

# Métastases

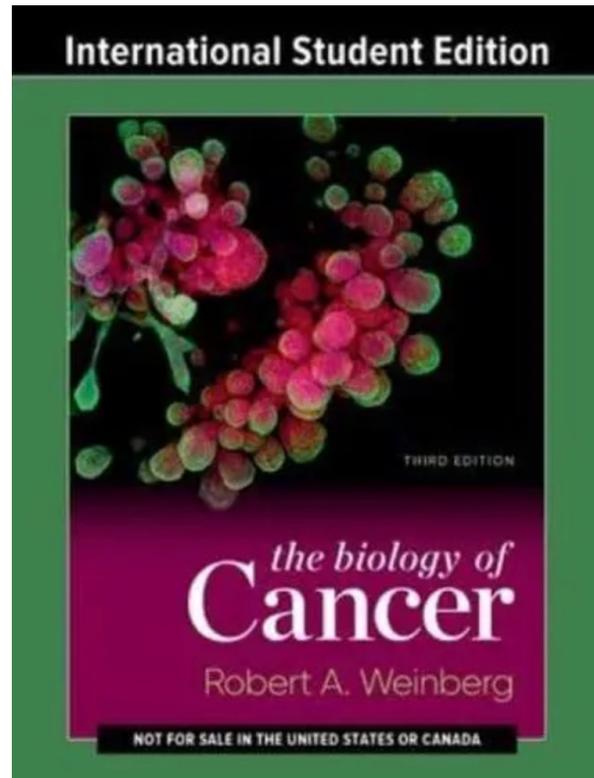
**Pr. Boris BARDOT**

*Institut Curie – Centre de Recherche*

**Bâtiment 110**

boris.bardot@curie.fr

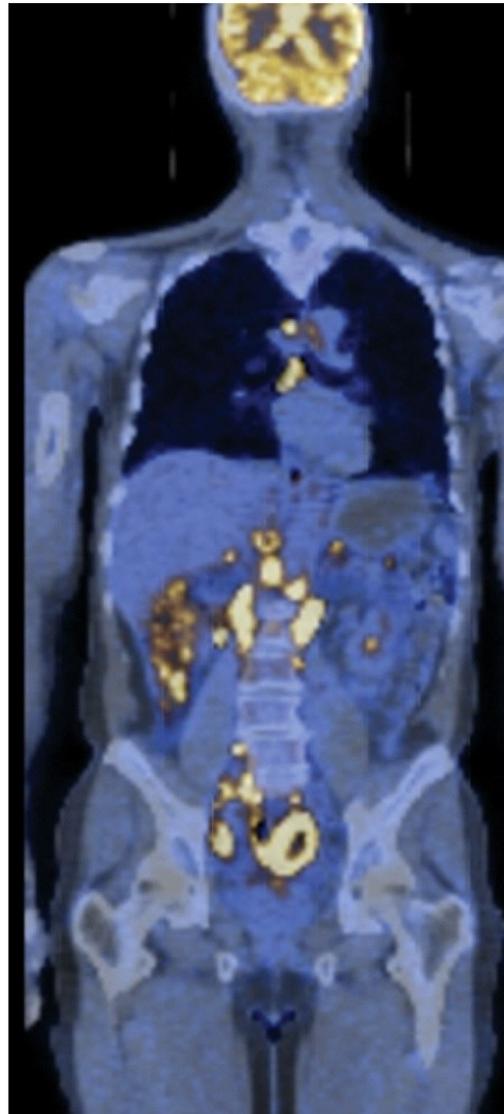
## Lecture recommandée



# **I/ Généralités**

## 90 % des décès par cancers sont liés aux métastases

Tumeurs disséminées

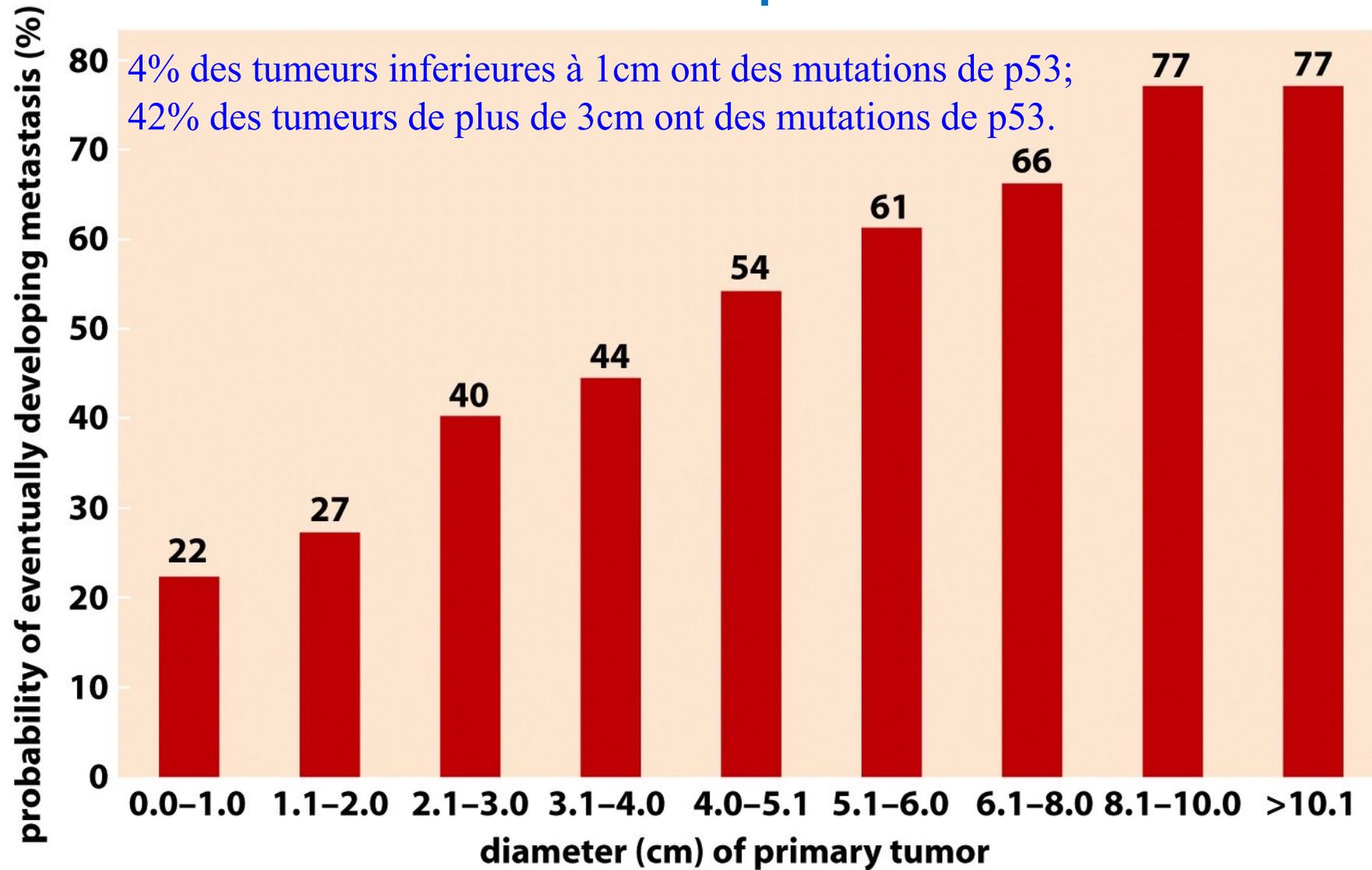


Superposition d'une tomographie à rayons X et d'une tomographie à positron (absorption de glucose, fluorodeoxyglucose radioactif)

Lymphome non Hodgkinien

Figure 14.1 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

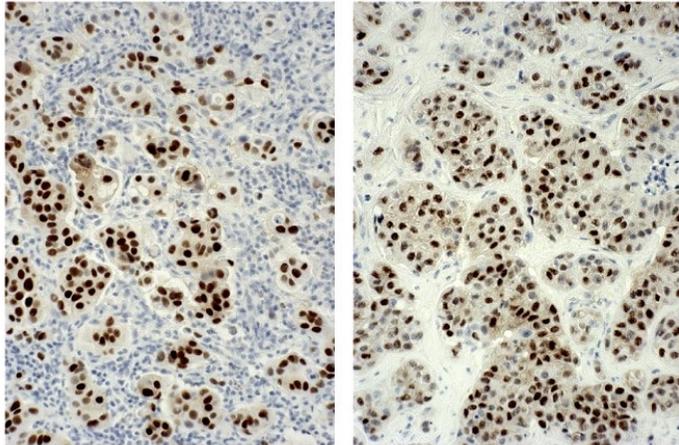
## Relations entre la taille de la tumeur primaire (sein) et le risque métastatique



Etude conduite durant 46 ans, 1600 patientes

# La tumeur primaire et sa métastase se ressemblent morphologiquement et moléculairement

(A)



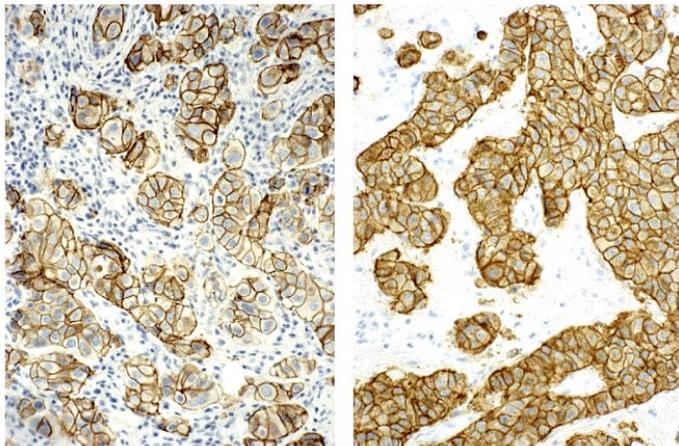
estrogen  
receptor

Tumeur oculaire  
métastatique

(B)

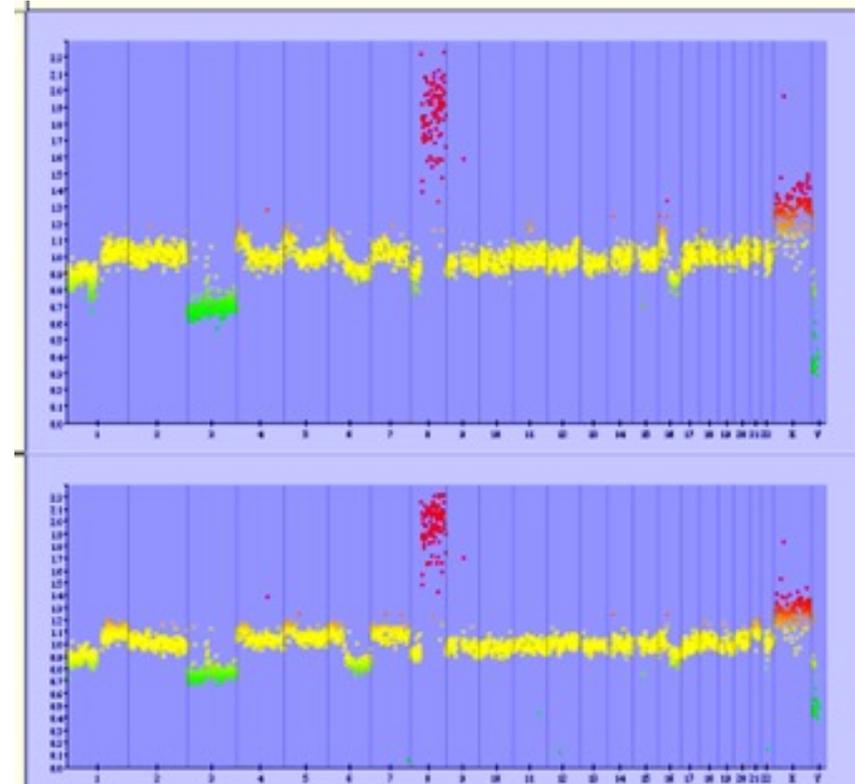
↑ primary breast  
tumor

↑ brain  
metastasis



HER2/Neu

Métastase  
hépatique

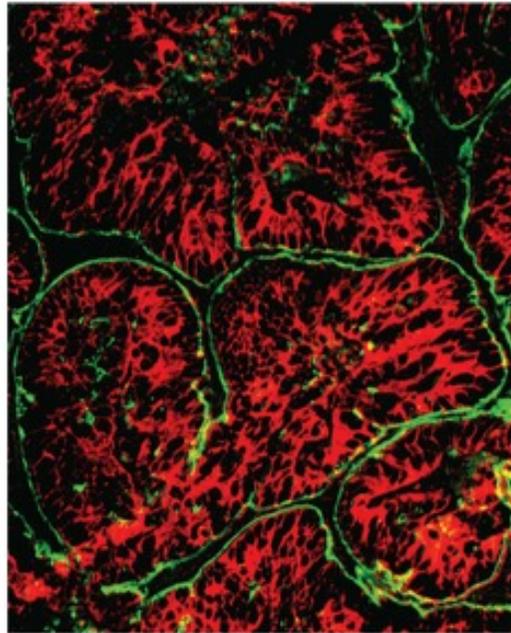


→ Le profil des métastases est déjà dans la tumeur primitive

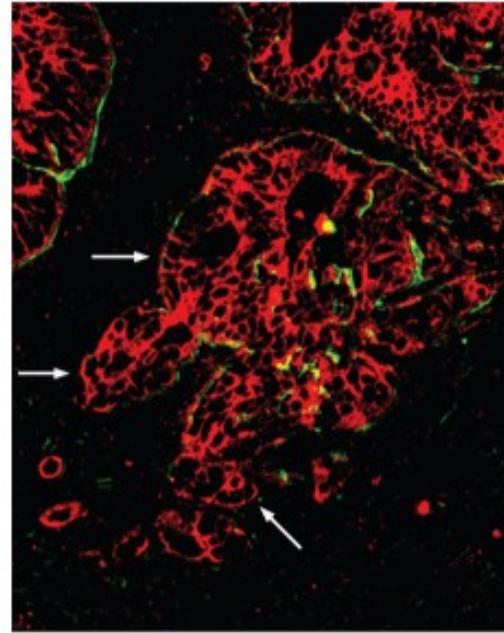
# Le processus de dispersion métastatique débute par un processus d'invasion locale caractérisé par la rupture de la membrane basale

Kératine  
(cellules épithéliales)

Laminine  
(membrane basale)

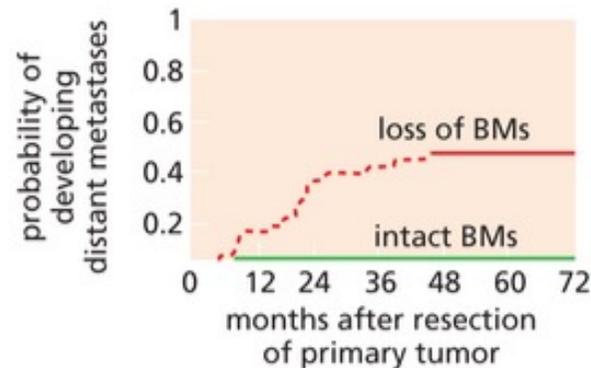


(A) (cellules différenciées  
Et peu invasives)



(B) (cellules peu différenciées  
Et invasives)

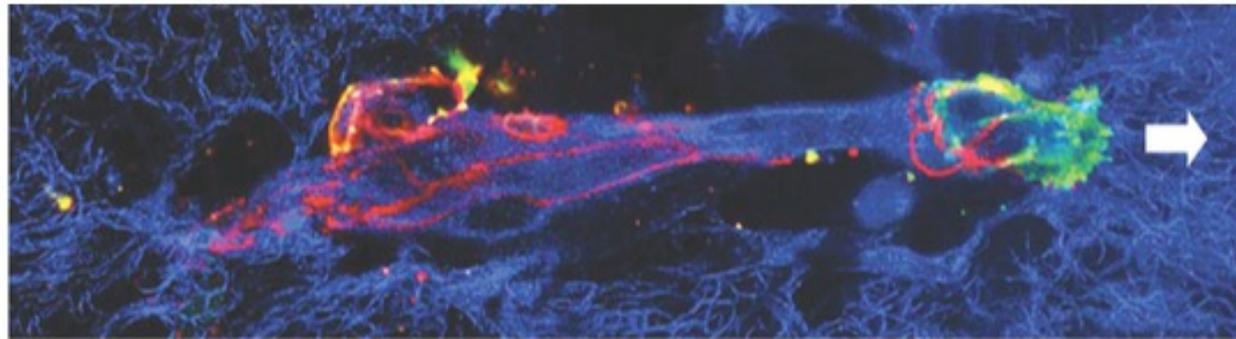
colorectal  
carcinoma



(C)

# La dégradation de la matrice extracellulaire peut être réalisée par les cellules tumorales elles-mêmes ou par des cellules du microenvironnement tumoral

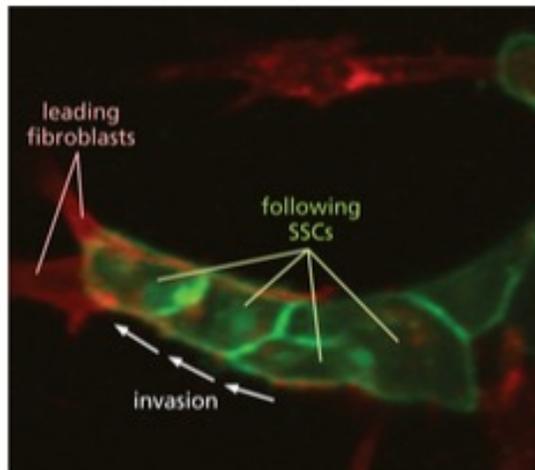
Migration de cellules de mélanome à travers une matrice de collagène



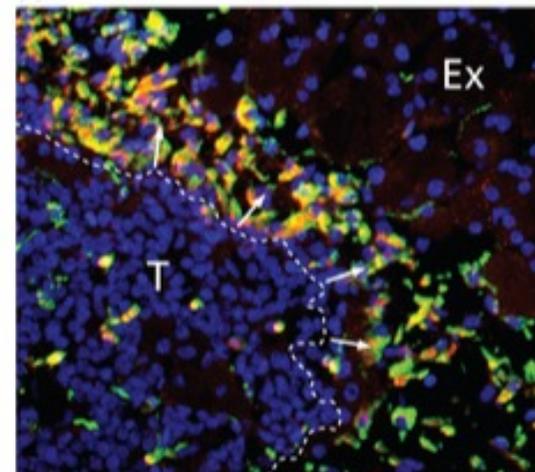
E-Cadherin  
Collagen  
 $\beta$ -intégrin

(A)

Migration de SCC guidée par des CAFs



(B)

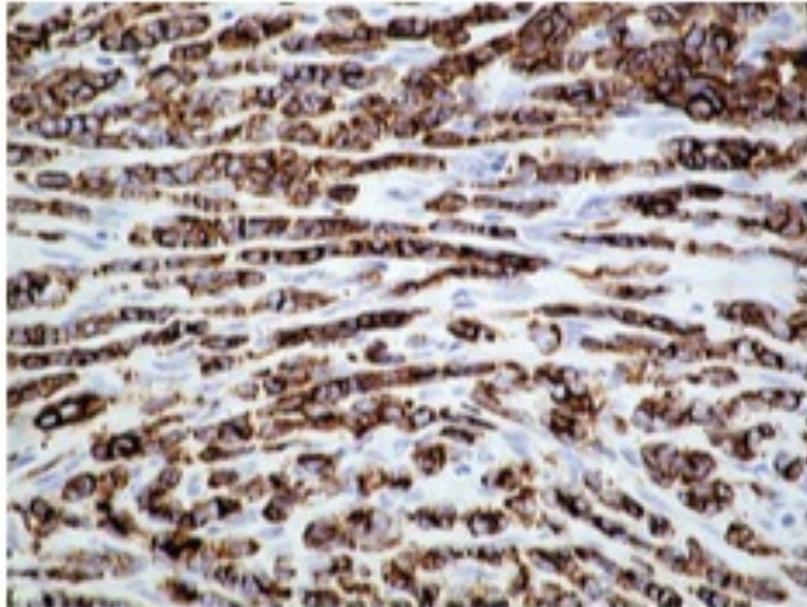


Recrutement par les cellules tumorales (T) de Macrophages relarguant de la cathepsine (protéase)

(C)

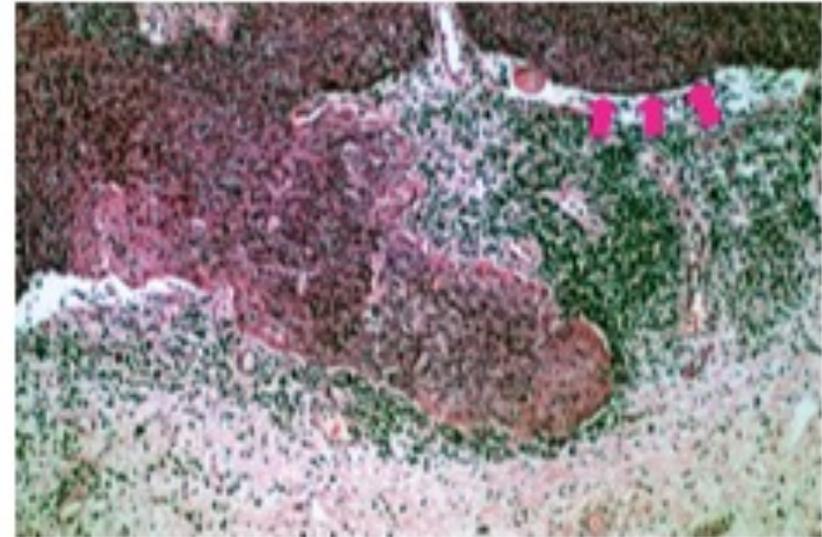
# Les cellules métastatiques peuvent envahir les tissus adjacents de manière individuelle ou collective

Cancer du sein



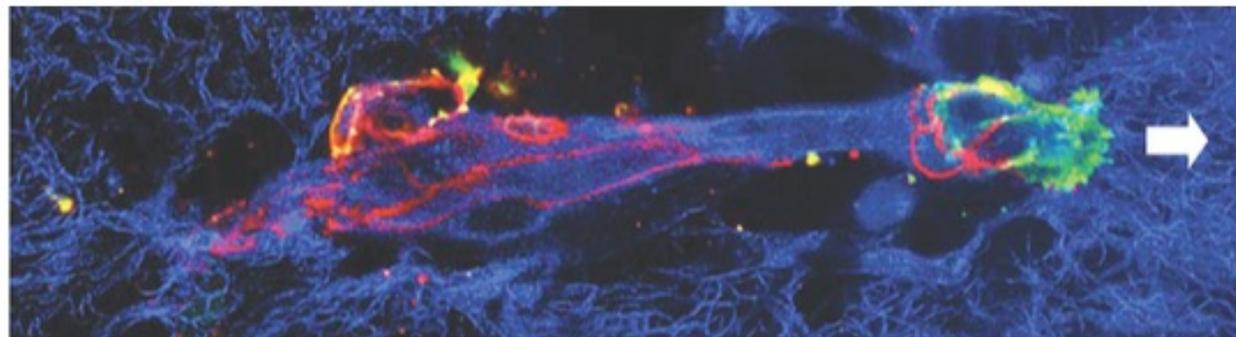
(A) (Migration « individuelle »)

