Résumé pour le parcours Sciences for Human Health du Master IDIL

**Impact des vésicules extracellulaires tumorales sur le métabolisme énergétique au cours de la cachexie associée au cancer colorectal**

Contact : catherine.teyssier@inserm.fr

Lieu du stage : Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194, www.ircm.fr

**Résumé**

Le cancer colorectal (CCR) est la deuxième cause de décès par cancer dans les pays développés. Jusqu'à 60 % des patients atteints de CCR souffrent de cachexie. La cachexie est un syndrome caractérisé par une perte de poids et de masse musculaire, avec ou sans perte de graisse corporelle, ce qui augmente le taux de mortalité lié au cancer colorectal. Les mécanismes responsables du développement de la cachexie associée au CCR restent mal compris. Une meilleure compréhension de la communication entre les tissus métaboliques et la tumeur est un besoin clair et non satisfait en oncologie. Les vésicules extracellulaires (VE) sont des particules circulantes naturellement produites par les cellules, qui permettent le transfert de matériel biologique (ADN, ARN, protéines, lipides, etc.) entre les cellules tumorales et les cellules normales. Les VE produites par les cellules cancéreuses colorectales inhibent le métabolisme de myoblastes receveurs *in vitro* et induisent une fonte musculaire *in vivo*. Le corégulateur transcriptionnel RIP140 est un régulateur majeur de la tumorigenèse colorectale et du métabolisme normal et tumoral. Il est intéressant de noter que les tissus adipeux et musculaires affectés par la cachexie sont des tissus cibles de RIP140, et nous avons trouvé de l'ARNm de RIP140 dans des cellules de CCR. Notre hypothèse est que RIP140 excrété par les VE des tumeurs colorectales influencerait l'activité des tissus métaboliques distants et jouerait un rôle protecteur contre le développement de la cachexie associée au cancer colorectal. Ce projet de recherche de Master vise à détecter RIP140 dans les VE produites par les cellules de CCR et à étudier son impact biologique sur le métabolisme cellulaire, en particulier le métabolisme musculaire.

**Travail de l'étudiant**

L'étudiant(e) de Master réalisera une approche ciblée et intégrée afin de détecter la présence de la protéine RIP140 dans les VE sécrétées par les cellules cancéreuses colorectales. Il ou elle utilisera les modèles cellulaires disponibles dans l'équipe dans lesquels l'expression de RIP140 est modulée pour suivre le transfert de RIP140 exosomal dans les cellules receveuses. Enfin, l'impact de RIP140 exosomal sur le métabolisme des cellules receveuses sera évalué par l'analyse Seahorse.

**Compétences acquises :**

1. Biologie cellulaire de base

2. Purification de vésicules extracellulaires de cellules cancéreuses par centrifugation différentielle

3. Analyse du métabolisme par Seahorse

4. Immuno-marquage des VE, analyse par cytométrie en flux et par traqueur de particules Zetaview

**Compétences requises et compétences non techniques**

1. Anglais scientifique, des connaissances en biologie du cancer seront appréciées.

2. Autonomie, curiosité scientifique, rigueur

3. Bon relationnel, capacité à rendre compte

**English version :**

**Impact of tumoral extracellular vesicles on energy metabolism during colorectal cancer-associated cachexia**

Contact : catherine.teyssier@inserm.fr

Internship locations: Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194, [*www.ircm.fr*](http://www.ircm.fr)

**Summary**

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer death in developed countries. Up to 60% of CRC patients suffer from cachexia. Cachexia is a syndrome characterized by loss of weight and muscle mass, with or without loss of body fat, increasing the CRC mortality rate. The mechanisms responsible for the development of cachexia associated with CRC remain poorly understood. A better understanding of the communication between metabolic tissues and the tumor is a clear and unmet need in oncology. Extracellular vesicles (EVs) are circulating particles naturally produced by cells, which enable the transfer of biological material (DNA, RNA, proteins, lipids, etc.) between tumor cells and normal cells. EVs produced by colorectal cancer cells inhibit the metabolism of recipient myoblasts *in vitro* and induce muscle wasting *in vivo*. The transcriptional coregulator RIP140 is a major regulator of colorectal tumorigenesis and normal and tumoral metabolism. Interestingly, both adipose and muscle tissues affected by cachexia are target tissues for RIP140, and we have found RIP140 mRNA in the EVs of CRC cells. Our hypothesis is that RIP140 excreted by EVs from colorectal tumors would influence the activity of distant metabolic tissues and play a protective role against the development of CRC-associated cachexia. This Master's research project aims to detect RIP140 in EVs produced by CRC cells and to study its biological impact on cellular metabolism, in particular muscle metabolism.

**Student work**

The Master student will carry a targeted and integrated approach in order to detect the presence of RIP140 in EVs secreted by colorectal cancer cells at the protein level. He or she will use the cellular models available in the team in which RIP140 expression is modulated to follow the transfer of exosomal RIP140 into recipient cells. Finally, the impact of exosomal RIP140 on recipient cell metabolism will be assessed by Seahorse analysis.

**Skills acquired:**

1.Basic cellular biology

2. Purification of extracellular vesicles from cancer cells by differential centrifugation

3. Metabolism analysis by Seahorse

4. EV immunostaining, flow cytometry and Zetaview particle tracker analysis

**Required skills and soft skills**

1. Scientific English, knowledge of cancer biology will be appreciated

2. Autonomy, scientific curiosity, rigor

3. Good interpersonal skills, ability to report