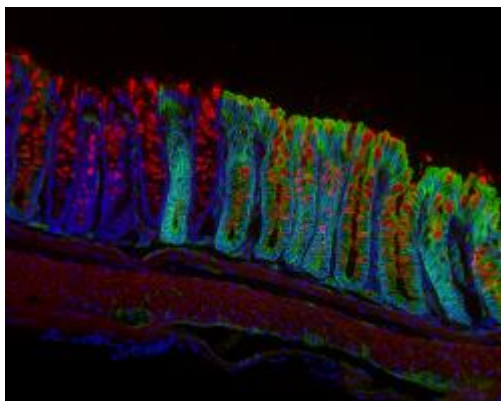




Silvia Fre
Chef d'équipe
silvia.fre@curie.fr
Tél : +33 1 56 24 69 36

La question fondamentale à la base de nos intérêts scientifiques est de comprendre comment les cellules coordonnent leur action pour construire les tissus. Deux tissus particulièrement adaptés pour aborder cette question sont l'intestin et la glande mammaire, où des cellules souches assurent le renouvellement permanent du tissu. Nous étudions les signaux qui contrôlent l'homéostasie des cellules souches, afin de comprendre les mécanismes responsables de la morphogénèse au cours du développement, ainsi que du maintien des cellules souches adultes en conditions normales et pathologiques.

Notre but



La compréhension des hiérarchies cellulaires dérivant de cellules souches tissu spécifiques et des facteurs qui régulent leur comportement aura un impact majeur dans l'exploration des possibilités thérapeutiques du cancer. Etant donné l'implication bien documentée de la voie Notch dans le maintien et la différenciation des cellules souches dans de nombreux organes, l'identification in vivo des lignages Notch fournit un outil essentiel pour découvrir les progéniteurs nécessaires à l'homéostasie et au développement des cancers. Notre groupe cherche à examiner le comportement des cellules souches normales dans

Figure 1 : Section d'un colon de souris montrant des cryptes provenant de cellules souches exprimant Notch en vert et des cellules sécrétoires produisant du mucus en rouge. Les noyaux apparaissent en bleu.

l'intestin murin et la glande mammaire, avec pour but la compréhension de la hiérarchie cellulaire des très hétérogènes populations tumorales. Nous avons choisi de focaliser notre recherche sur ces deux tissus épithéliaux car ils sont très dynamiques et contiennent des cellules souches très actives afin d'assurer, dans le cas de l'épithélium intestinal, un renouvellement cellulaire continu et extrêmement rapide et, dans le cas de la glande mammaire, de garantir un remodelage remarquable du tissu sous stimulation hormonale. Nos études, d'une part utilisent Notch comme un outil pour étudier les cellules souches/progénitrices et d'autre part visent à révéler si les signaux Notch peuvent changer le destin des cellules souches normales et cancéreuses dans nos systèmes modèles, une possibilité avec des implications thérapeutiques importantes, étant donné que les cancers du colon et du sein font parti des tumeurs les plus communes.

Nos questions

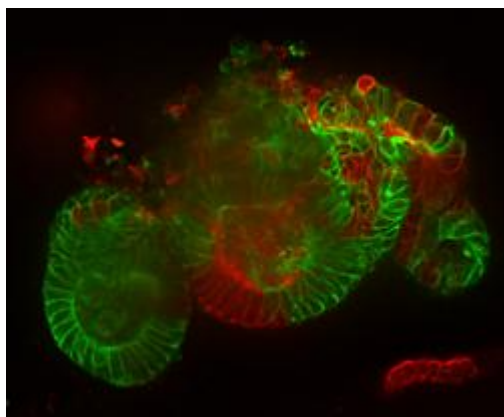


Figure 2 : Exemple d'un "minigut" dérivé d'une crypte cultivée pendant 7 jours après injection de tamoxifène. La double fluorescence illustre le passage du signal Tomato au signal GFP lié à la membrane après recombinaison de la Cre dans les lignages dérivés de Notch1.

1) Pouvons nous utiliser Notch comme marqueur spécifique des cellules souches/progénitrices ainsi que des cellules initiatrices des tumeurs? Pour répondre à cette question, nous allons procéder à une identification systématique et à une caractérisation fonctionnelle des lignages exprimant Notch in vivo dans les cellules normales et tumorales des épithéliums intestinaux et mammaires chez la souris.

2) Comment la division et la migration des cellules souches sont-elles coordonnées dans la crypte intestinale et pendant la tubulogenèse mammaire ? Afin de visualiser par imagerie time-lapse le comportement des cellules souches et leur réponse après une blessure, nous allons utiliser des organoïdes 3D ex vivo (« miniguts » pour l'intestin et « miniglands » pour la glande mammaire) dérivés de cellules normales ou malignes exprimant Notch.

3) Les signaux Notch sont-ils nécessaires à la survie des cellules souches dans les tissus normaux et dans les tumeurs ? Nous voulons mettre en évidence, par des études in vivo d'ablation génétique et de gain de fonction, le rôle fonctionnel de Notch dans le maintien des cellules souches/progénitrices et dans la transformation de l'épithélium intestinal et mammaire.

