Duve Institute

 **UCLouvain**

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de formation des TIPMP, des modèles de souris génétiquement modifiées ont été générés.

Connaissance des mutations
présentes dans les TIPMP
chez l'humain



Développement de modèles de souris
présentant ces mutations



Compréhension des
mécanismes moléculaires et
cellulaires sous-jacents



Analyse du phénotype
de ces souris

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Le développement de modèles de souris génétiquement modifiées

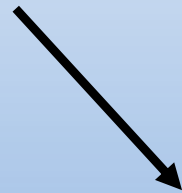
**Inactivation
d'un gène**

**Insertion
d'une mutation**

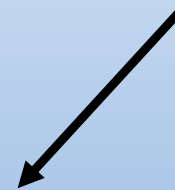
TIPMP : l'apport des modèles animaux

Le développement de modèles de souris génétiquement modifiées

Inactivation
d'un gène



Insertion
d'une mutation



Utilisation de la
recombinaison Cre

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Le développement de modèles de souris génétiquement modifiées

Utilisation de la
recombinase Cre



▶ = séquence loxP

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Le développement de modèles de souris génétiquement modifiées

Utilisation de la
recombinase Cre



▶ = séquence loxP

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Le développement de modèles de souris génétiquement modifiées

Utilisation de la
recombinase Cre:
deux versions de Cre

Cre: constitutivement active

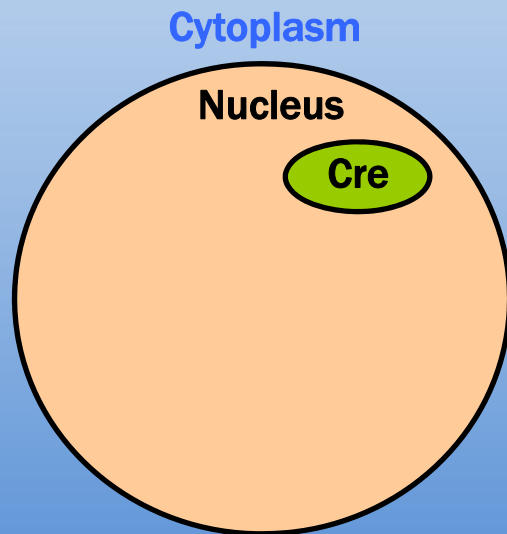
Cre^{ER}: conditionnellement active

TIPMP : l'apport des modèles animaux

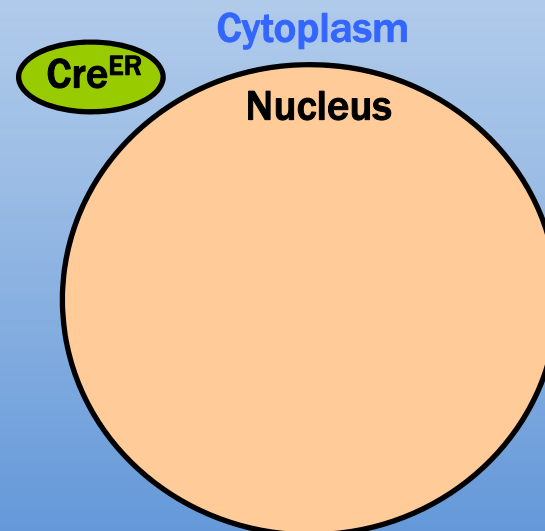
Le développement de modèles de souris génétiquement modifiées