Cancer du col de l'uterus

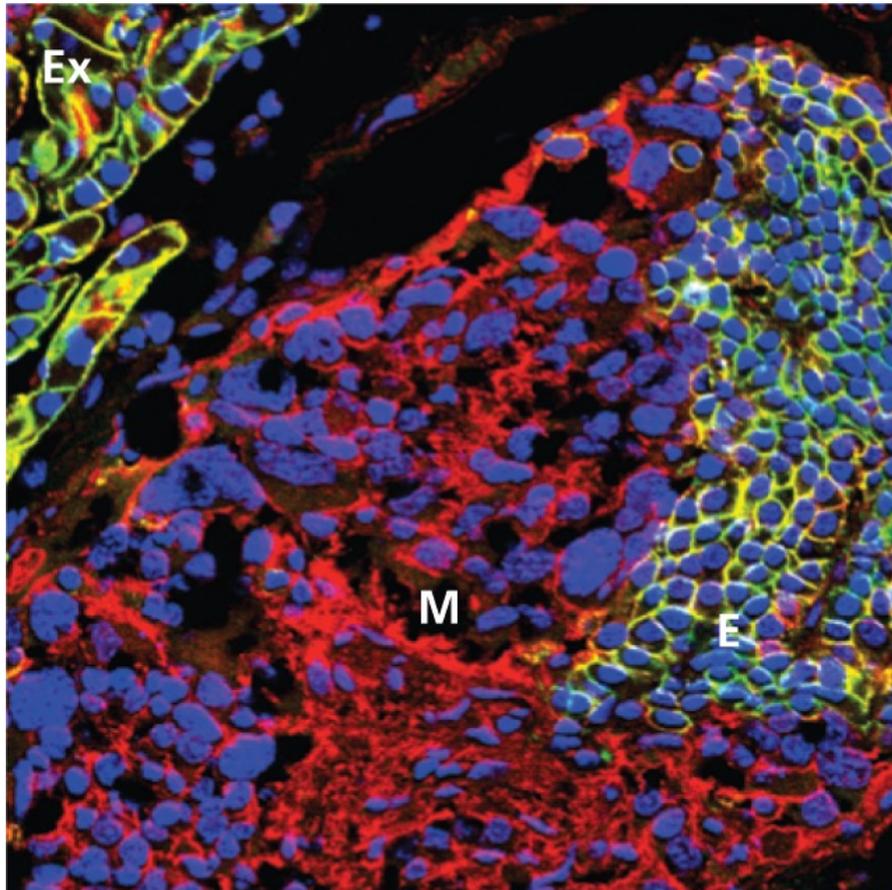


(B) (Migration « collective »)

Cellules de mélanome (Migration « collective »)

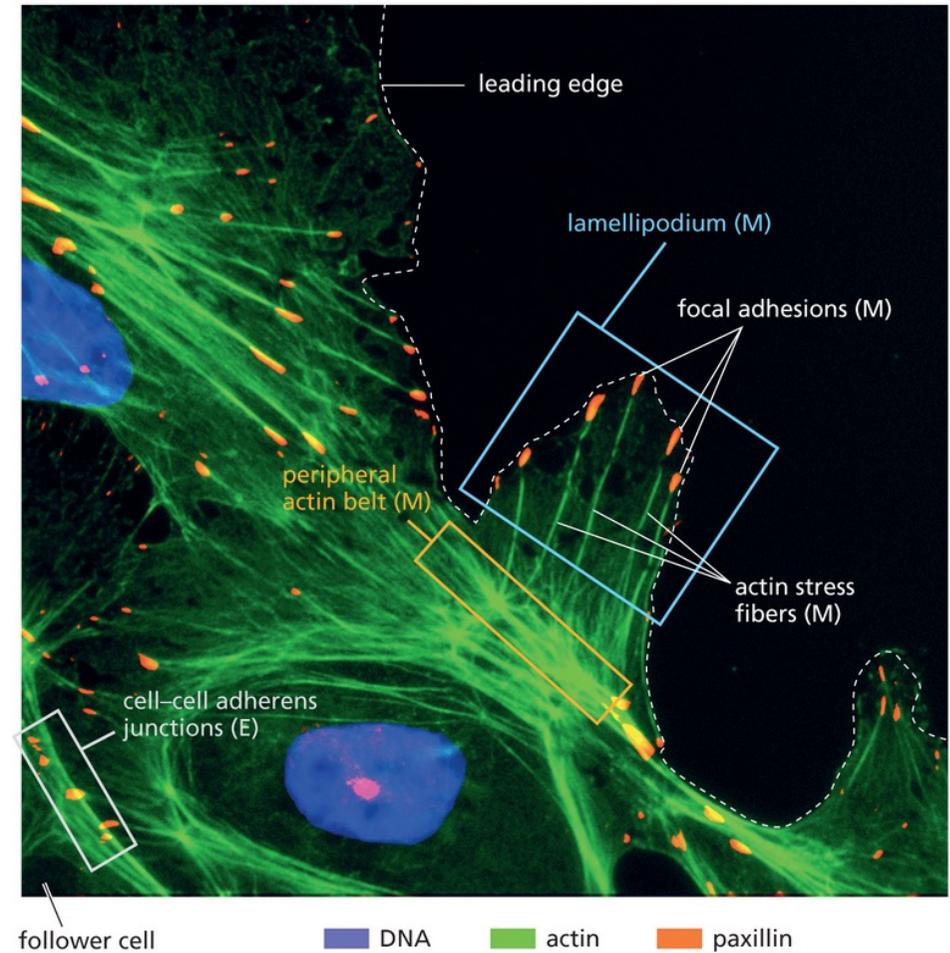


# Les cellules métastatiques du front de migration peuvent adopter les caractéristiques de cellules mésenchymateuses



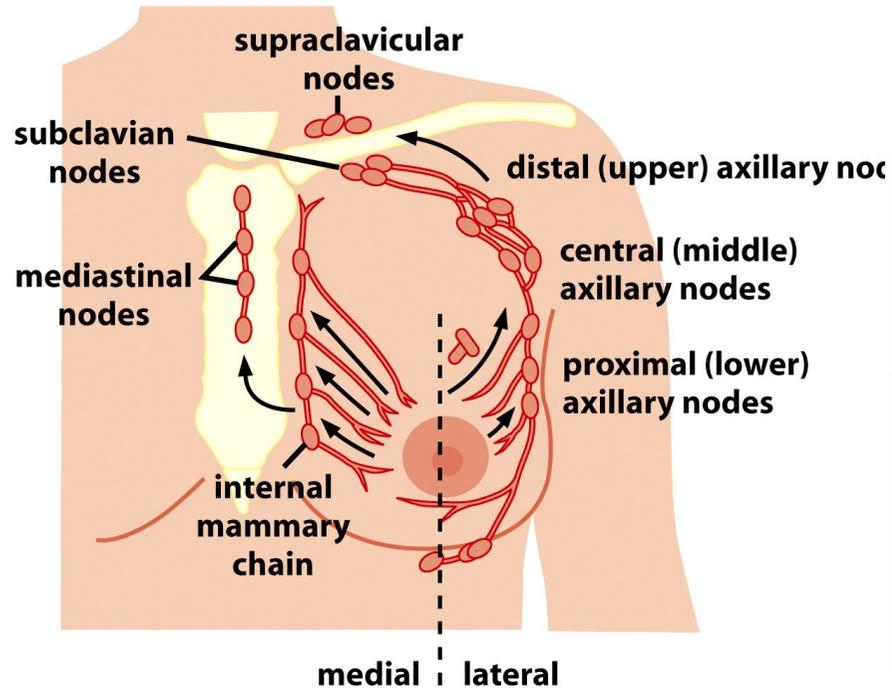
E-cadherine ;  $\beta$ -caténine; DAPI

Carcinome du pancréas



Polarisation d'une cellule épithéliale  
du front de migration

# Les cellules métastatiques disséminent via les vaisseaux lymphatiques et sanguins



Ganglion sentinelle

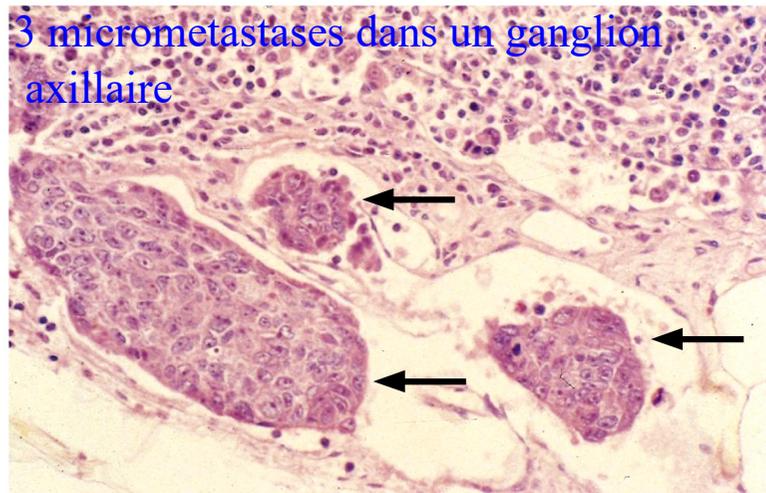
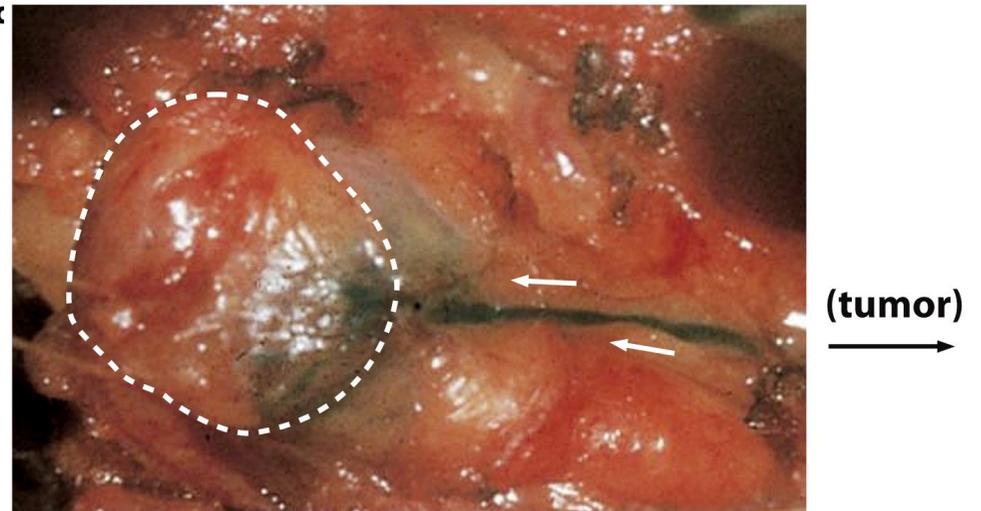
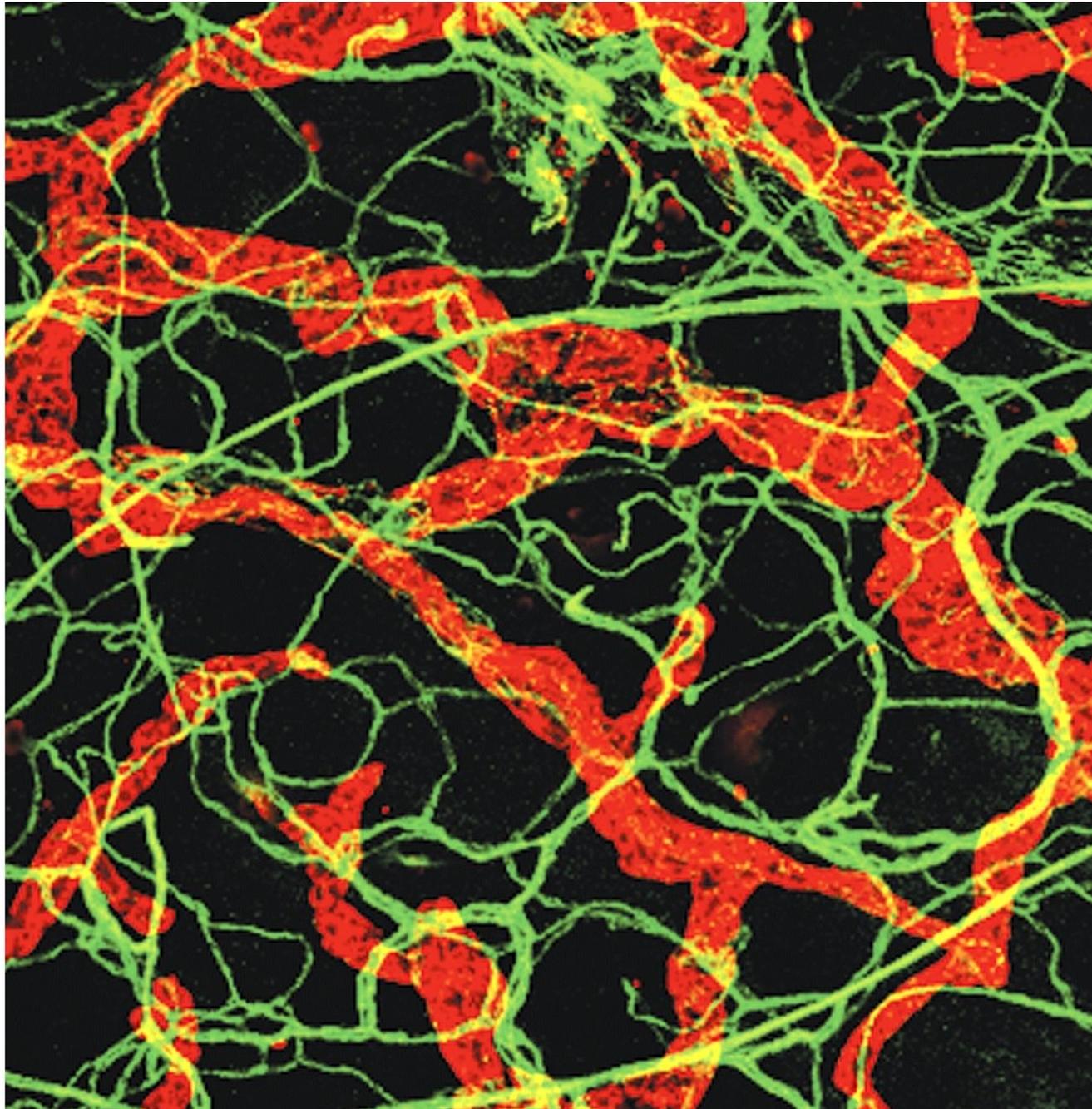


Figure 14.41a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

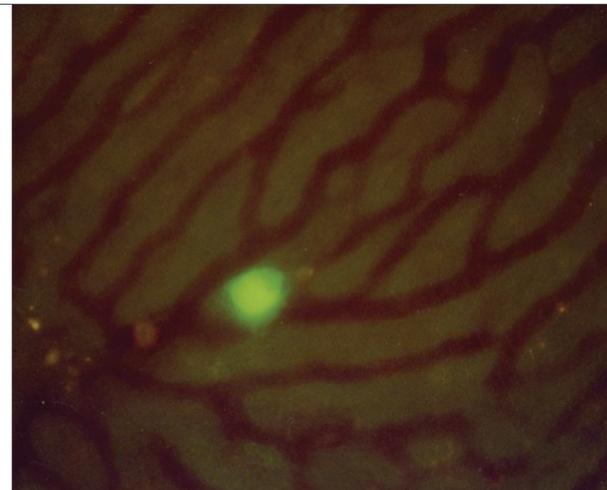
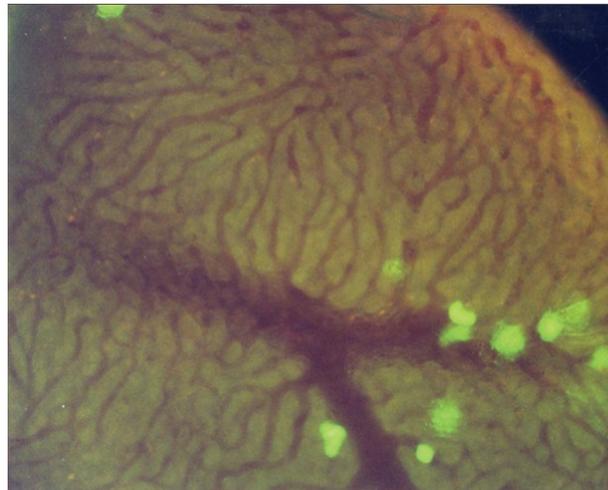
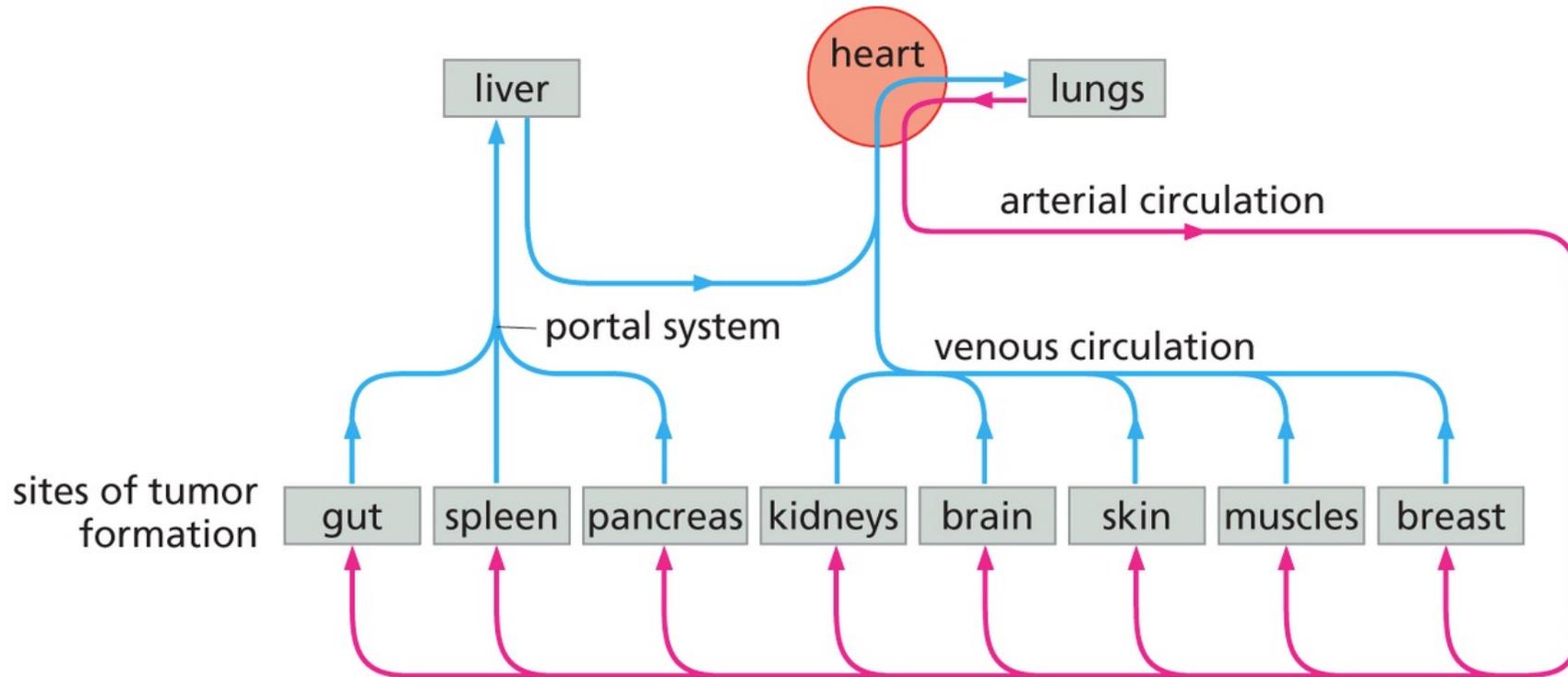


Capillaires  
sanguins

Vaisseaux  
Lymphatiques  
(pas de péricytes  
et de cellules  
musculaires lisse)

Figure 13.31 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

# La propension à former des métastases dans un tissu dépend de la capture des cellules tumorales circulantes



# La propension à former des métastases dans un tissu dépend de la tumeur d'origine

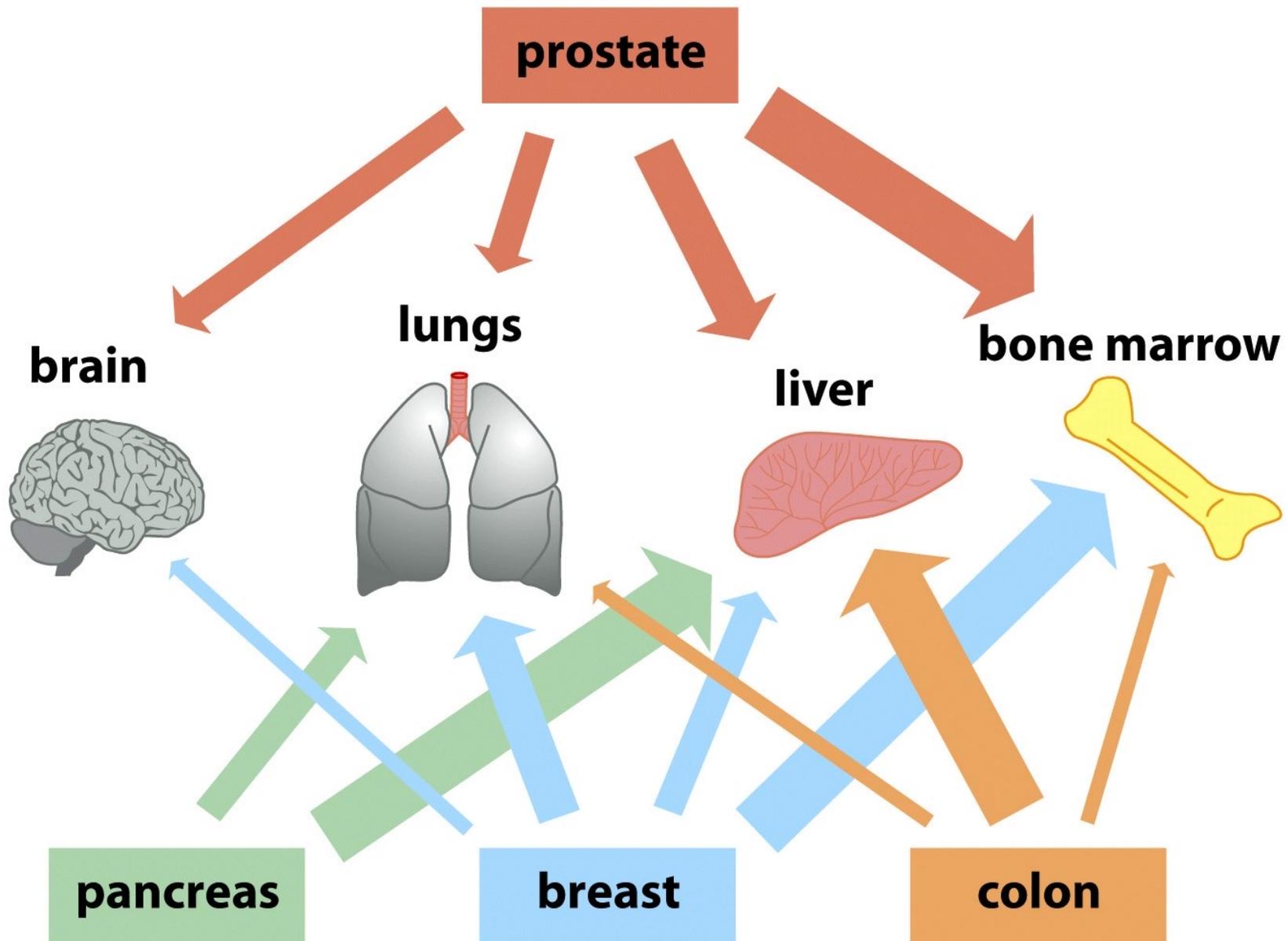
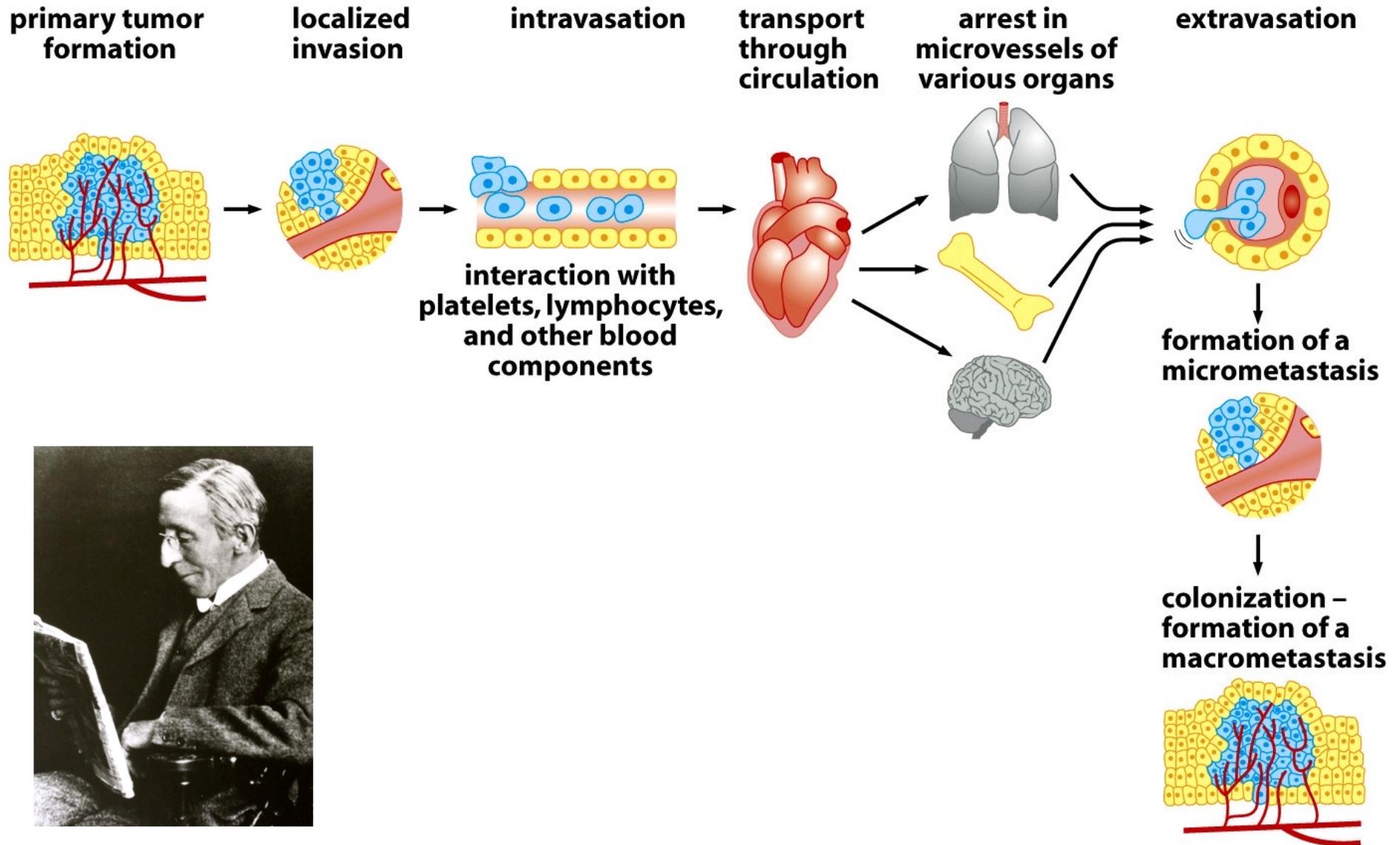