4) Est-ce que les signaux de la niche peuvent influencer l'établissement d'un pool de cellules souches durant le développement intestinal? Notre groupe examine comment le mésenchyme peut agir sur les cellules souches intestinales exprimant Notch à la fois de façon temporelle durant le développement intestinal et de façon spatiale, lors de l'établissement des différences régionales le long de l'axe antéro-postérieur.

Nos outils : de nouvelles souris transgéniques « knock-in »

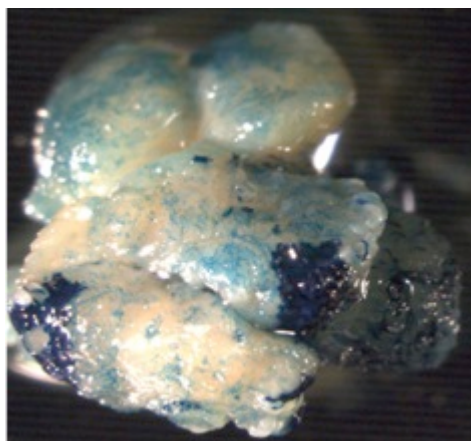


Figure 3: Image whole-mount d'une tumeur intestinale dérivée d'une souris N1-CreERT2/lacZ/Apc, 7 mois après injection de tamoxifène, illustrant que seulement une partie des cellules tumorales dérive des cellules exprimant Notch1 (marquées en bleu).

Nous avons récemment généré et caractérisé une nouvelle collection de souris transgéniques uniques qui nous donnent maintenant l'opportunité sans précédent d'étudier l'expression et la fonction de Notch in vivo. Plus spécifiquement, ces souris permettent l'expression conditionnelle d'un transgène donné dans les cellules où le promoteur des quatre paralogues du récepteur Notch est actif de façon endogène. De plus, nous avons aussi développé des souris reportrices qui nous permettent de visualiser les cellules où la voie Notch est activée et des animaux transgéniques permettant une activation conditionnelle des quatre paralogues de Notch. Ces trois groupes de souris sont un outil exceptionnel qui nous permet d'explorer la relation entre l'activité liée à Notch et les cellules souches normales et cancéreuses in vivo.

Publications clés

Année de publication : 2019

Bethan Lloyd-Lewis, Philippos Mourikis, Silvia Fre (2019 Jul 20)

Notch signalling: sensor and instructor of the microenvironment to coordinate cell fate and organ morphogenesis.

Current opinion in cell biology : 16-23 : [DOI :](#)

[S0955-0674\(18\)30179-0](#)

Larissa Mourao, Guillaume Jacquemin, Mathilde Huyghe, Wojciech J Nawrocki, Naoual Menssouri, Nicolas Servant, Silvia Fre (2019 Jan 31)

Lineage tracing of Notch1-expressing cells in intestinal tumours reveals a distinct population of cancer stem cells.

Scientific reports : 888 : [DOI :](#)

[10.1038/s41598-018-37301-3](#)

Année de publication : 2018

Anna M Lilja, Veronica Rodilla, Mathilde Huyghe, Edouard Hannezo, Camille Landragin, Olivier Renaud, Olivier Leroy, Steffen Rulands, Benjamin D Simons, Silvia Fre (2018 May 23)

Clonal analysis of Notch1-expressing cells reveals the existence of unipotent stem cells that retain long-term plasticity in the embryonic mammary gland.

Nature cell biology : [DOI : 10.1038/s41556-018-0108-1](#)

Année de publication : 2015

María Elena Fernández-Sánchez, Sandrine Barbier, Joanne Whitehead, Gaëlle Béalle, Aude Michel, Heldmuth Latorre-Ossa, Colette Rey, Laura Fouassier, Audrey Claperon, Laura Brullé, Elodie Girard, Nicolas Servant, Thomas Rio-Frio, Hélène Marie, Sylviane Lesieur, Chantal Housset, Jean-Luc Gennisson, Mickaël Tanter, Christine Ménager, Silvia Fre, Sylvie Robine, Emmanuel Farge (2015 Jul 2)

Mechanical induction of the tumorigenic β -catenin pathway by tumour growth pressure.

Nature : 92-5 : [DOI : 10.1038/nature14329](#)

Veronica Rodilla, Alessandro Dasti, Mathilde Huyghe,



La voie de signalisation Notch dans les cellules souches et les tumeurs

U934/UMR3215 - Génétique et biologie du développement

Daniel Lafkas, Cécile Laurent, Fabien Reyal, Silvia Fre
(2015 Feb 17)

Luminal progenitors restrict their lineage potential during mammary gland development.

PLoS biology : e1002069 : [DOI : 10.1371/journal.pbio.1002069](#)

Année de publication : 2014

Maia Chanrion, Inna Kuperstein, Cédric Barrière, Fatima El Marjou, David Cohen, Danijela Vignjevic, Lev Stimmer, Perrine Paul-Gilloteaux, Ivan Bièche, Silvina Dos Reis Tavares, Giuseppe-Fulvio Boccia, Wulfran Cacheux, Didier Meseure, Silvia Fre, Loredana Martignetti, Patricia Legoix-Né, Elodie Girard, Luc Fetler, Emmanuel Barillot, Daniel Louvard, Andreï Zinovyev, Sylvie Robine (2014 Apr 9)

Concomitant Notch activation and p53 deletion trigger epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis in mouse gut.

Nature communications : 5005 : [DOI : 10.1038/ncomms6005](#)