Utilisation de la
recombinase Cre:
deux versions de Cre

Cre: constitutivement active



Cre^{ER}: conditionnellement active



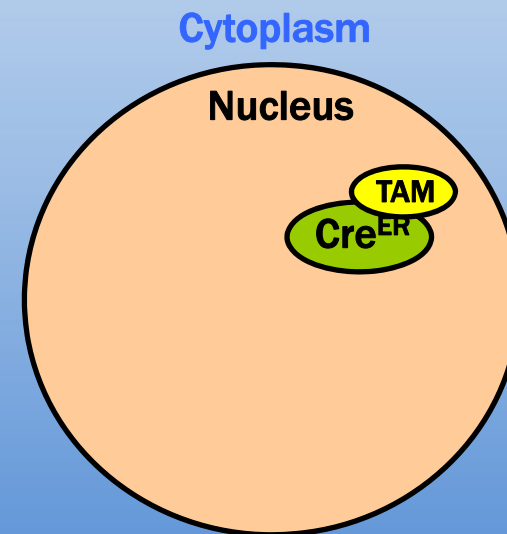
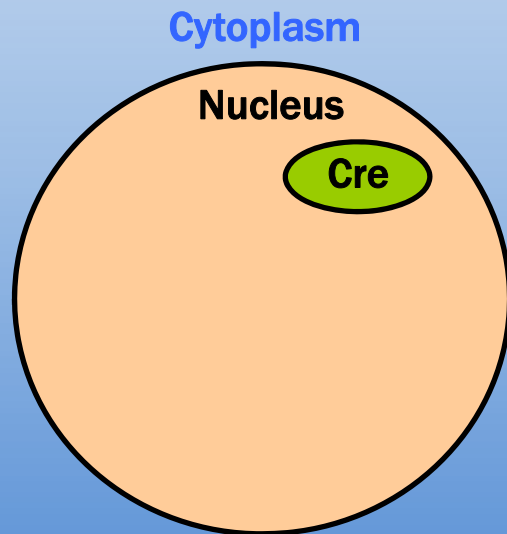
TIPMP : l'apport des modèles animaux

Le développement de modèles de souris génétiquement modifiées

Utilisation de la
recombinase Cre:
deux versions de Cre

Cre: constitutivement active

Cre^{ER}: conditionnellement active

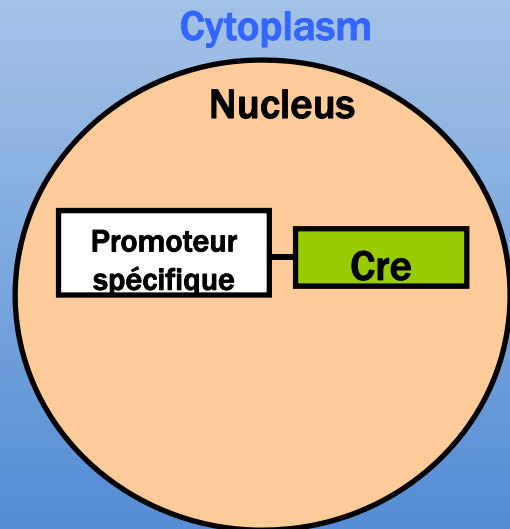


TIPMP : l'apport des modèles animaux

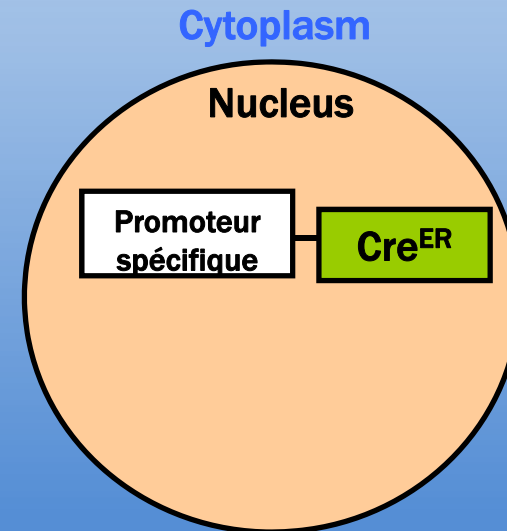
Le développement de modèles de souris génétiquement modifiées

Utilisation de la
recombinase Cre:
contrôle de son expression

Cre: constitutivement active
Restriction de son expression
spécifiquement à certains
types cellulaires



Cre^{ER}: conditionnellement active
Restriction temporelle de son expression
spécifiquement à certains
types cellulaires



TIPMP : l'apport des modèles animaux

Le développement de modèles de souris génétiquement modifiées

Utilisation de la
recombinase Cre:
contrôle de son expression

Les promoteurs fréquemment utilisés dans le pancréas :