Figure 14.42 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

# Les différentes étapes dans la formation d'une métastase à partir d'un carcinome

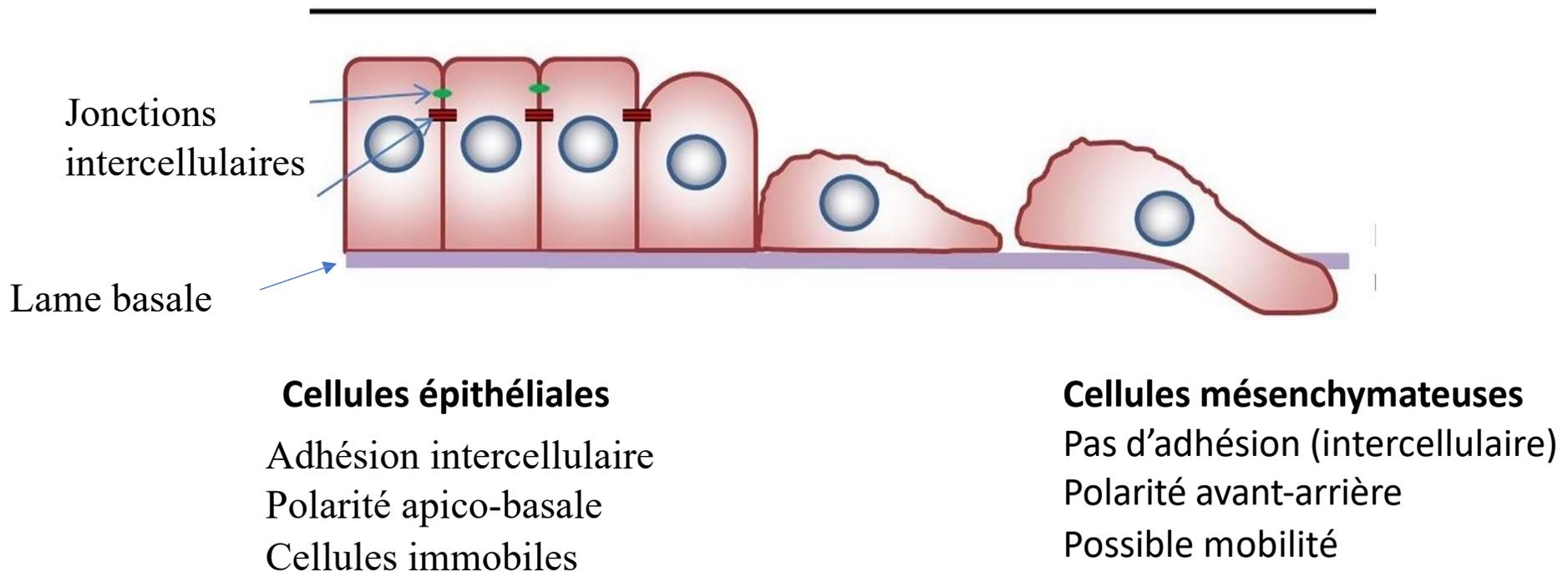


Stephen Paget, « seed and soil » théorie

## **II/ La transition épithélio- mésenchymateuse**

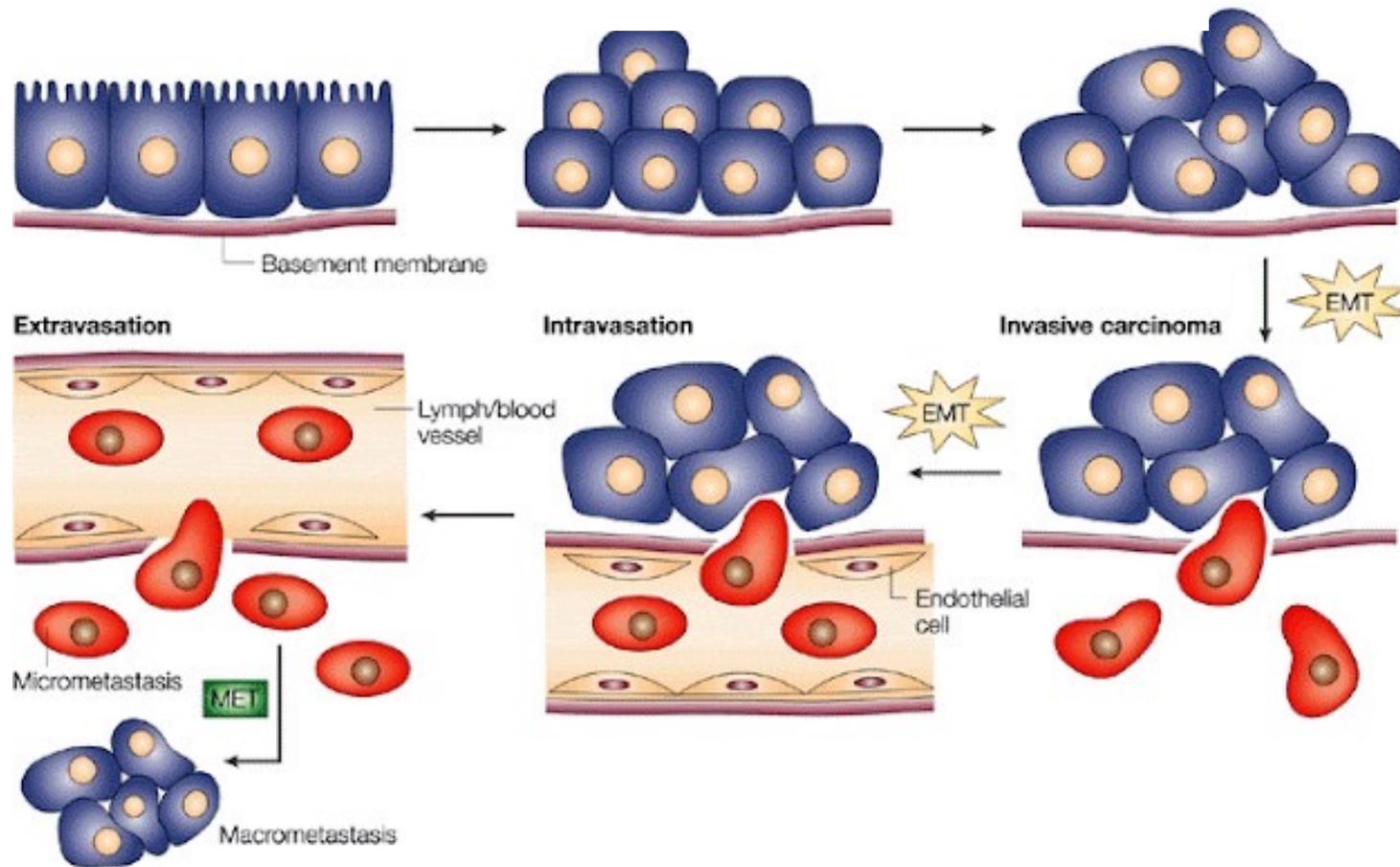
# La transition épithélio-mésenchymateuse

Processus au cours duquel des cellules épithéliales acquièrent un phénotype mésenchymateux

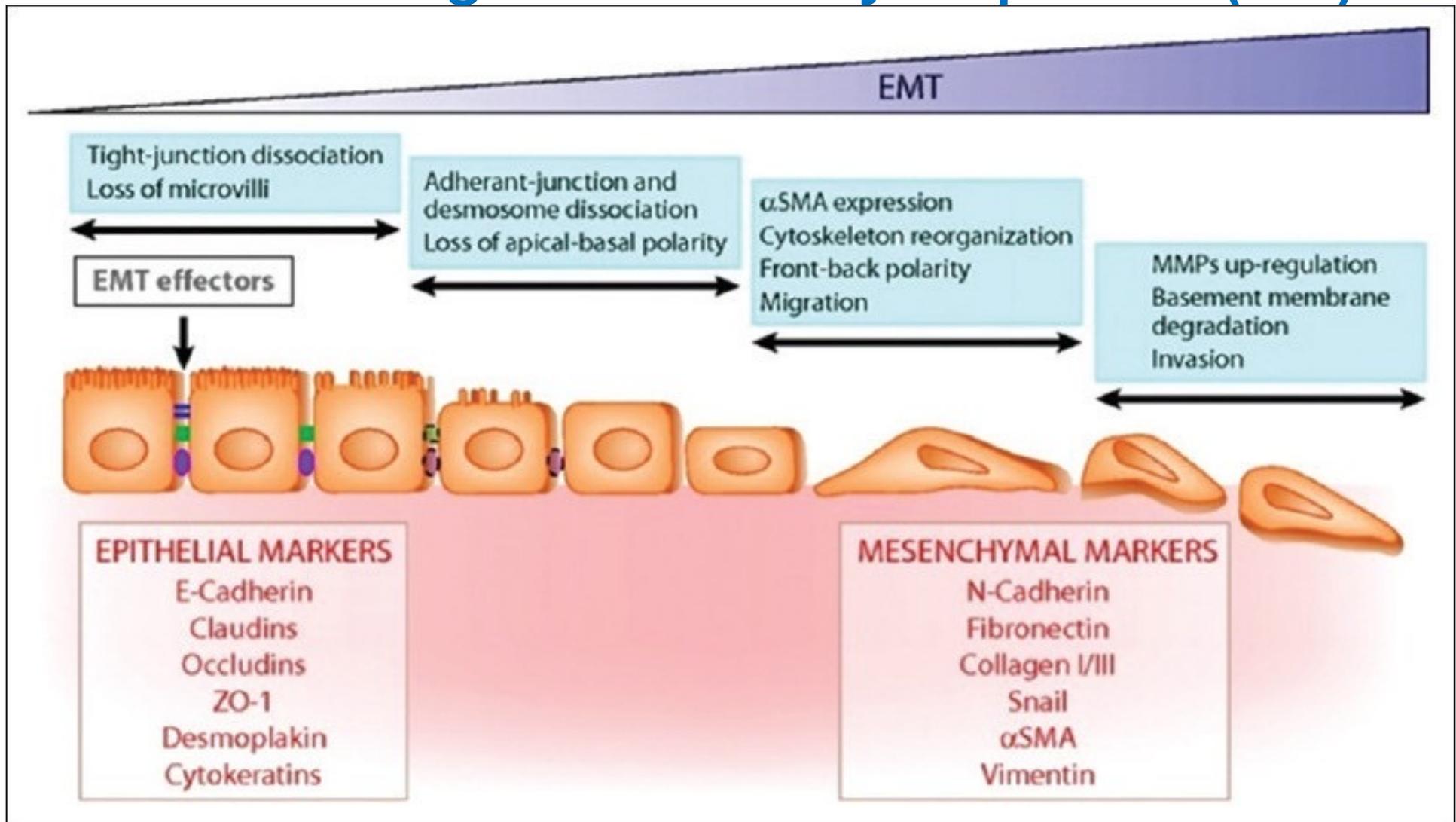


©

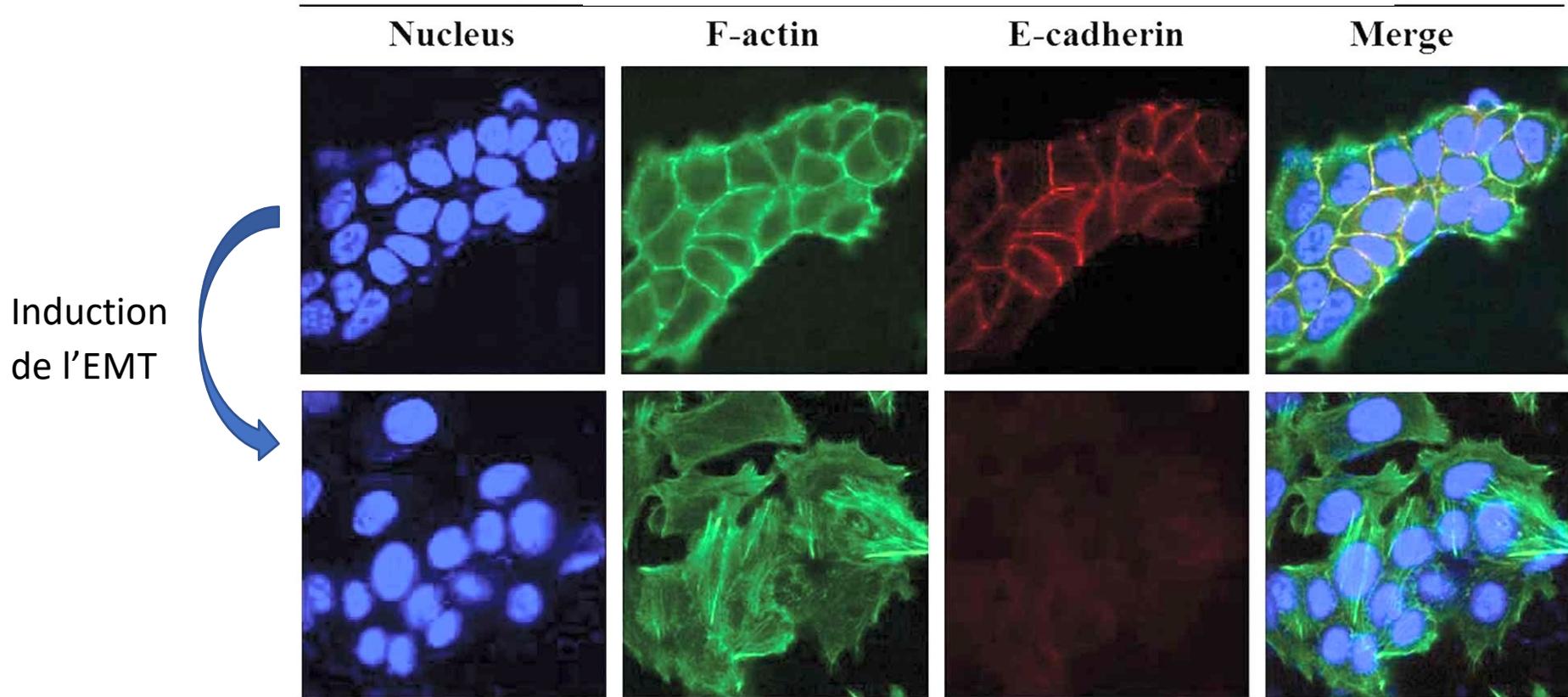
# EMT & Cancer



# L'EMT est associée à des modifications des interactions cellule-cellule et cellule-MEC et à une réorganisation du cytosquelette (1/4)

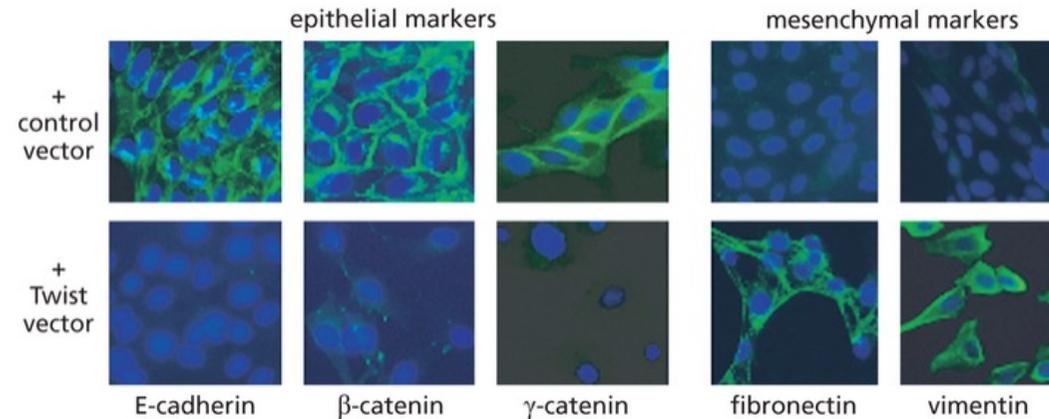


# L'EMT est associée à des modifications des interactions cellule-cellule et cellule-MEC et à une réorganisation du cytosquelette (2/4)

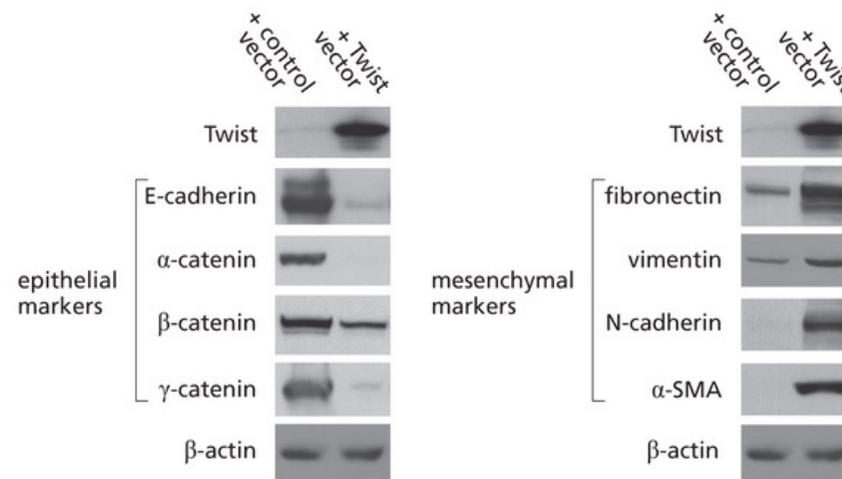


Gue Tae Kim, International Journal of Oncology, 2014,45 :1673

# L'EMT est associée à des modifications des interactions cellule-cellule et cellule-MEC et à une réorganisation du cytosquelette (3/4)



(A)



(B)

©

# L'EMT est associée à des modifications des interactions cellule-cellule et cellule-MEC et à une réorganisation du cytosquelette (4/4)

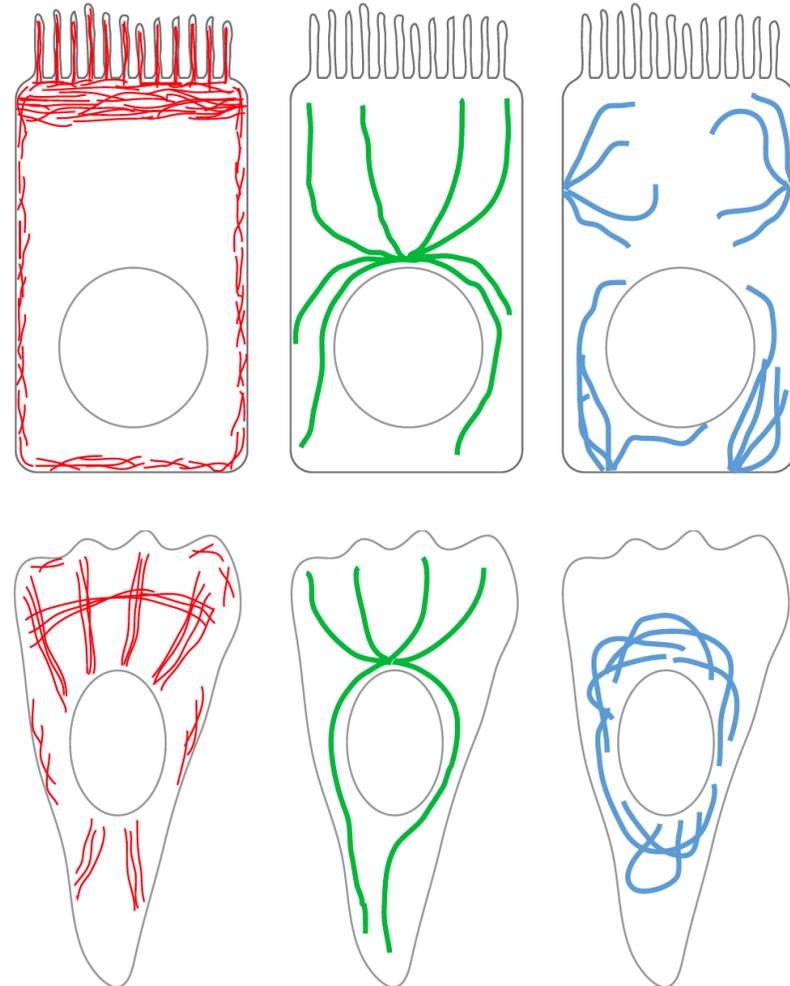


**Microtubules : réorganisation variable selon le mode de migration**

**Filaments intermédiaires :**  
Expression de **Vimentine**

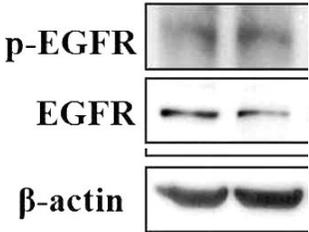
**Actine/myosine :**

- Formation de l'**invadopode**
- Formation de **fibres de stress** et d'**adhésion focales**
- Acquisition d'une polarité avant-arrière et migration : **lamellipodes et filopodes**