- Pdx1 : facteur de transcription, exprimé dans les précurseurs pancréatiques au cours de l'embryogenèse
- Ptf1a : facteur de transcription, actif dès l'embryogenèse dans les précurseurs pancréatiques, plus tard dans les cellules acinaires
- Sox9 : facteur de transcription, actif dès l'embryogenèse dans les précurseurs pancréatiques, plus tard dans les cellules canalaire
- HNF1 β : facteur de transcription, actif dès l'embryogenèse dans les précurseurs pancréatiques, plus tard dans les cellules canalaire

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et GNAS

GNAS : sous-unité de la protéine G, active les adényl cyclases et PKA

TIPMP : l'apport des modèles animaux

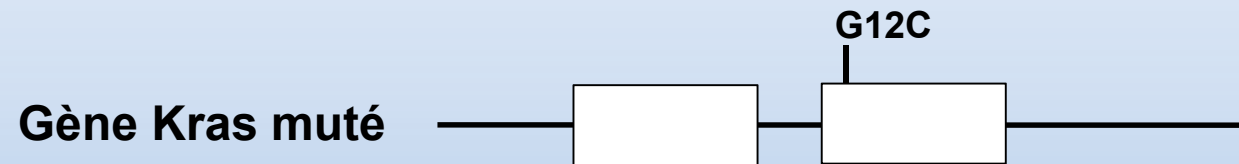
Rôle des mutations de KRAS et GNAS

Utilisation de la cassette LoxP-STOP-LoxP (LSL)

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et GNAS

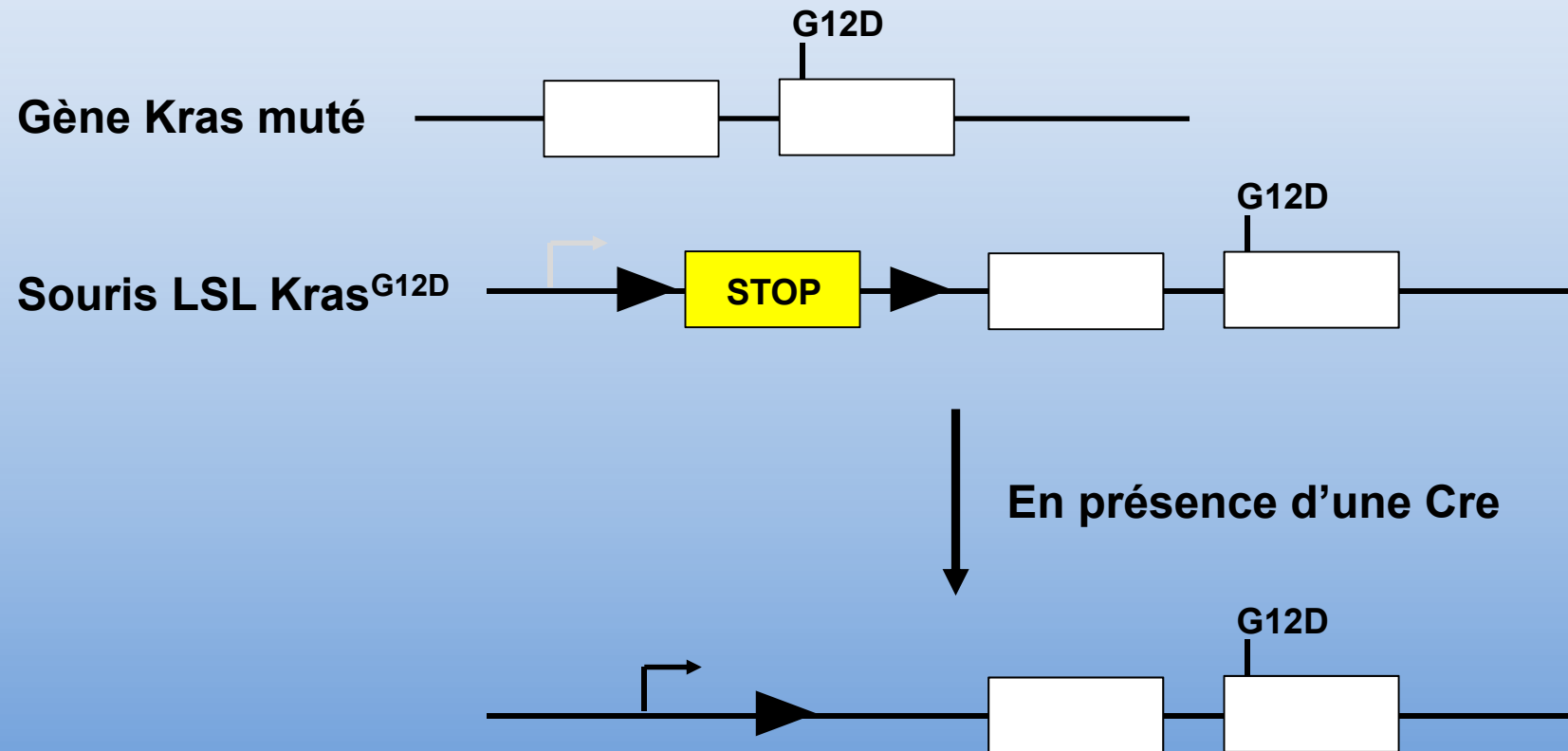
Utilisation de la cassette LoxP-STOP-LoxP (LSL)



TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et GNAS

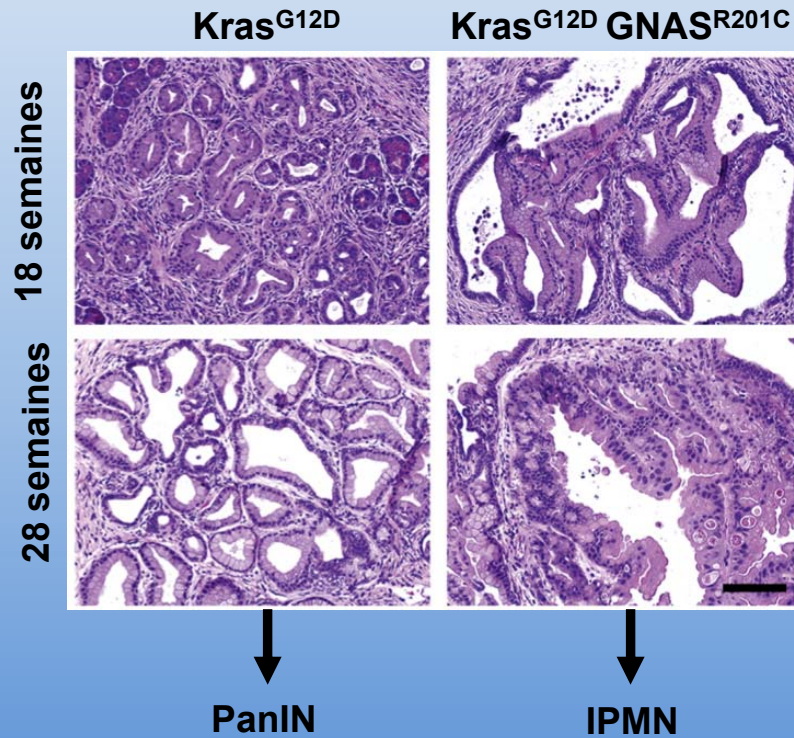
Utilisation de la cassette LoxP-STOP-LoxP (LSL)



TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et GNAS

Ptf1a-Cre LSL-Kras^{G12D} LSL-GNAS^{R201C}
(Ideno, Gastroenterology 2018)



- IPMN de type pancréato-biliaire
- Activation de la voie Hippo

TIPMP : l'apport des modèles animaux

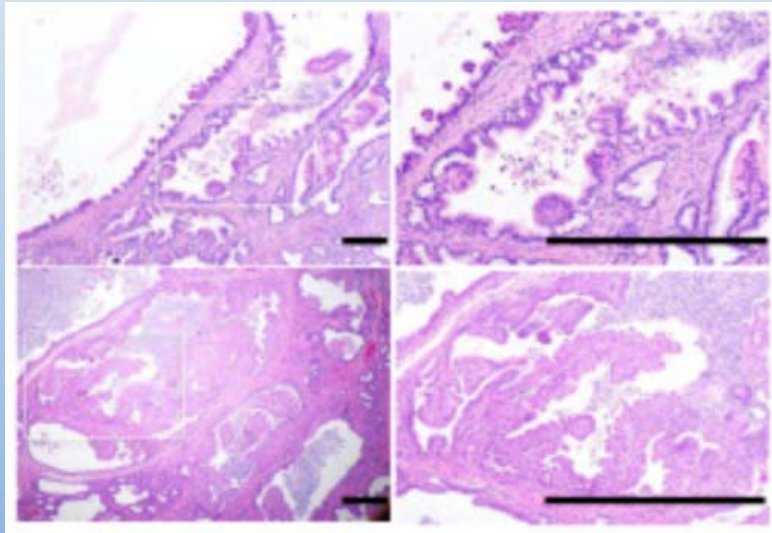
Rôle des mutations de KRAS et RNF43

RNF43 : ubiquitine ligase E3, inhibiteur de la voie Wnt/ β -caténine

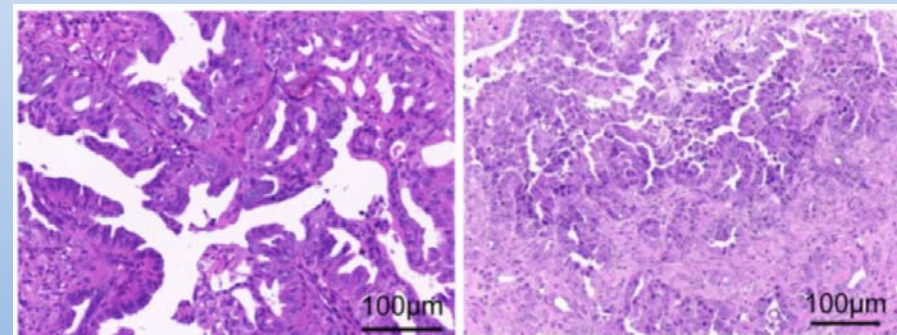
TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et RNF43

Ptf1a-Cre LSL-Kras^{G12D} RNF43^{ff}
(Hosein, Gastroenterology 2022)



Pdx1-Cre LSL-Kras^{G12D} RNF43^{ff}
(Zhou, Animal Model Exp Med 2022)



16 jours

6 mois

- IPMN
- Activation de la voie Wnt/ β -caténine

TIPMP : l'apport des modèles animaux

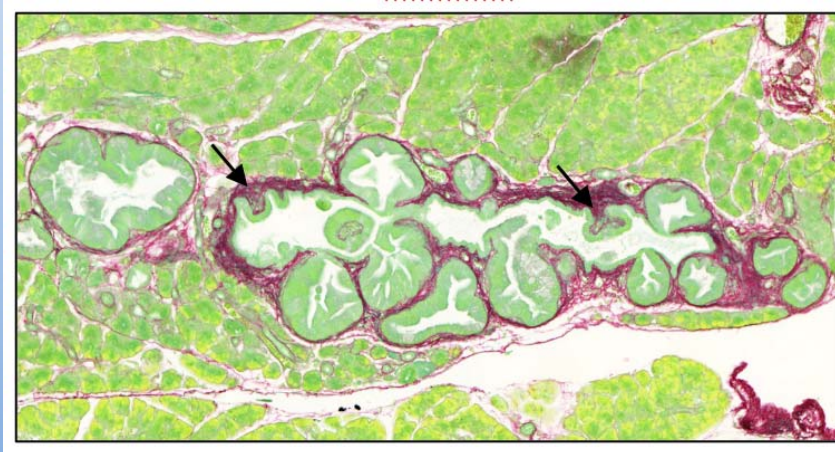
Rôle des mutations de KRAS et LKB1

LKB1 : protéine kinase, mutée dans le syndrome de Peutz-Jeghers. Présente un risque élevé de développer un cancer du pancréas.