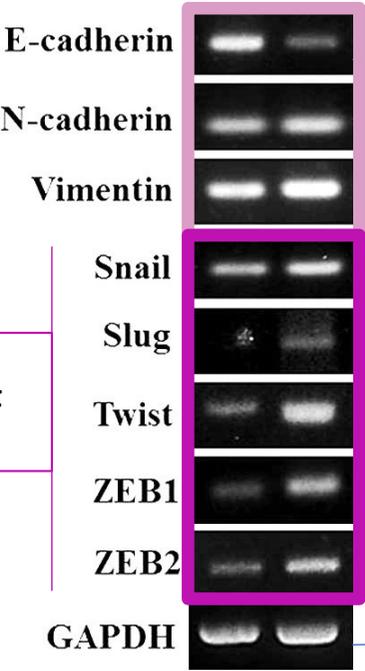


# L'EMT est induite par des voies de signalisation comme celle du TGF-beta

A

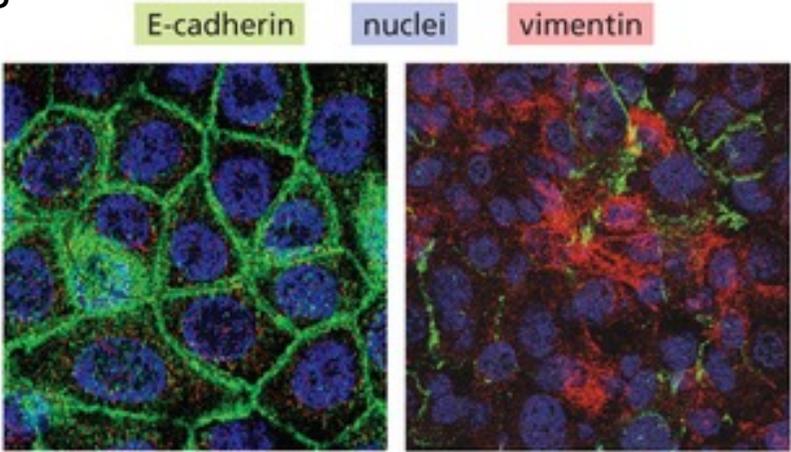


Détection des protéines par Western Blot



Détection des ARNm par RT-PCR

B



TGF- $\beta$  for 7 days  $\rightarrow$

The Molecular Biology of Cancer, Weinberg

# Voie de signalisation du TGF-beta

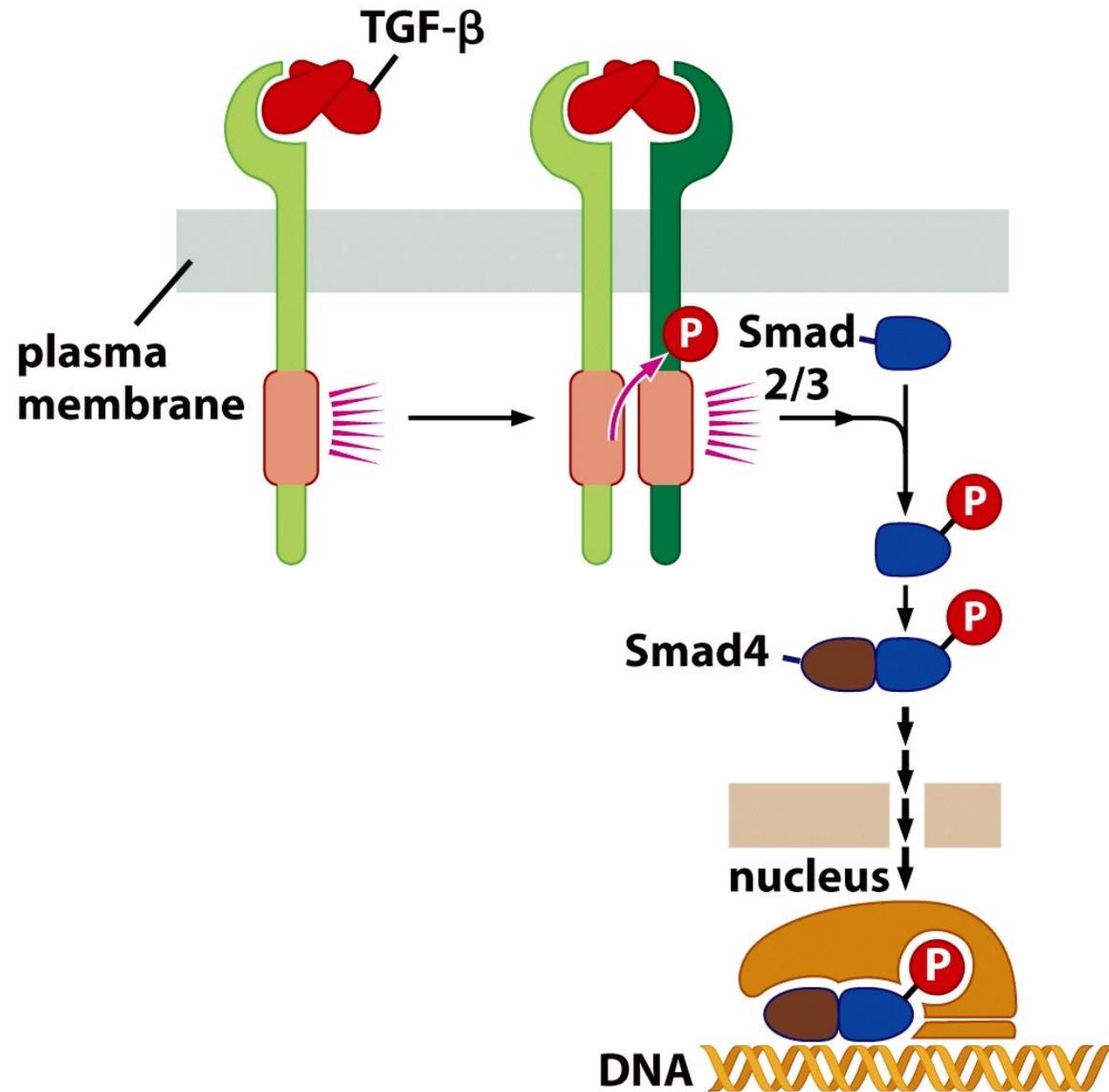
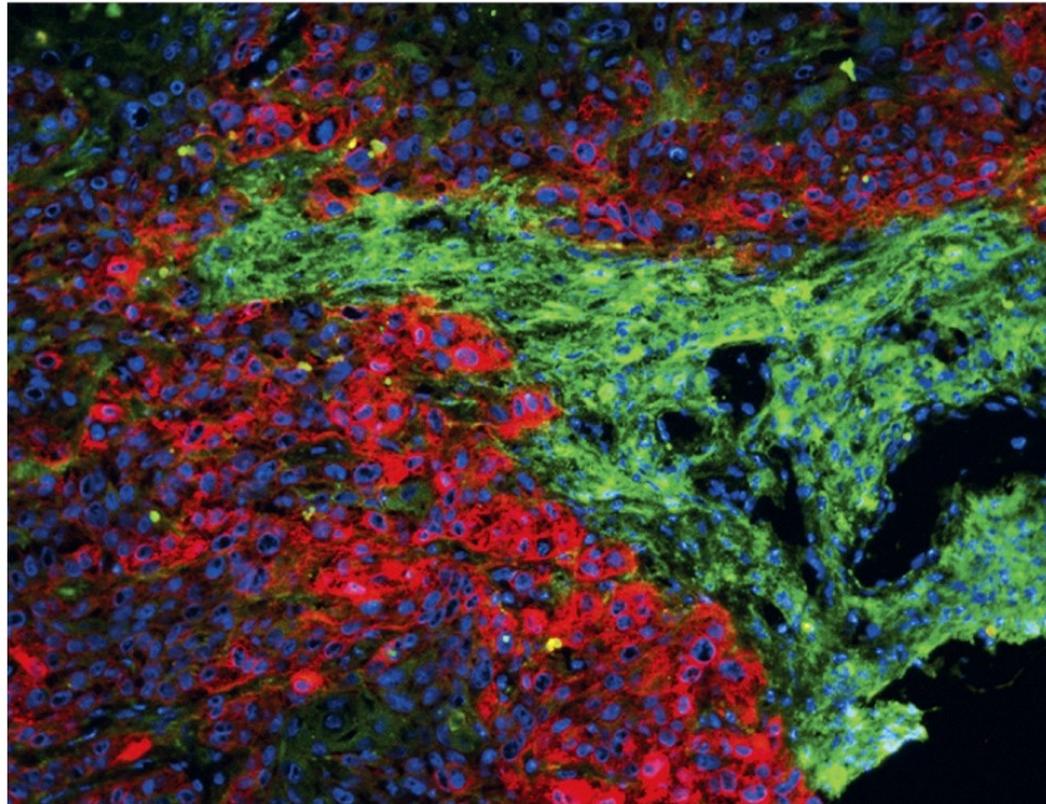


Figure 6.29d *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

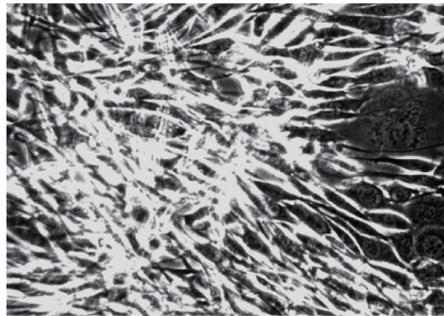
## Le TGFbeta est produit par le stroma

**TGF- $\beta$  (stromal cells)**



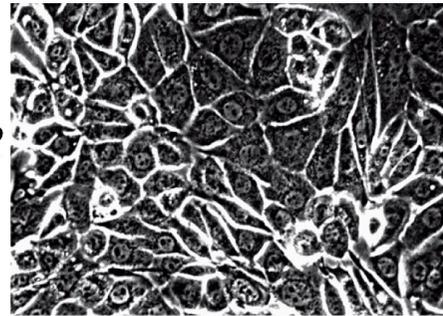
**$\alpha_v\beta_6$  integrin (epithelial cells)**

# L'inhibition de la voie du TGFbeta restaure le phénotype épithélial et inhibe le caractère invasif des cellules cancéreuses



**EpRas cells**

*in vitro*



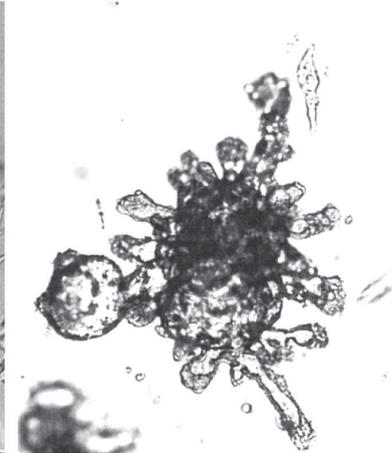
**EpRas cells expressing dn TGF-βRII**

Un dominant négatif du récepteur du TGF-β restaure le phénotype épithélial



**EpRas cells**

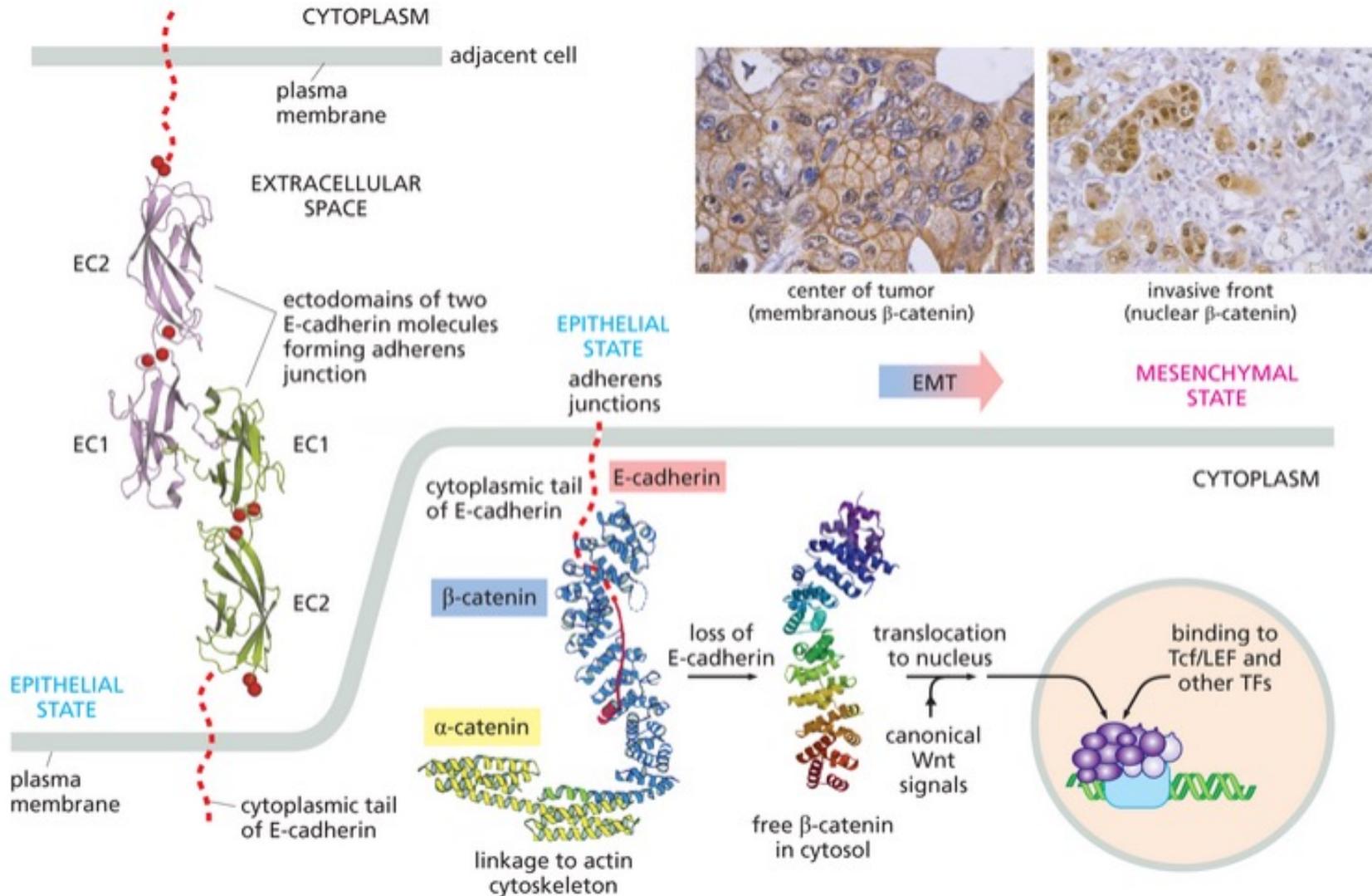
Invasives en gel de collagène



**EpRas cells + anti-TGF-β serum**

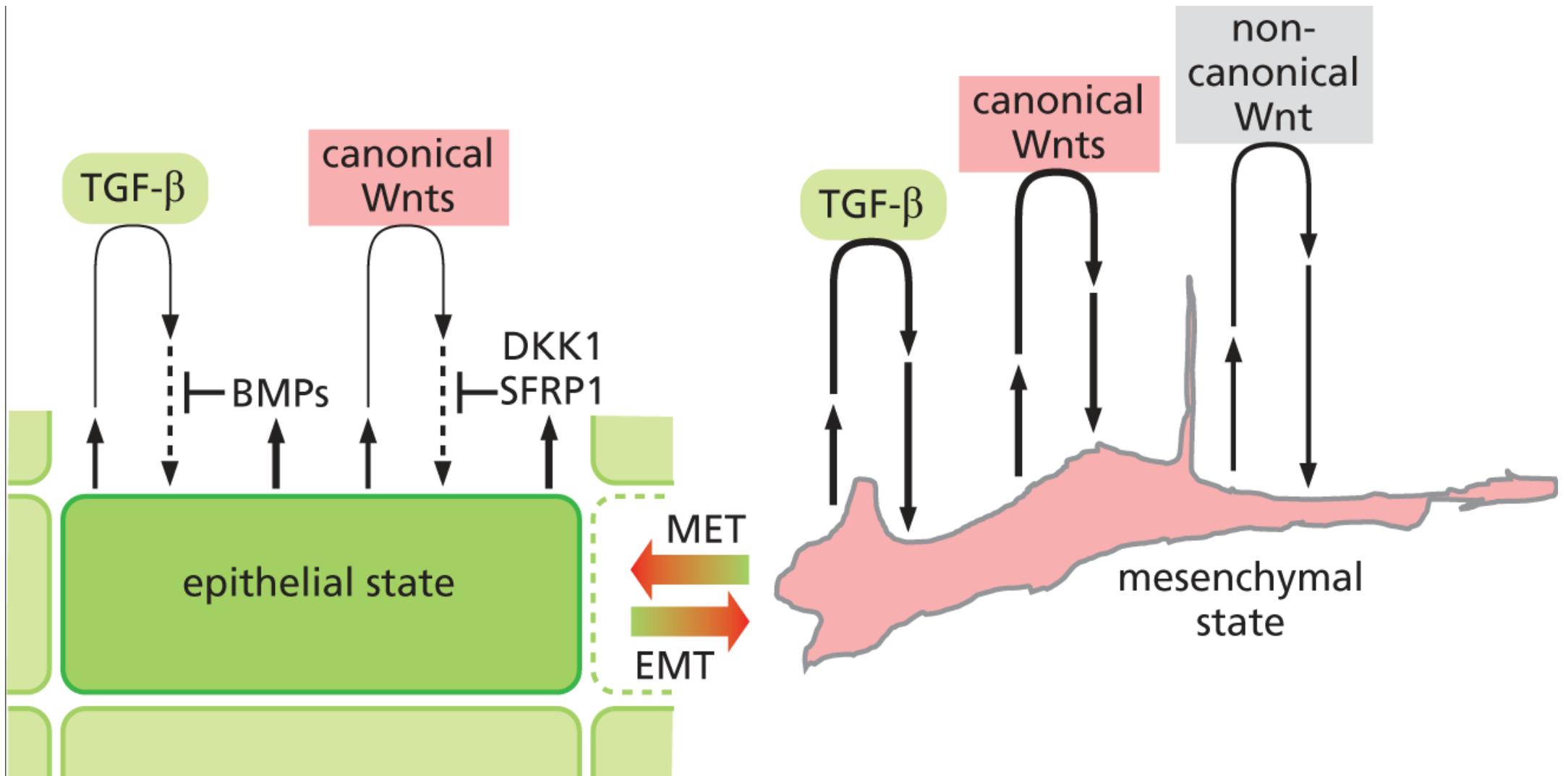
Non invasives, canalicules

# L'EMT induit des voies de signalisation comme la voie Wnt/beta-caténine

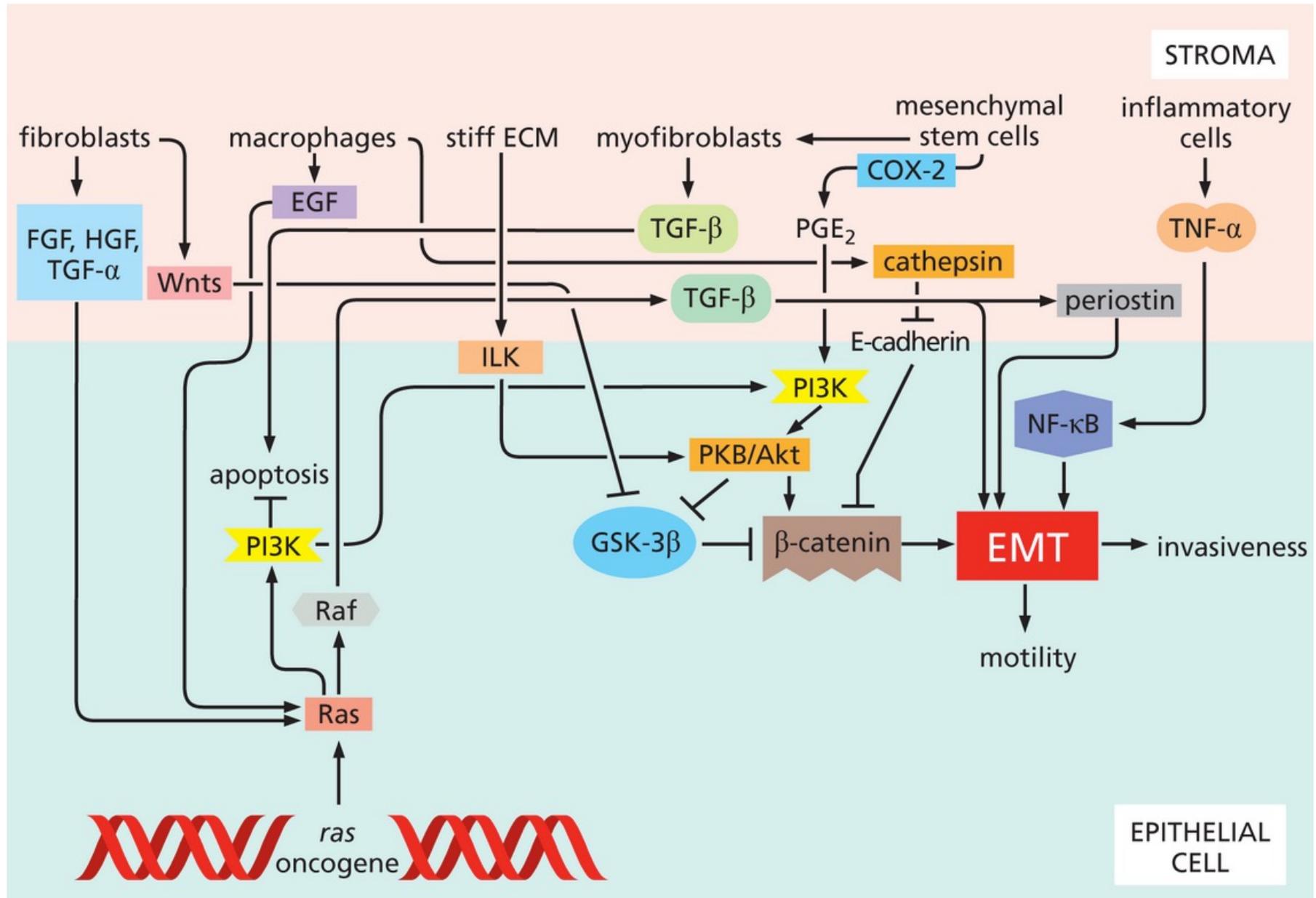


La perte de la E-Cahérine libère la  $\beta$ -Caténine qui peut alors induire l'expression de gènes cibles de la voie Wnt/  $\beta$ -Caténine!