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et LKB1

Sox9-Cre^{ER} LSL-Kras^{G12D} LKB1^{ff}
(Collet, Gut 2020)

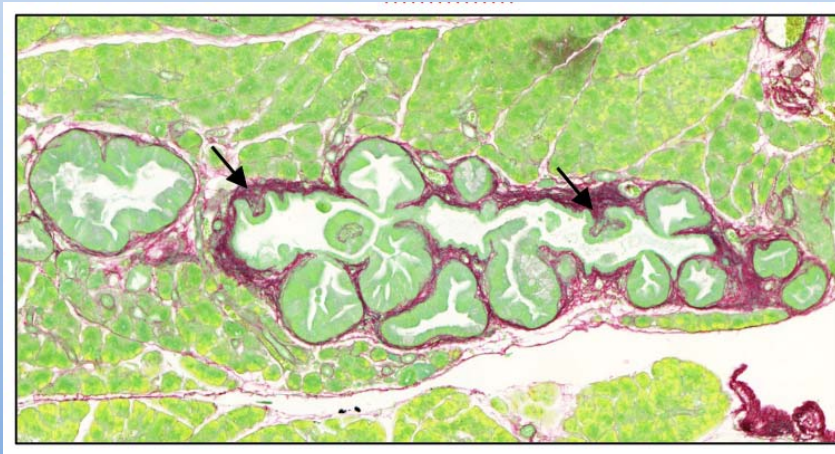


4 semaines

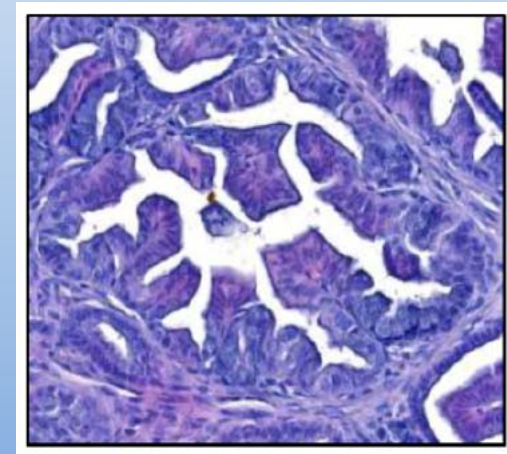
TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et LKB1

Sox9-Cre^{ER} LSL-Kras^{G12D} LKB1^{ff}
(Collet, Gut 2020)



4 semaines



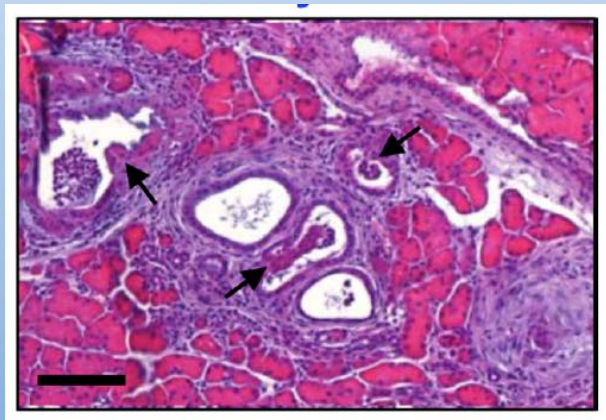
10 semaines

- IPMN de type gastrique
- Uniquement dans les canaux de grande taille
- Activation de la voie Wnt/ β -caténine

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et LKB1

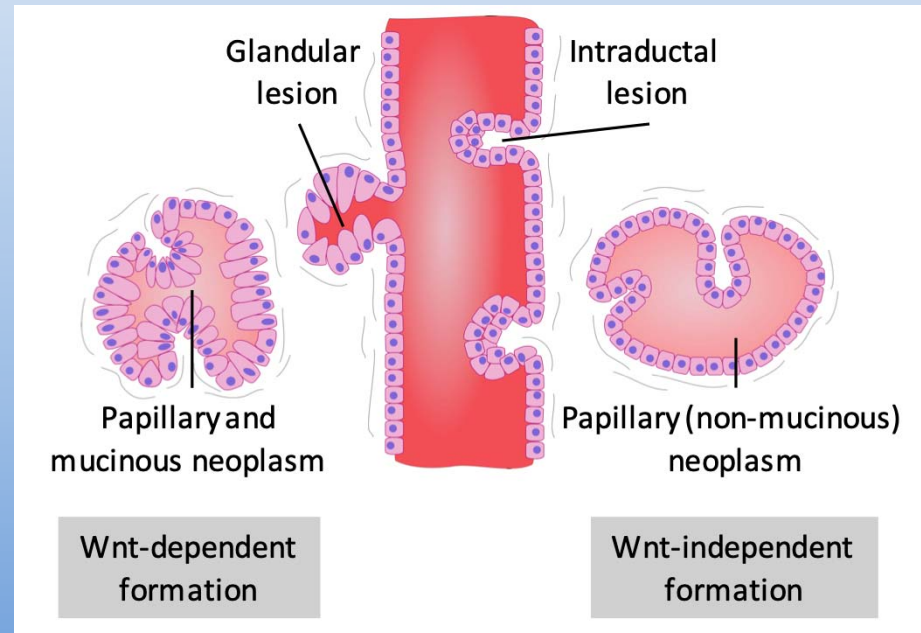
Sox9-Cre^{ER} LSL-Kras^{G12D} LKB1^{ff} β -caténine^{ff}
(Collet, Gut 2020)



TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et LKB1

Sox9-Cre^{ER} LSL-Kras^{G12D} LKB1^{f/f}
(Collet, Gut 2020)



TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et du complexe SWI/SNF

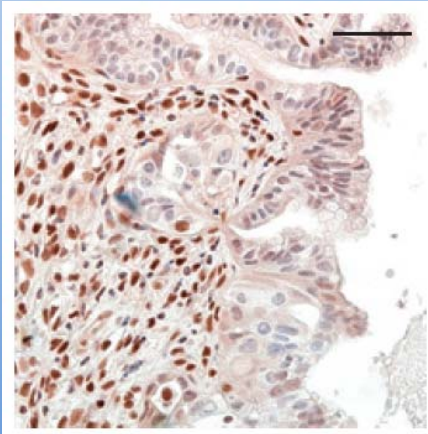
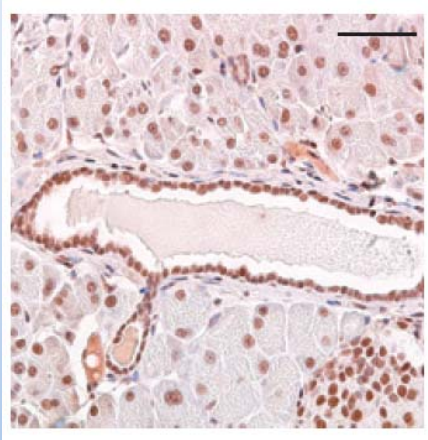
SWI/SNF : complexe protéique fonctionnant comme un régulateur épigénétique capable de remodeler la chromatine. Brg1 est une des sous-unités de ce complexe.

Une inactivation de Brg1 a été réalisée dans les cellules canalaire ou dans les cellules acinaires (von Figure, Nature Cell Biol 2014).

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et du complexe SWI/SNF

HNF1 β -CreER **HNF1 β -CreER**
LSL-Kras^{G12D} Brg1^{ff} **LSL-Kras^{G12D} Brg1^{+/+}**