# De multiples signaux collaborent pour induire et maintenir l'état mésenchymateux (1/2)



# De multiples signaux intrinsèques et extrinsèques collaborent pour induire et maintenir l'état mésenchymateux (2/2)

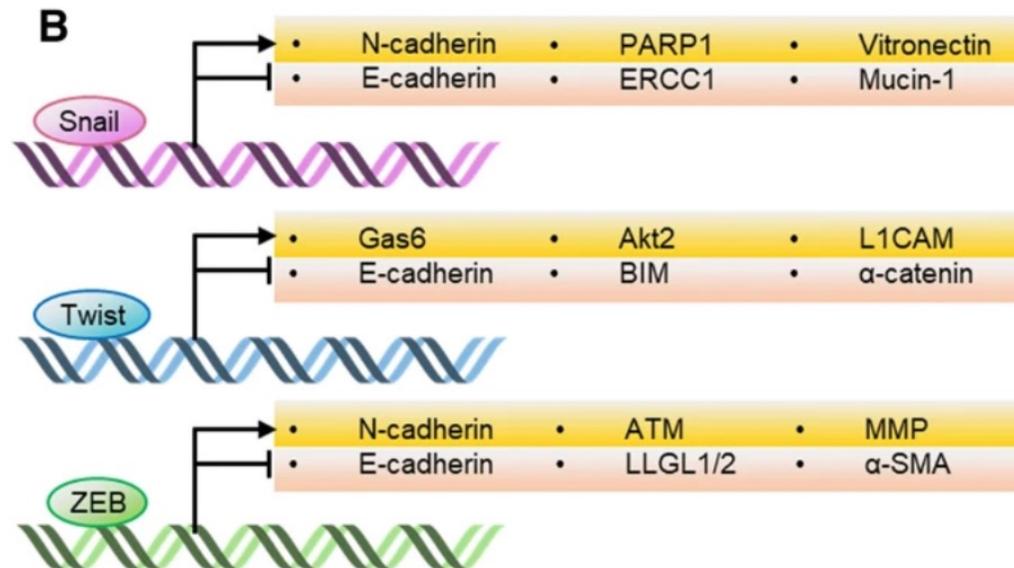
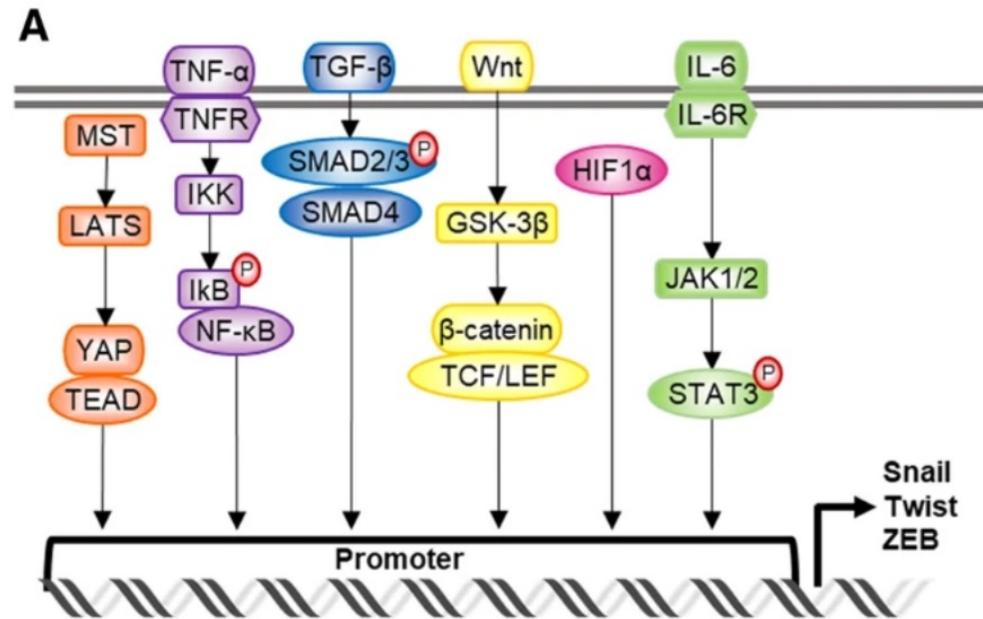


# Les facteurs de transcription orchestrant l'EMT (EMT-TF)

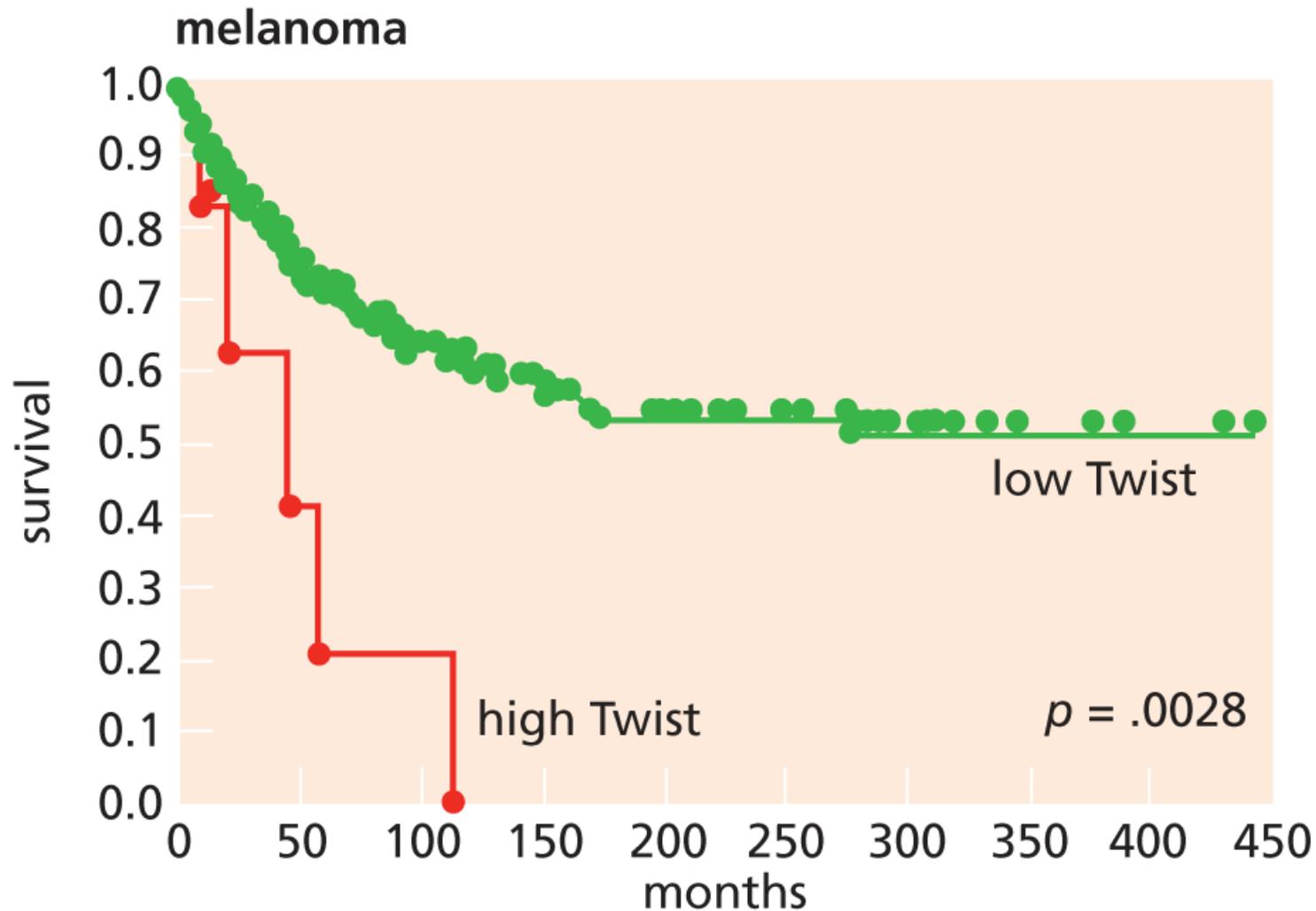
Name	Where first identified	Type of transcription factor	Cancer association
Snail (SNAI1)	mesoderm induction in <i>Drosophila</i> ; neural crest migration in vertebrates	C2H2-type zinc finger	invasive ductal carcinoma
Slug (SNAI2)	delamination of the neural crest and early mesoderm in chicken	C2H2-type zinc finger	breast cancer cell lines, melanoma
Twist	mesoderm induction in <i>Drosophila</i> ; emigration from neural crest	bHLH	various carcinomas, high-grade melanoma, neuroblastoma
Goosecoid	gastrulation in frog	paired homeodomain	various carcinomas
FOXC2	mesenchyme formation	winged helix/forkhead	basal-like breast cancer
ZEB1 ( $\delta$ EF1)	postgastrulation mesodermal tissue formation	2-handed zinc finger/homeodomain	wide variety of cancers
ZEB2 (SIP1)	neurogenesis	2-handed zinc finger/homeodomain	ovarian, breast, liver carcinomas
E12/E47 (Tcf3) <sup>2</sup>	associated with E-cadherin promoter	bHLH	gastric cancer
Prrx 1	chick mesoderm formation	paired homeobox	various carcinomas



# Régulation et gènes cibles des EMT-TF

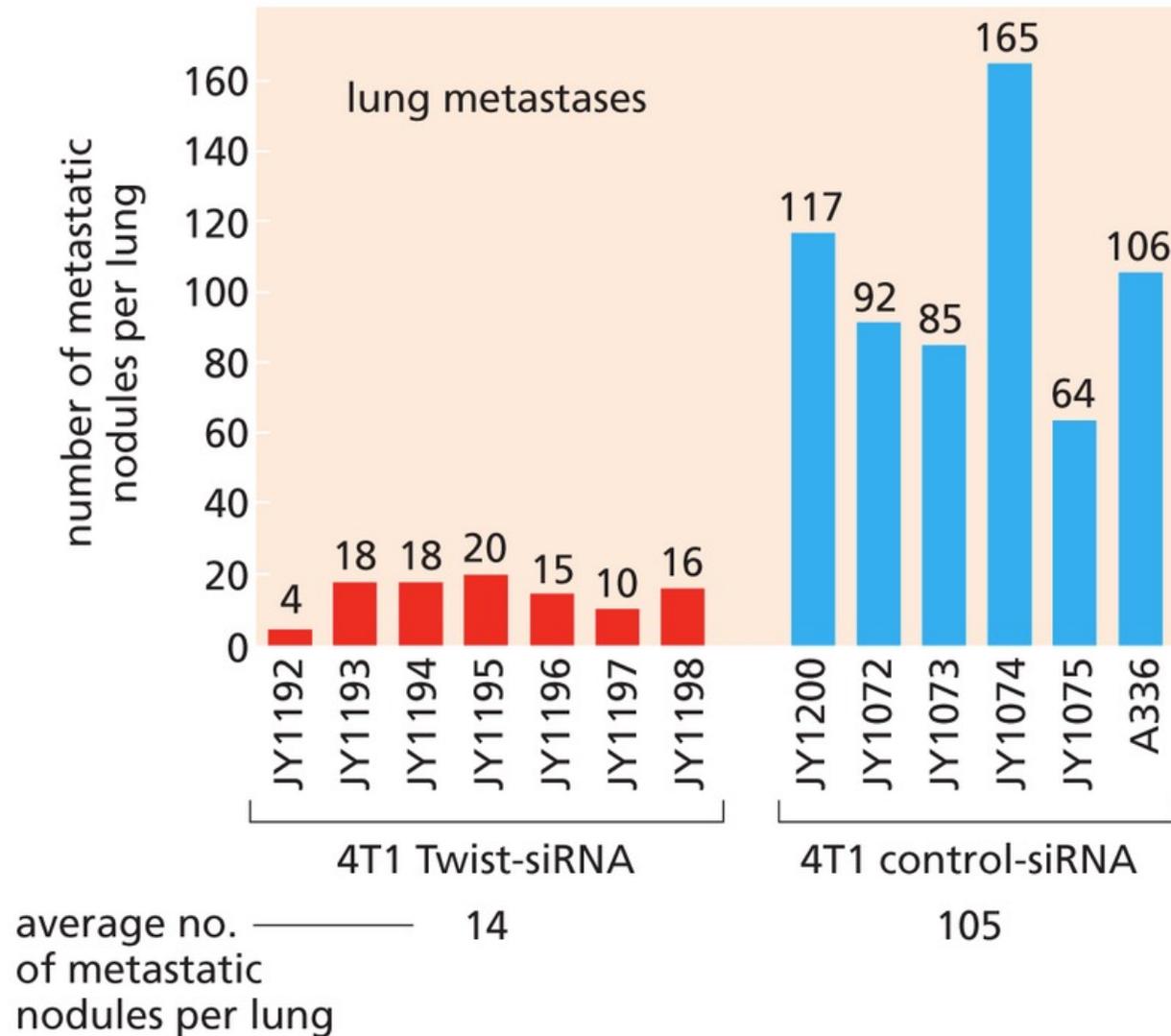


## EMT-TF & métastases (1/2)



**Dans le cas du mélanome , une expression élevée de Twist est un facteur de mauvais pronostic!**

## EMT-TF & métastases (2/2)

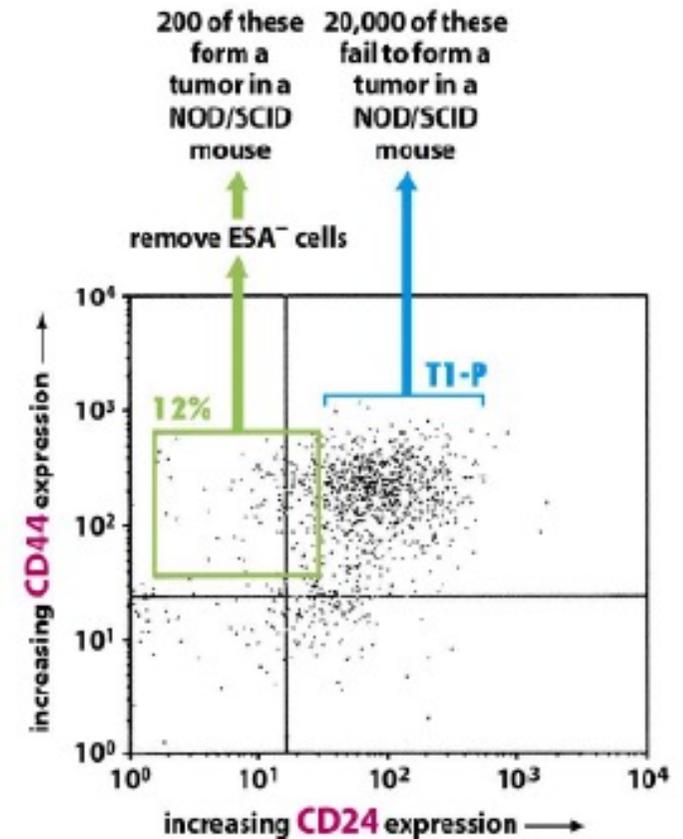
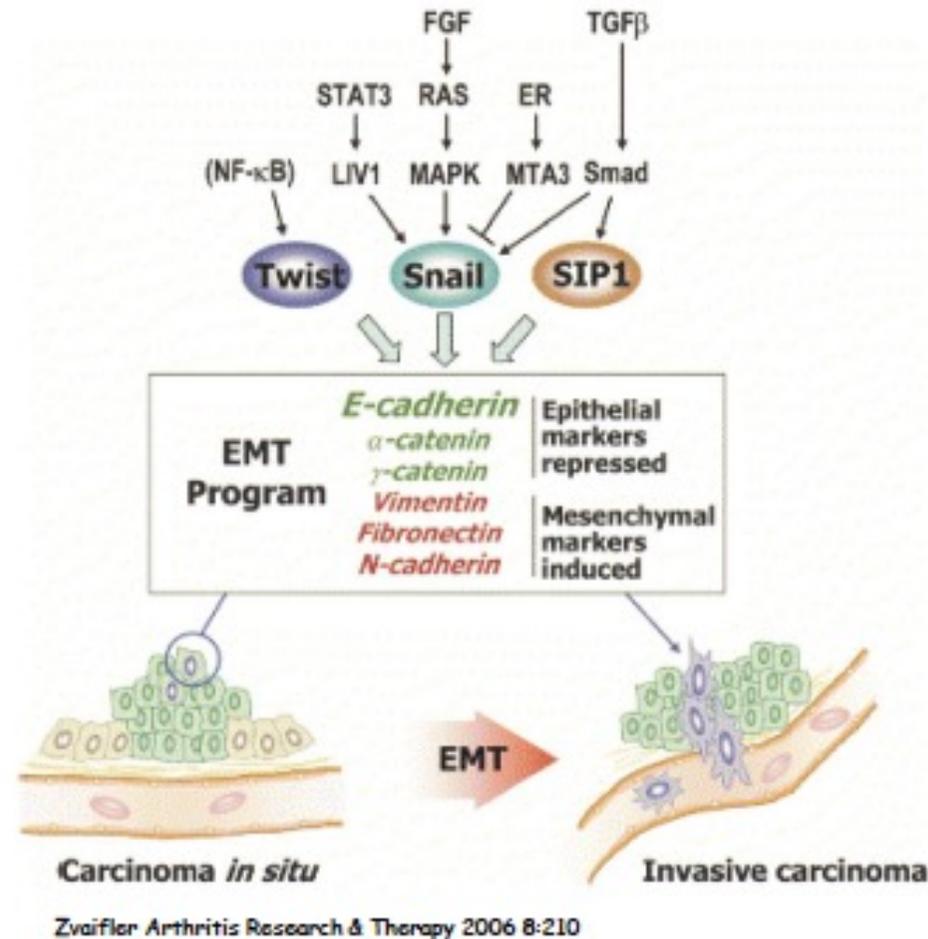


4T1 lignée de tumeur de la glande mammaire (modèle syngénique de greffe orthotopique)

**Les métastases dépendent des EMT-TF !**

Remarque : Dans ce modèle, les tumeurs primaires ne sont pas affectées par le KD de Twist

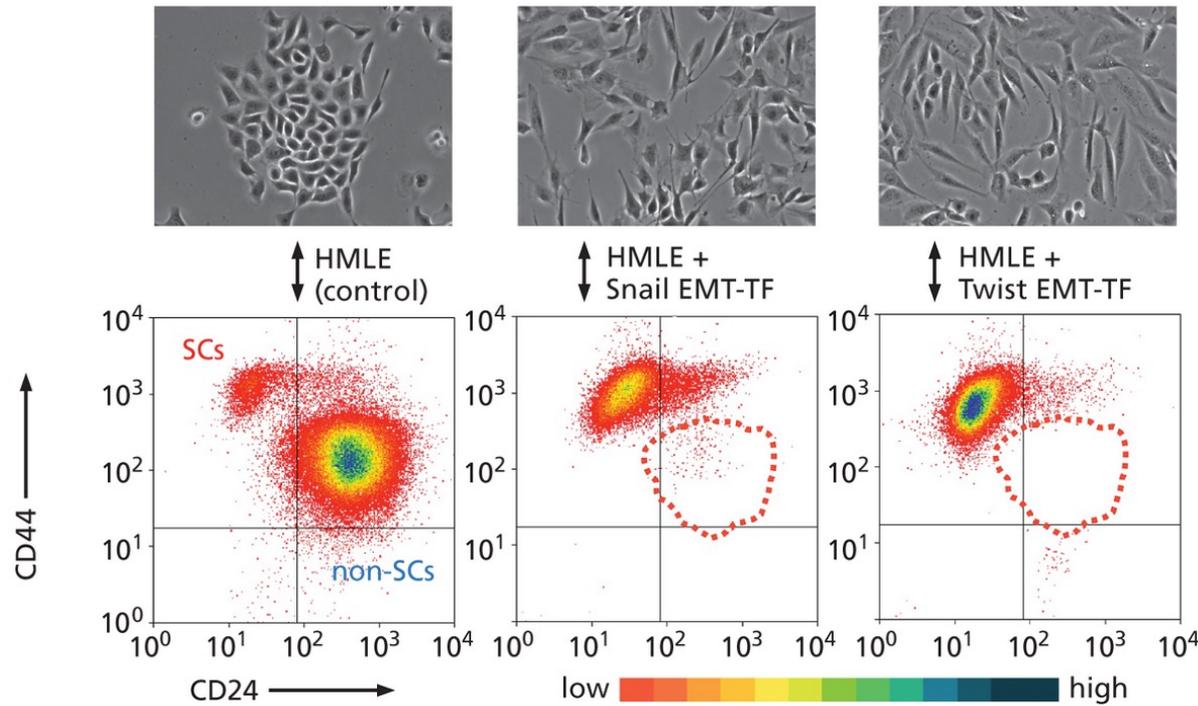
# L'activation de l'EMT par les EMT-TF confère des propriétés de cellules souches cancéreuses (1/4)



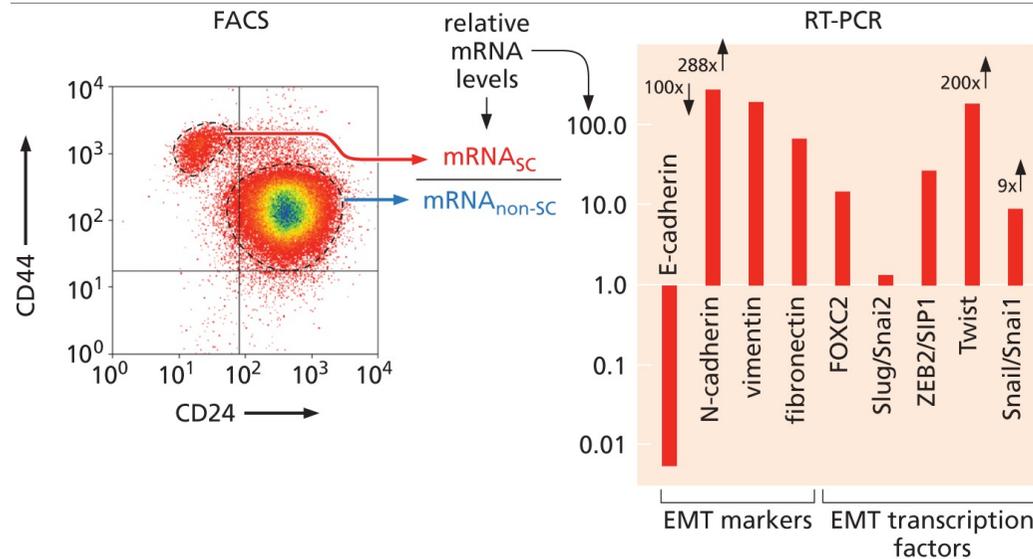
• Transcription factors Twist, Snail down-regulate E-cadherin expression

• Up-regulation of Twist or Snail (Slug) in breast cancer epithelial cells induces EMT and a breast stemness phenotype (CD44<sup>+</sup> CD24<sup>low</sup>).

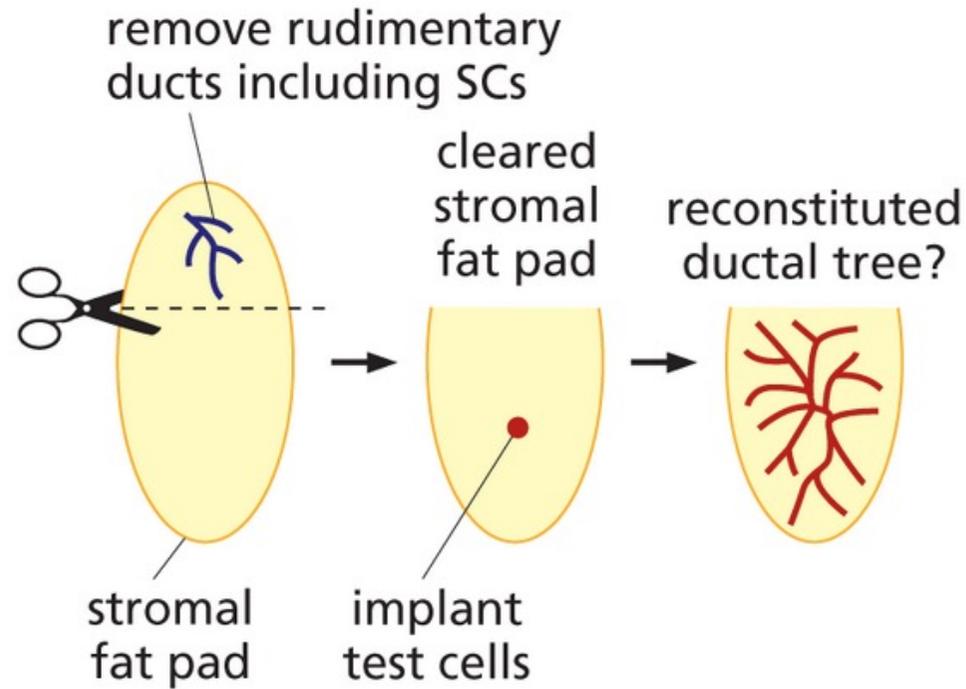
# L'activation de l'EMT par les EMT-TF confère des propriétés de cellules souches (2/4)



HMLE :  
Cellules Epithéliales  
Mammaires Humaines  
immortalisées

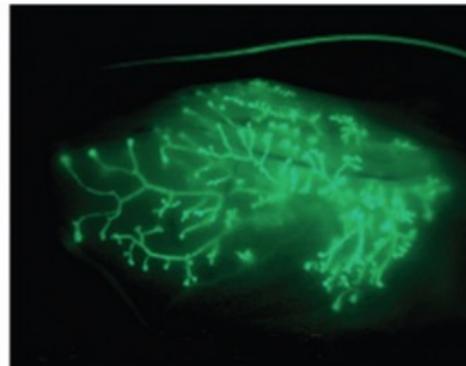
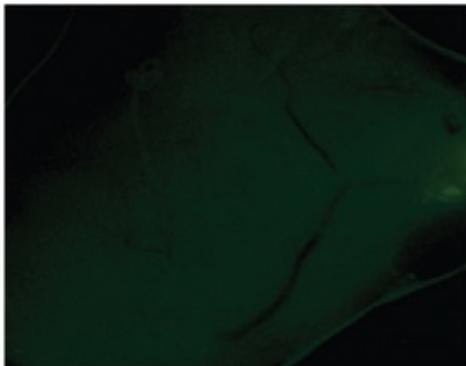


# L'activation de l'EMT par les EMT-TF confère des propriétés de cellules souches (3/4)



$10^4$  control MECs

100 MECs exposed to Slug + Sox9



SC : stem cell

MEC: non neoplastic  
Mammary epithelial cells

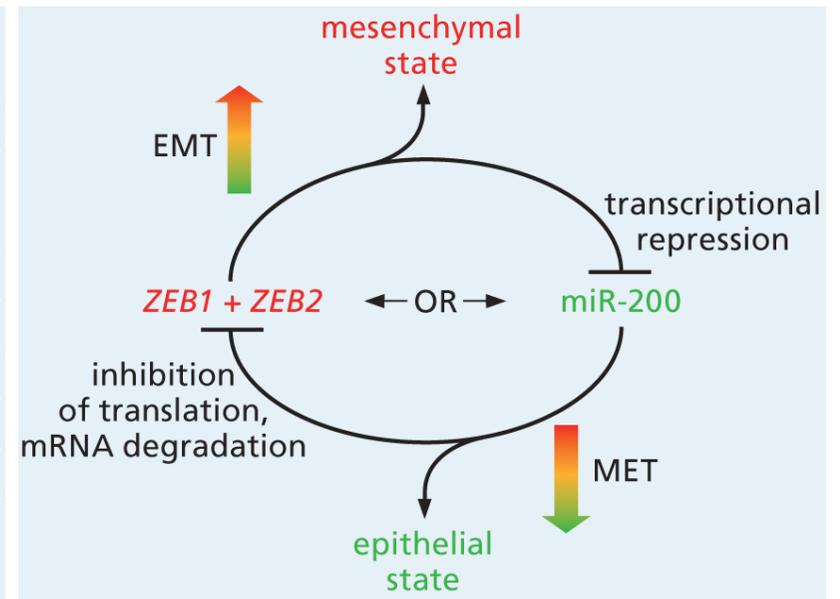
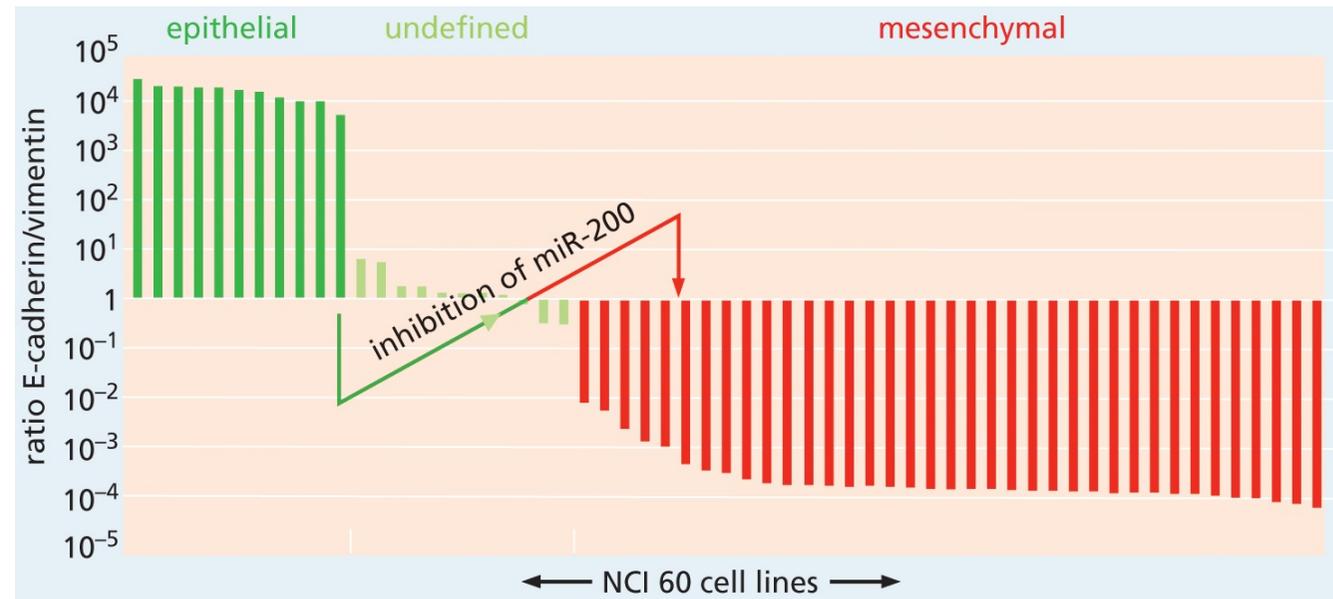
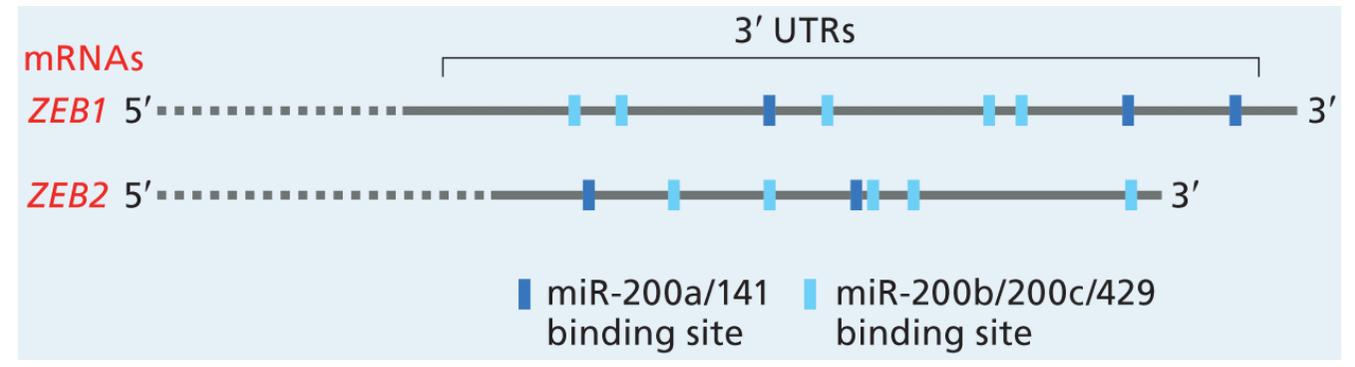
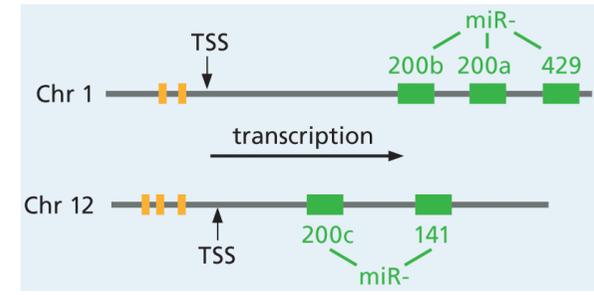
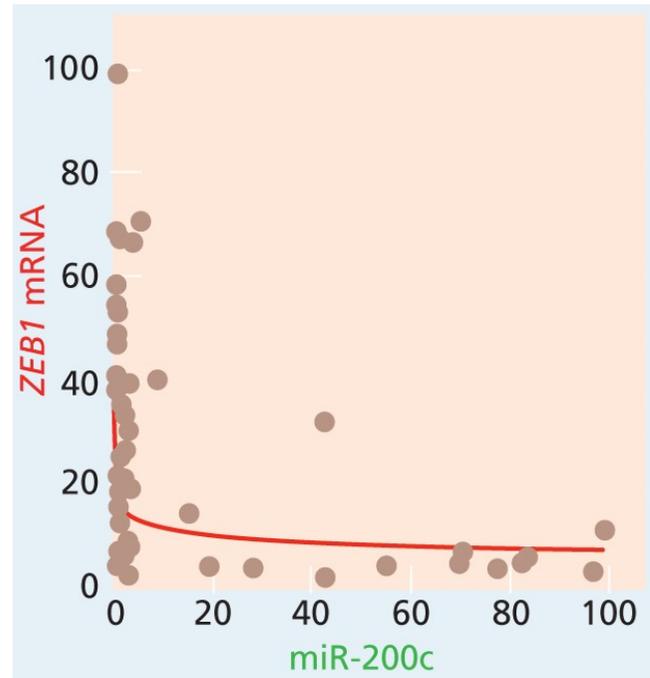
# L'activation de l'EMT par les EMT-TF confère des propriétés de cellules souches cancéreuses (4/4)

frequency of TICs in subpopulations of mammary carcinoma cells (Modèle de greffe syngénique)

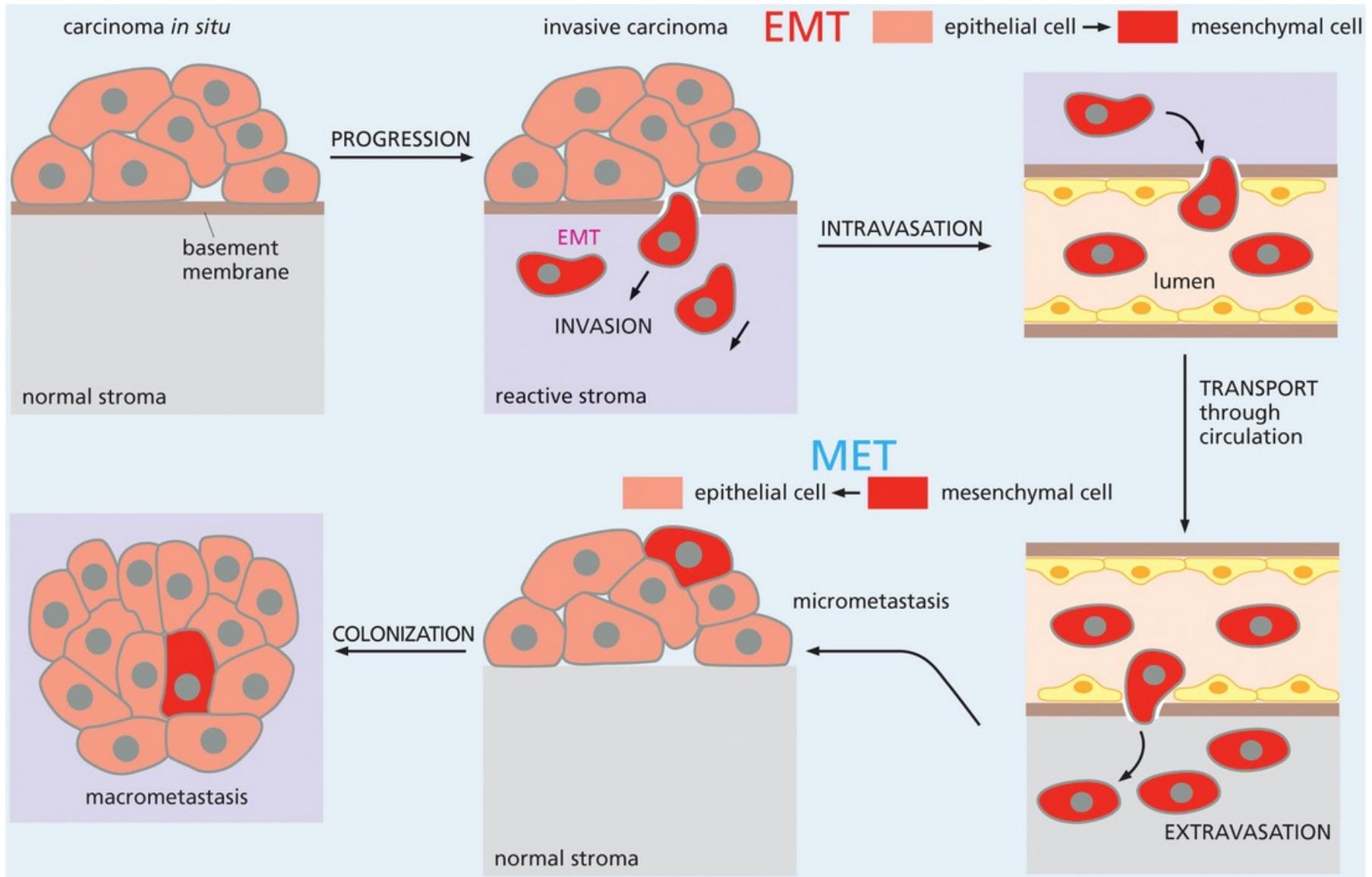
number of implanted cells	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^2$	estimated TIC frequency (95% confidence interval)
Snail-YFP <sup>hi</sup> EpCAM <sup>lo</sup>	6/6	6/6	6/6	3/6	1/143 (1/428~1/47)
Snail-YFP <sup>lo</sup> EpCAM <sup>hi</sup>	5/6	2/6	0/6	0/6	1/46,014 (1/111,052~1/19,065)

TIC = Tumor-initiating cells (= cancer stem cell)