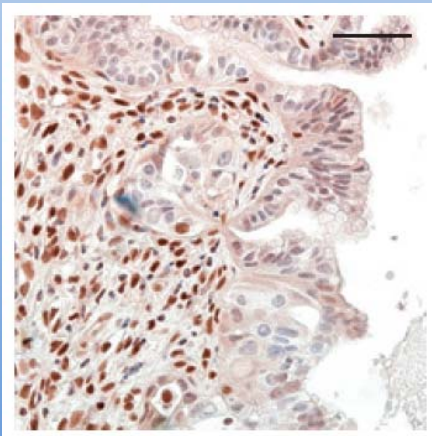


**Une perte de Brg1 dans les
cellules canalaire promeut
le développement d'IPMN**

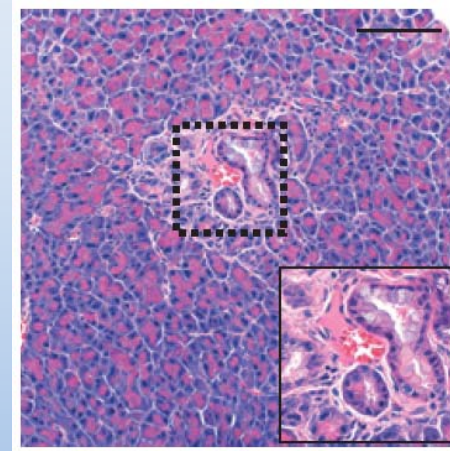
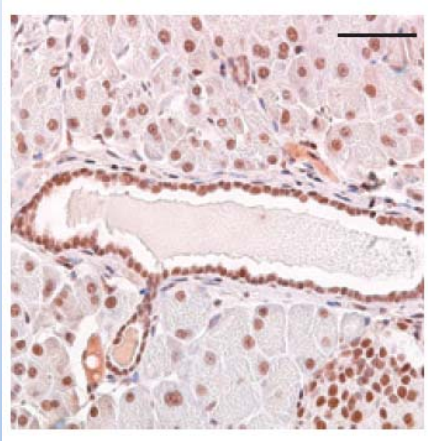
TIPMP : l'apport des modèles animaux

Rôle des mutations de KRAS et du complexe SWI/SNF

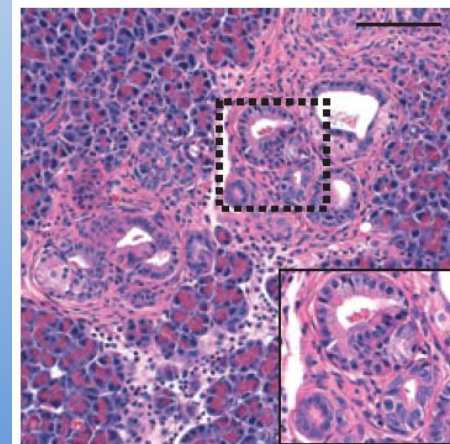
HNF1 β -CreER **HNF1 β -CreER**
LSL-Kras^{G12D} Brg1^{ff} **LSL-Kras^{G12D} Brg1^{+/+}**



Une perte de Brg1 dans les cellules canalaire promeut le développement d'IPMN



Ptf1a-CreER **Ptf1a-CreER**
LSL-Kras^{G12D} Brg1^{+/+} **LSL-Kras^{G12D} Brg1^{ff}**



Une perte de Brg1 dans les cellules acinaire restreint le développement des PanIN

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Qu'ont apporté les modèles animaux dans l'étude des IPMN ?

- Confirmés le rôle de gènes fréquemment mutés dans la génération des IPMN**
- Démontrés l'origine canalaire des IPMN**
- Révélés une hétérogénéité parmi les cellules canalaire**
- Identifiés le rôle de voies de signalisation dans leur formation**

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Qu'ont apporté les modèles animaux dans l'étude des IPMN ?

- **Confirmés le rôle de gènes fréquemment mutés dans la génération des IPMN**
- **Démontrés l'origine canalaire des IPMN**
- **Révélés une hétérogénéité parmi les cellules canalaire**
- **Identifiés le rôle de voies de signalisation dans leur formation**

Quelles sont les limitations de ces modèles ?

- **Les modèles murins développent des IPMN de type gastrique ou pancréato-biliaire alors que chez l'humain, le type intestinal est prévalent**

TIPMP : l'apport des modèles animaux

Qu'ont apporté les modèles animaux dans l'étude des IPMN ?

- Confirmés le rôle de gènes fréquemment mutés dans la génération des IPMN**
- Démontrés l'origine canalaire des IPMN**
- Révélés une hétérogénéité parmi les cellules canalaire**
- Identifiés le rôle de voies de signalisation dans leur formation**

Que peuvent apporter les modèles animaux dans le futur ?

- Une compréhension de la pathogenèse des différents sous-types d'IPMN**
- Une utilisation comme modèles pré-cliniques servant à tester des thérapies**

Acknowledgments

LPAD, de Duve Institute:

Younes Achouri

Angeline Fages

Marine Fellmann

Malak Haidar

Maxime Libert

Leyre Lopez

Marie-Albane Minati

Memoona Rajput

Margaux Wulleman

Ilianna Zoi

Frederic Lemaigre