# L'EMT est un caractère plastique influencé par des signaux contextuels

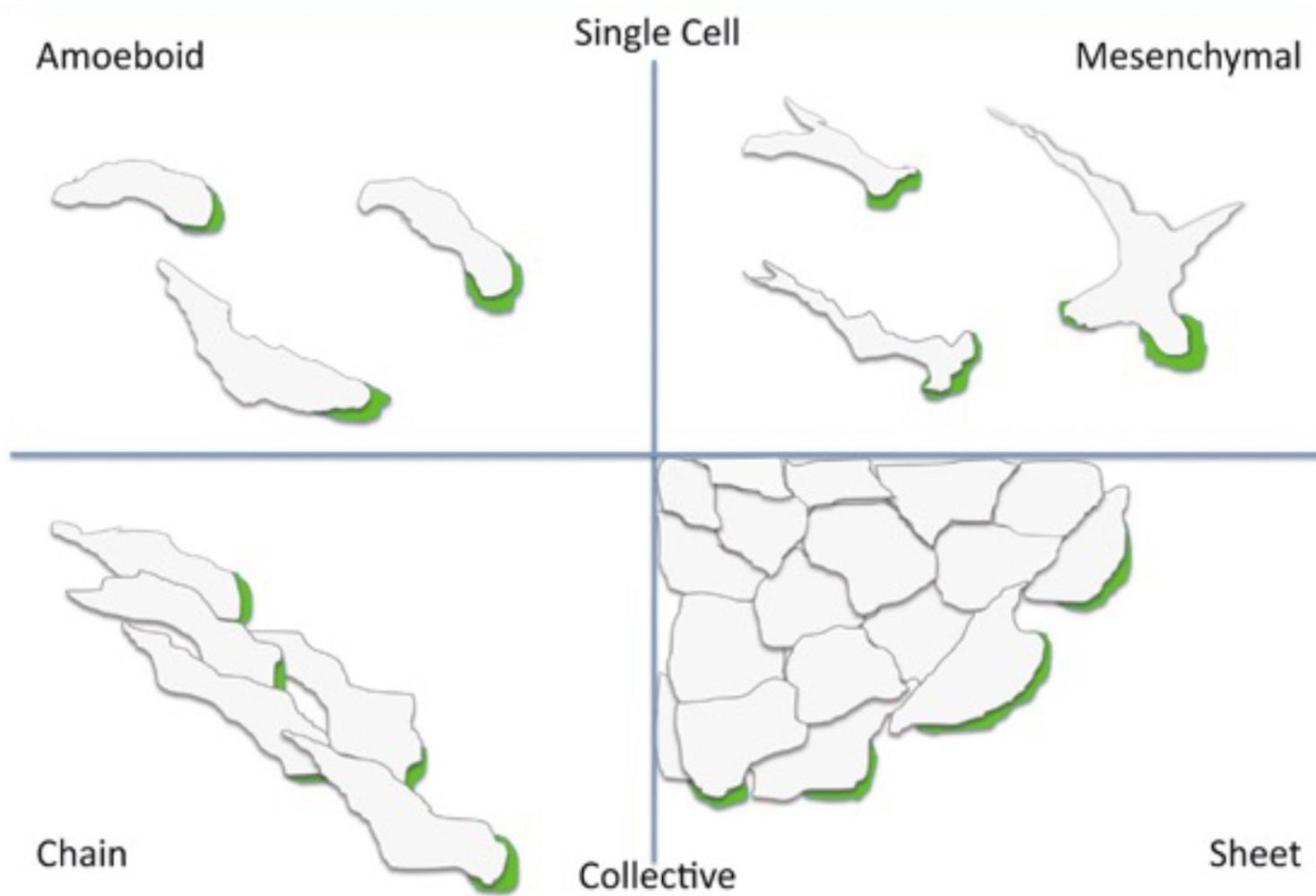


# L'EMT et la MET jouent un rôle clé dans la formation des métastases



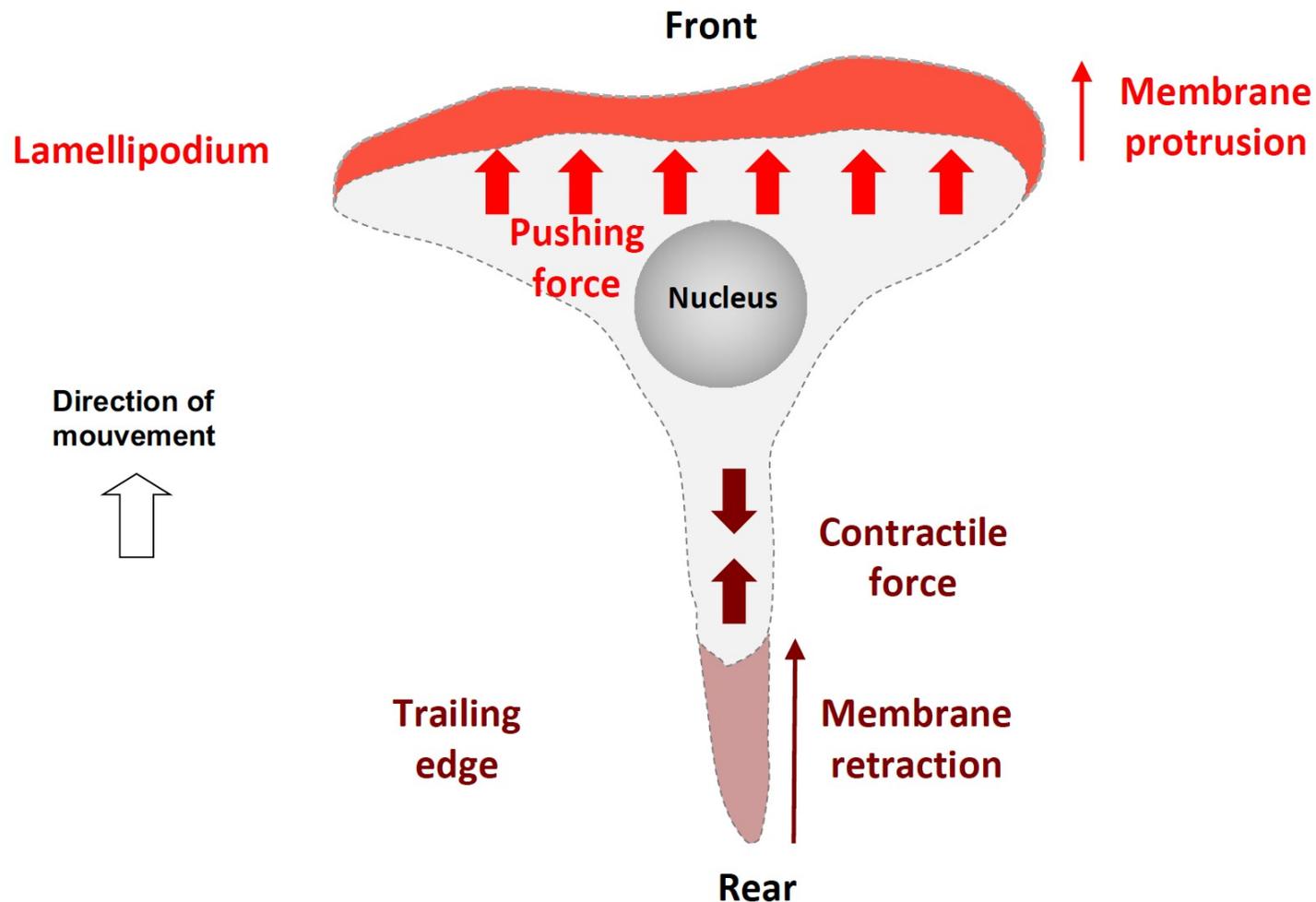
# **III/ Migrations cellulaires**

# Les modes de migration cellulaires

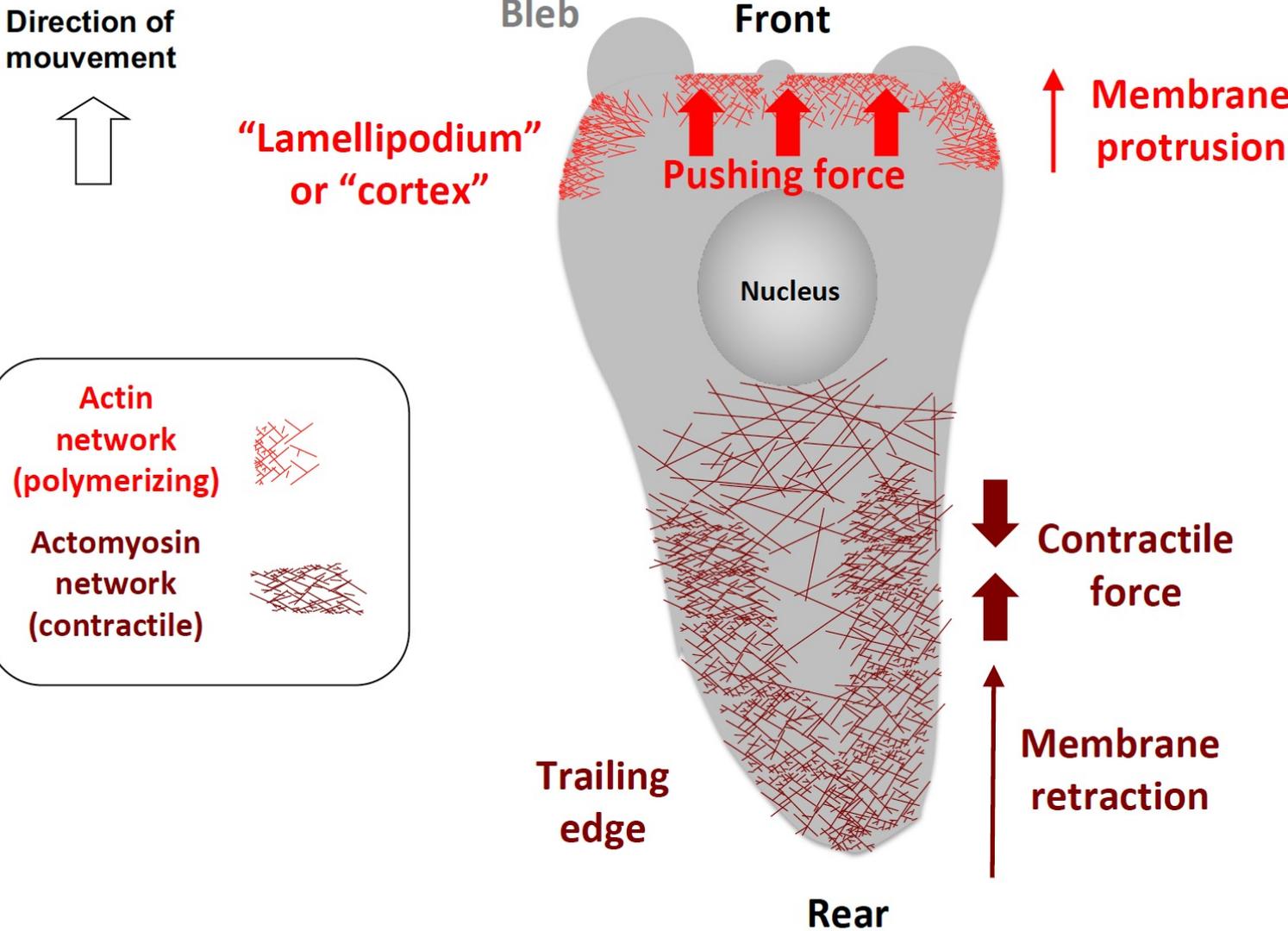


The migrating front is in green

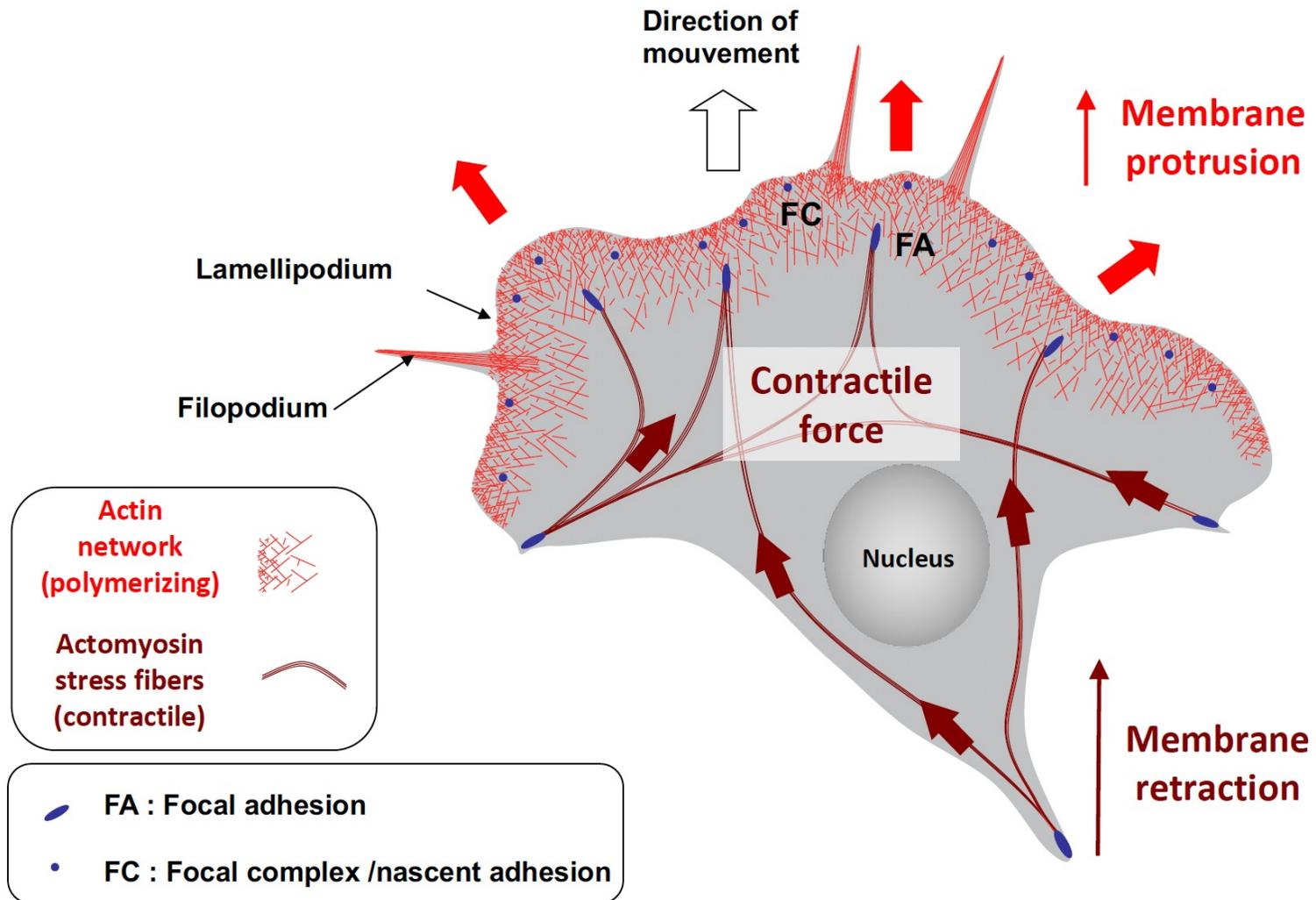
# Des forces intracellulaires favorisent la protrusion de la membrane à l'avant et la rétraction de la membrane à l'arrière



# Les cellules amiboïdes

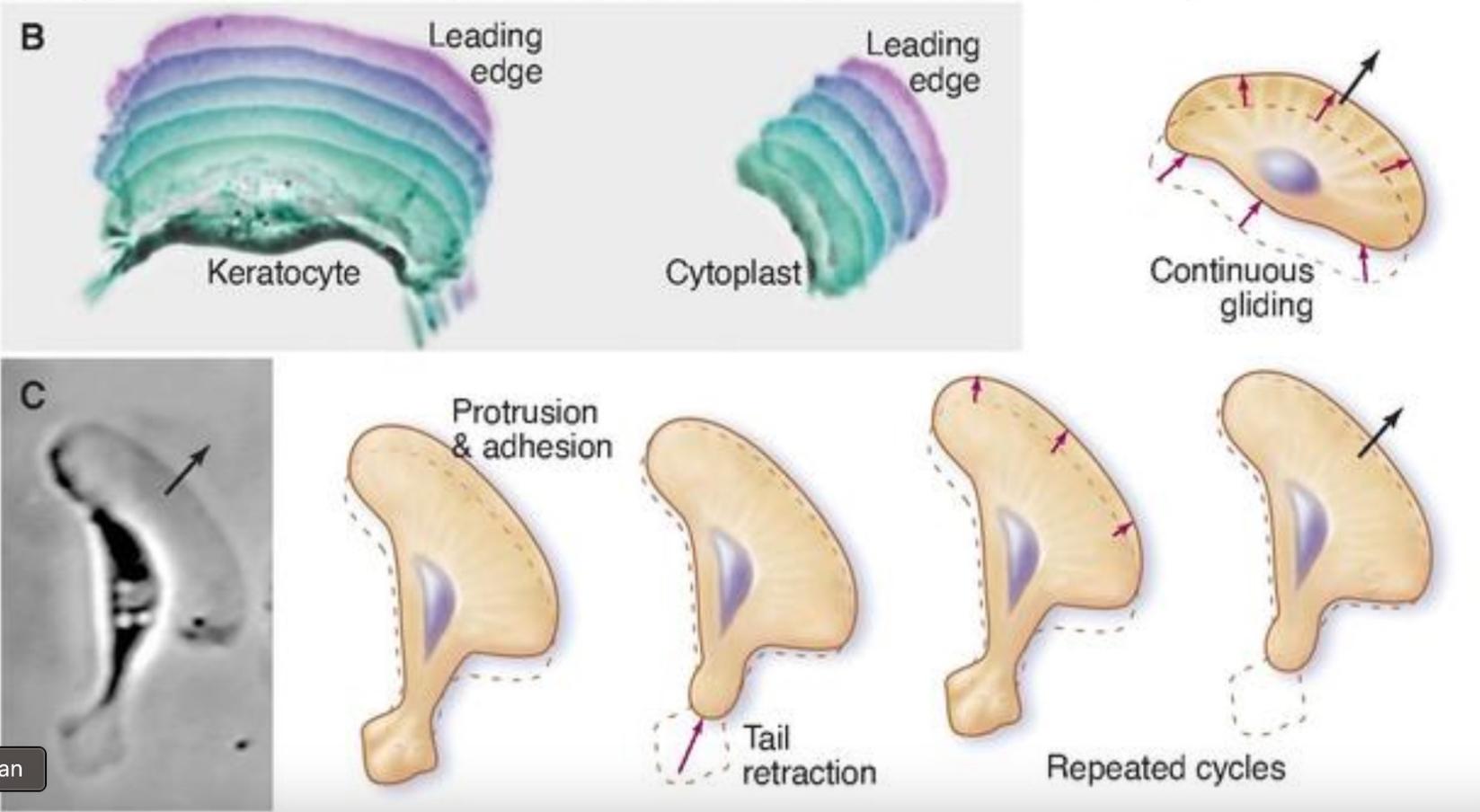


# Les cellules mésenchymateuses



**A/ Forces de protrusion des membranes:  
Rôle des filaments d'actine**

# Mobilité cellulaire par extension de lamellipodes



# La polymérisation de l'actine produit la force nécessaire au mouvement

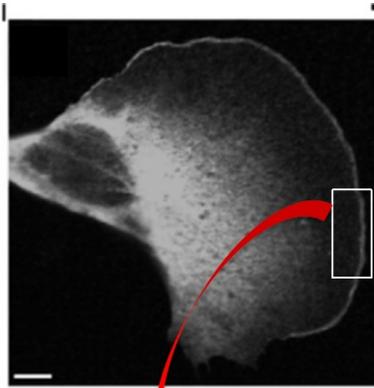
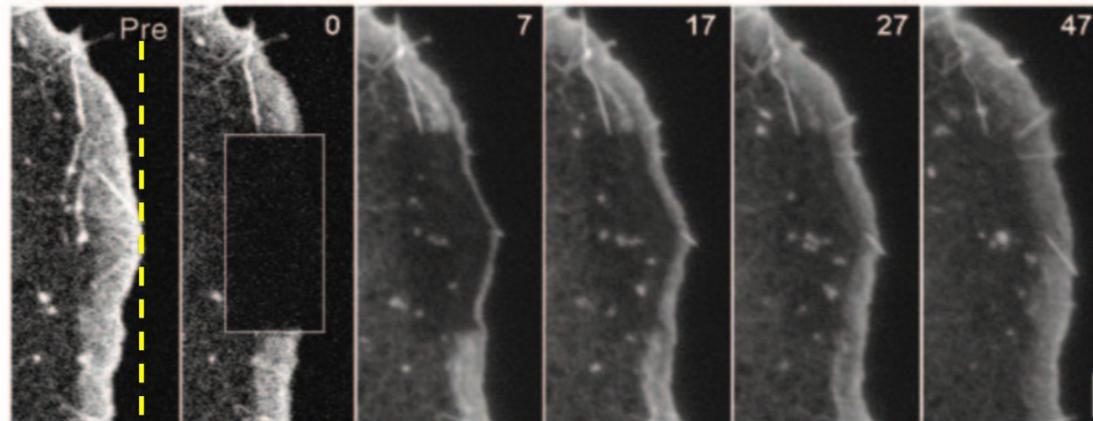
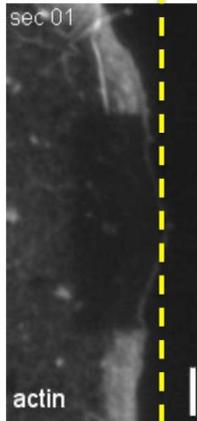
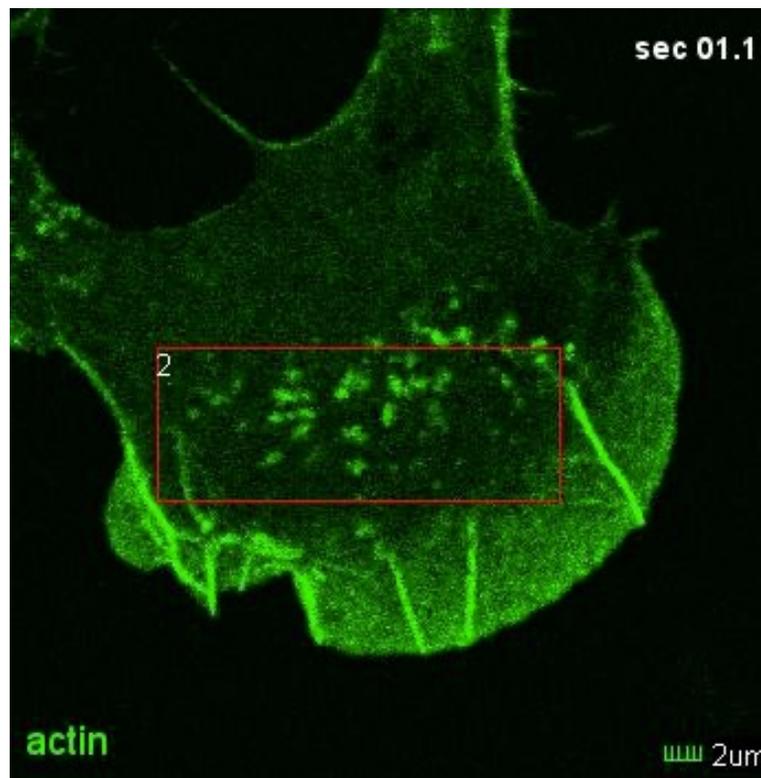
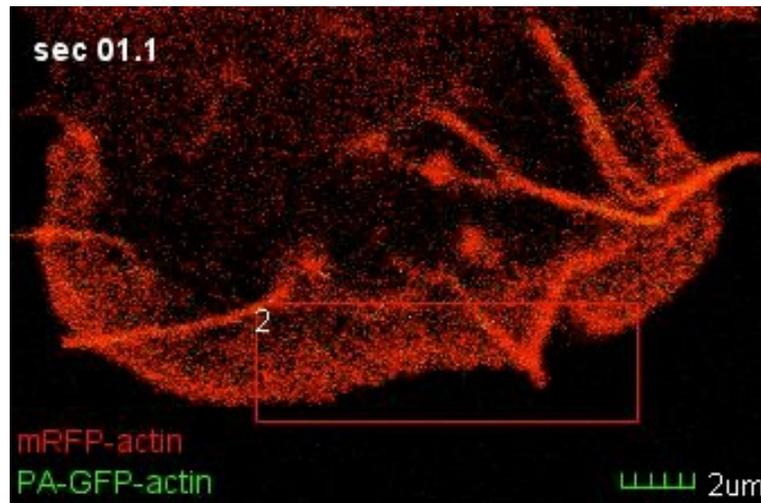
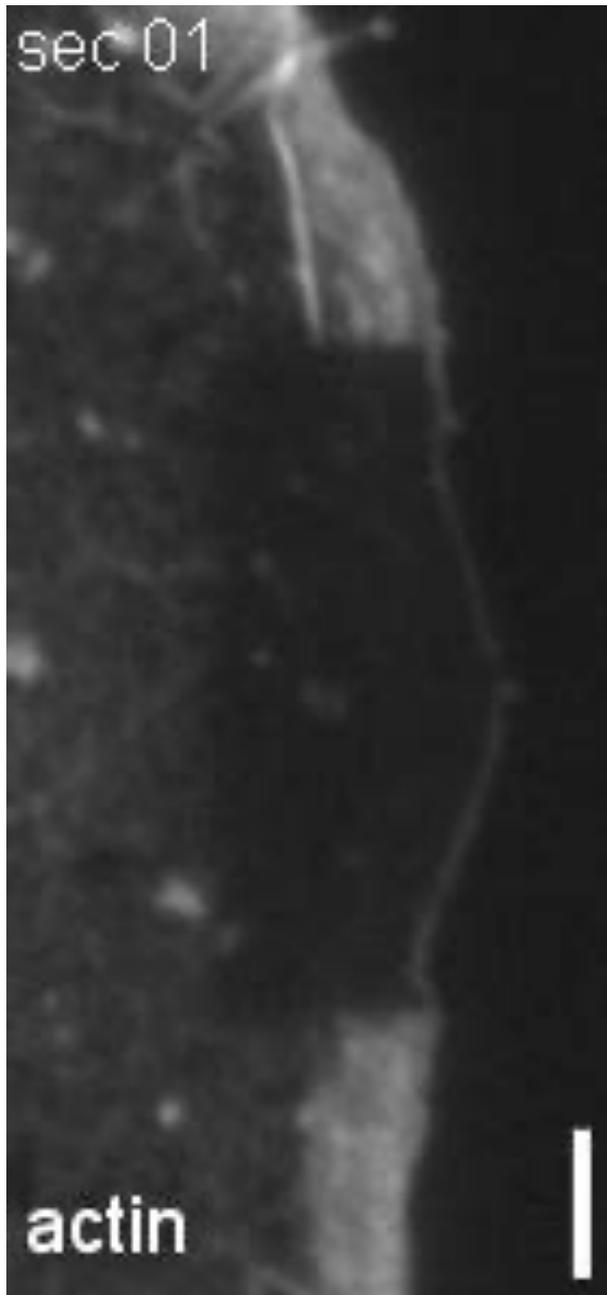


Photo-bleaching of lamellipodial actin  
in a migrating cell (Wang, 1985, Lai et al, 2008)



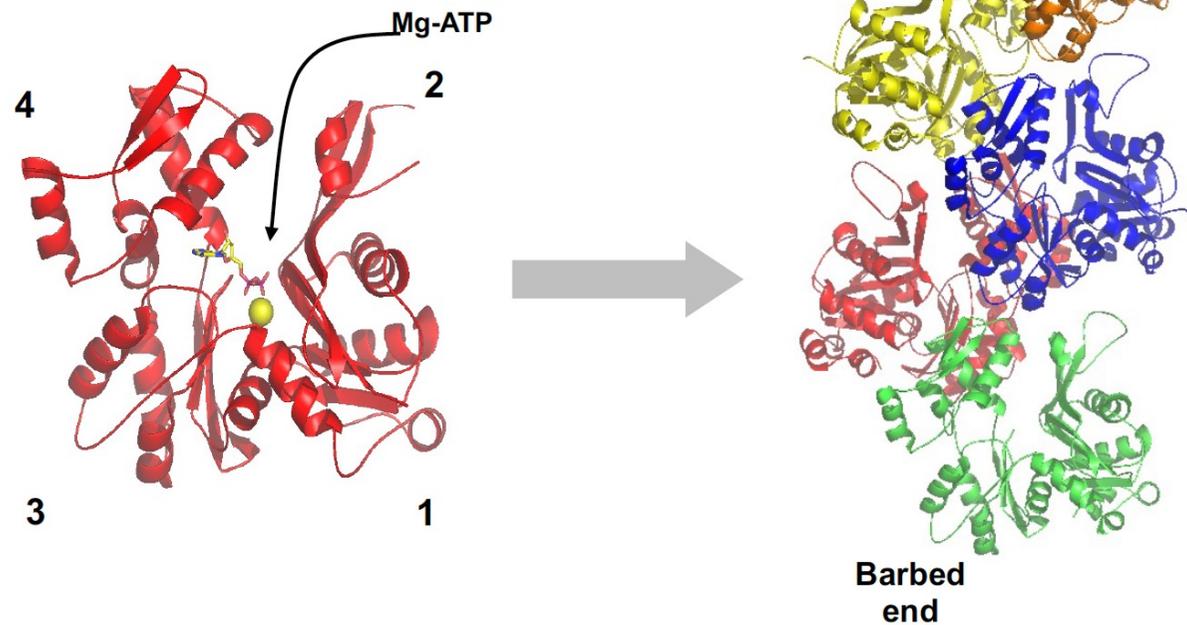


Co expression of  
**RFP-actin**  
+  
photoactivable  
**GFP-actin**

**FRAP of the  
central part  
of the cell**

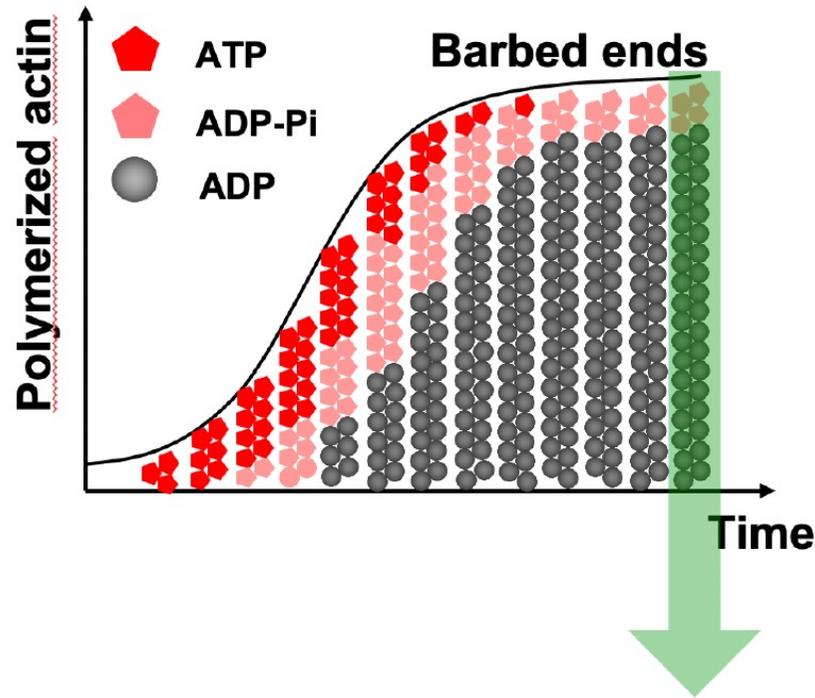
# La dynamique de l'actine produit la force nécessaire au mouvement

1. Actin is a conserved eukaryotic globular protein of 42 kDa
2. Actin polymerises into polarised helical filaments
3. Actin binds 1 molecule of ATP



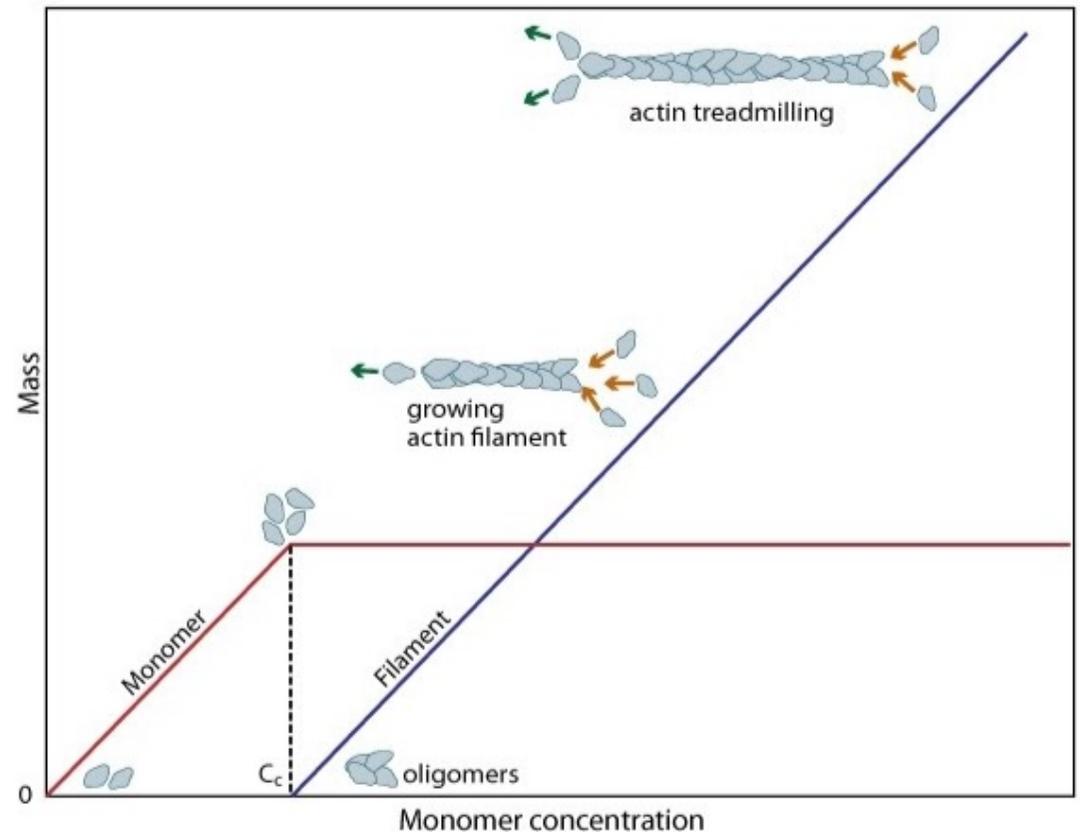
# La dynamique de l'actine produit la force nécessaire au mouvement

A



Dans les cellules le cytosquelette d'actine est maintenu à un état d'équilibre

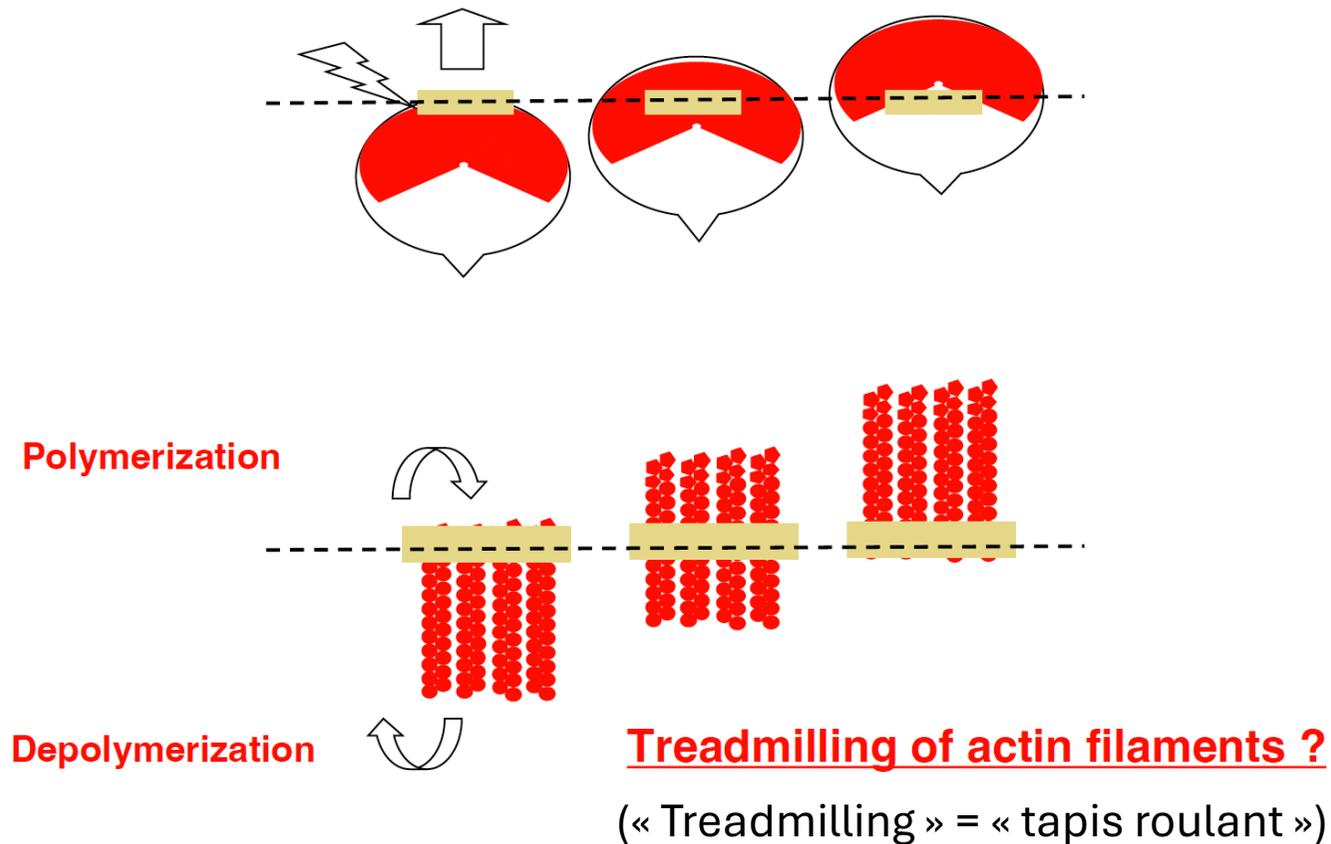
B



A l'état d'équilibre, la polymérisation des filaments d'actine côté + (Barbed-end) compense la dépolymérisation des filaments d'actine côté - (Pointed-enc

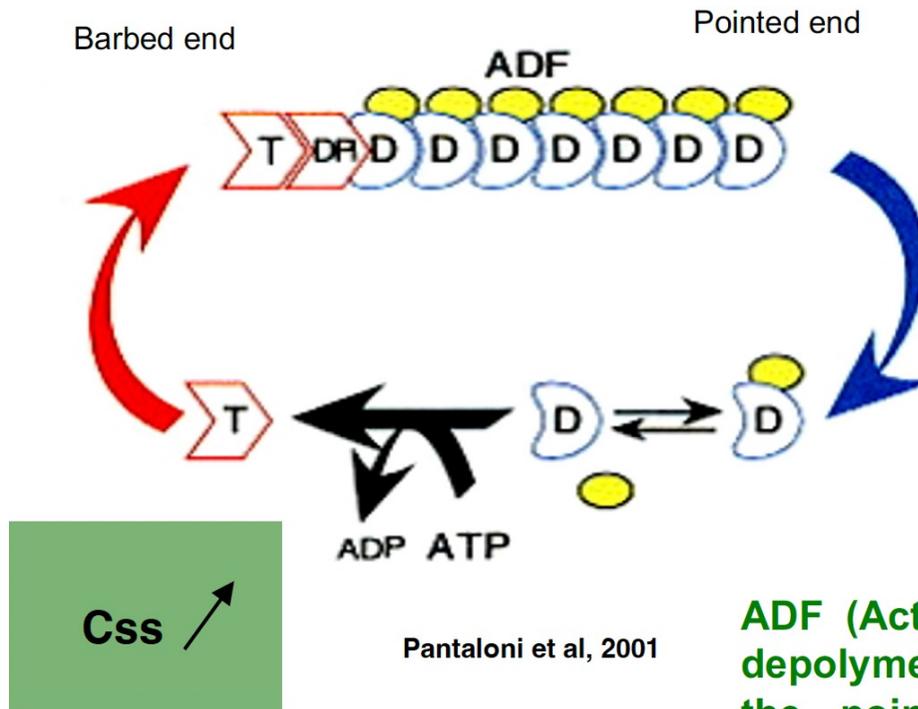
# La dynamique de l'actine produit la force nécessaire au mouvement

Photo-bleaching of lamellipodial actin  
in a migrating cell (Wang, 1985)



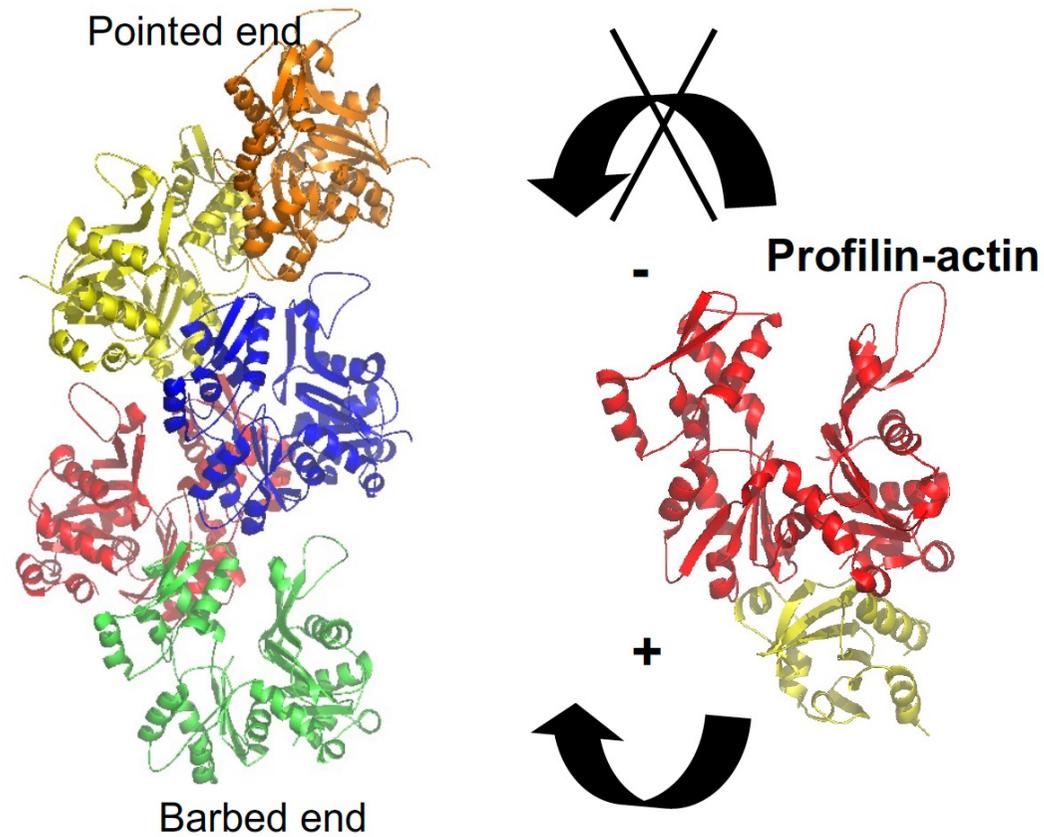
Cependant, le mécanisme de tapis roulant est trop lent pour rendre compte des rapides processus observés dans les cellules vivantes!

# Les ADF (Actin Depolymerizing Factor) favorise la dépolymérisation des filaments côté -



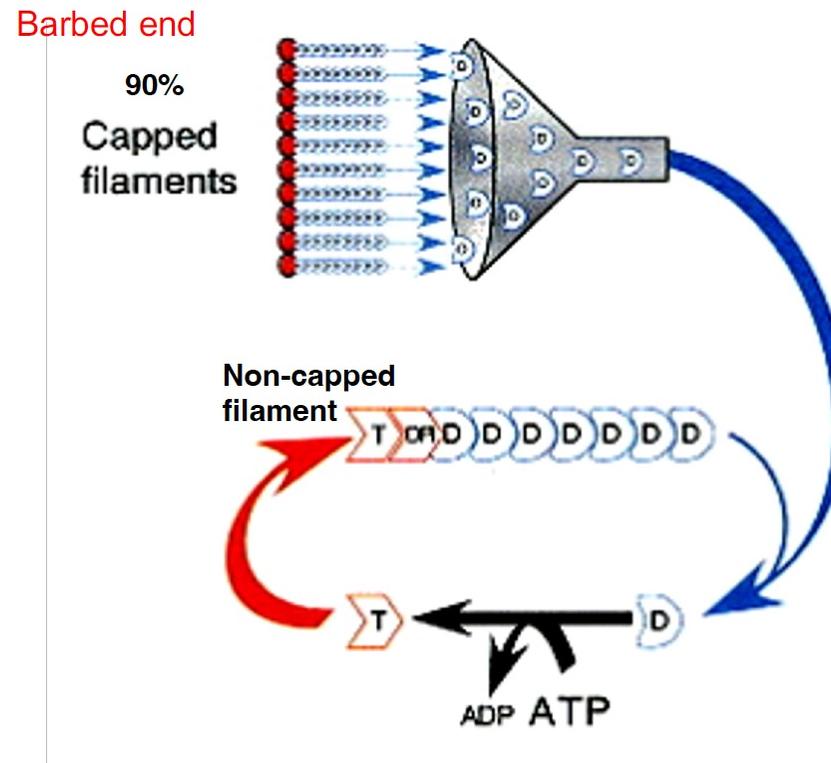
**ADF (Actin Depolymerizing Factor) :** depolymerises actin filaments from the pointed end to increase the concentration of monomeric actin at steady state which finally enhances barbed end elongation.

# La Profilin favorise la polymérisation des filaments côté +



Schutt et al., 1993

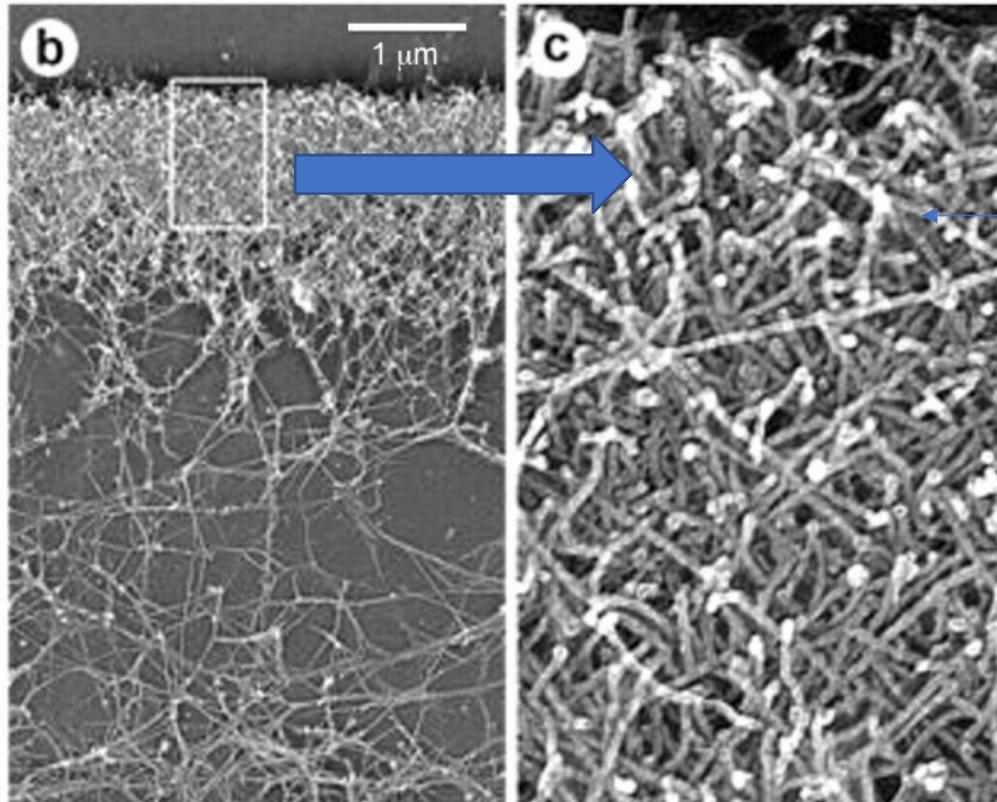
# Des protéines de coiffe (CP) bloquent la polymérisation côté + et augmentent le phénomène de tapis roulant des filaments non coiffés



Problème: In fine les CP bloquent le système. Les cellules doivent donc générer de nouvelles extrémités + non coiffées pour contrebalancer l'activité des protéines CP!

# Présence d'un réseau branché d'actine au front du lamellipode

Front  
du lamellipode

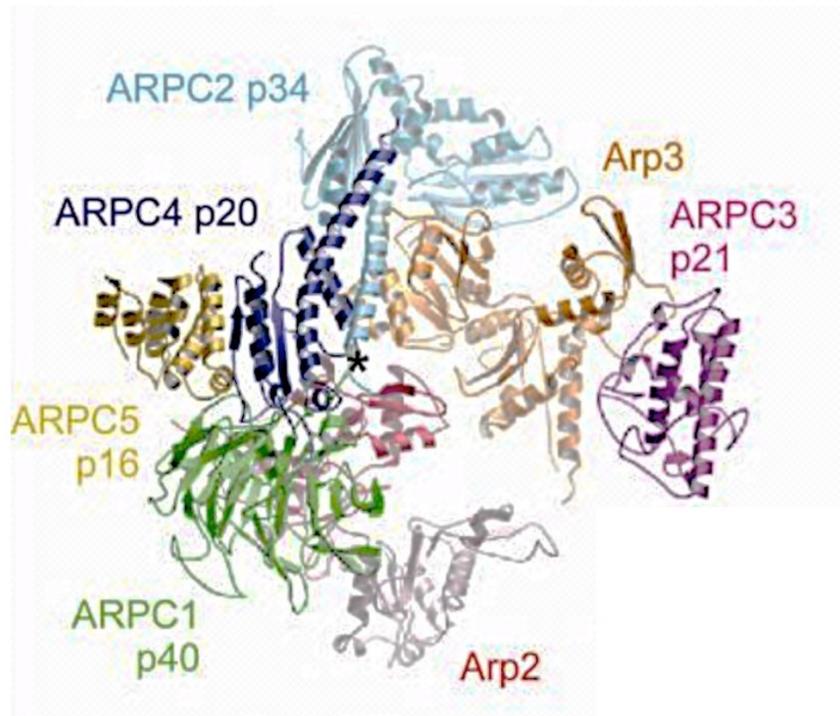


Réseau branché  
d'actine  
(en forme de Y)

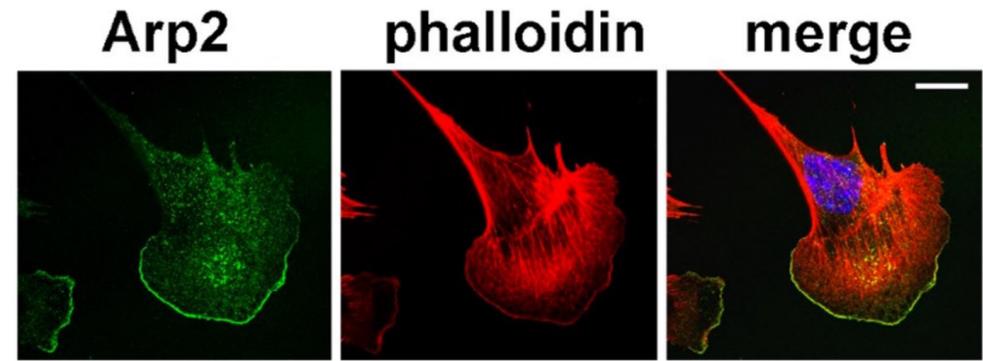
Micrographie électronique au niveau d'un kératinocyte  
de xénope

# Le complexe ARP2/3 est localisé au front du lamellipode au niveau des points de branchement

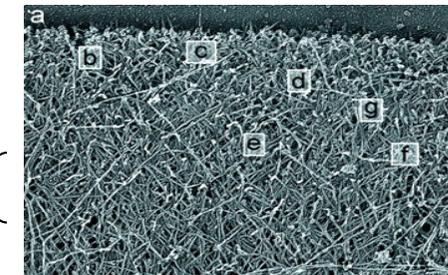
## Structure



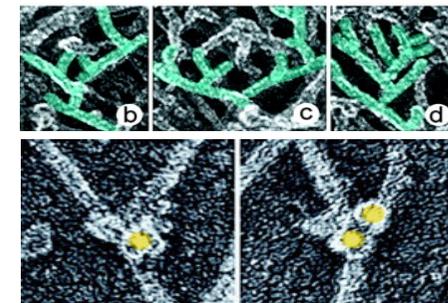
## Localisation



## Branched actin network

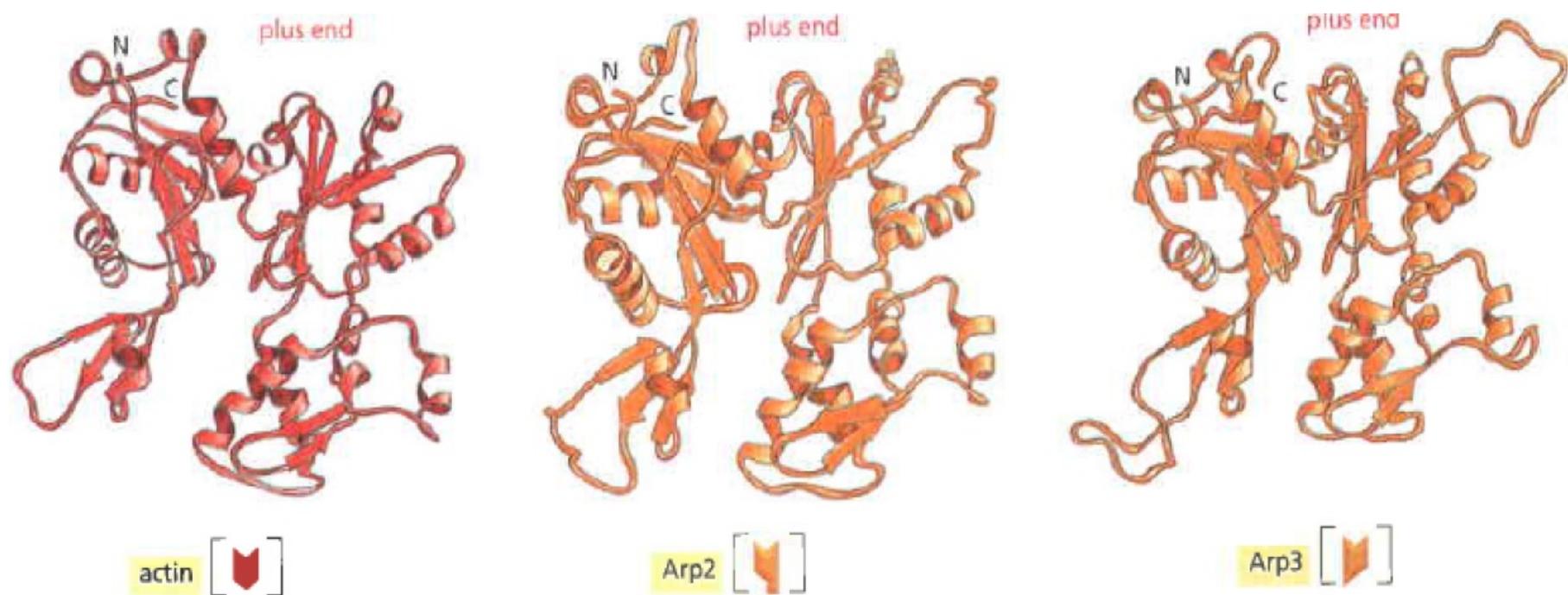


## Immuno-gold labelling of Arp2/3 (EM)

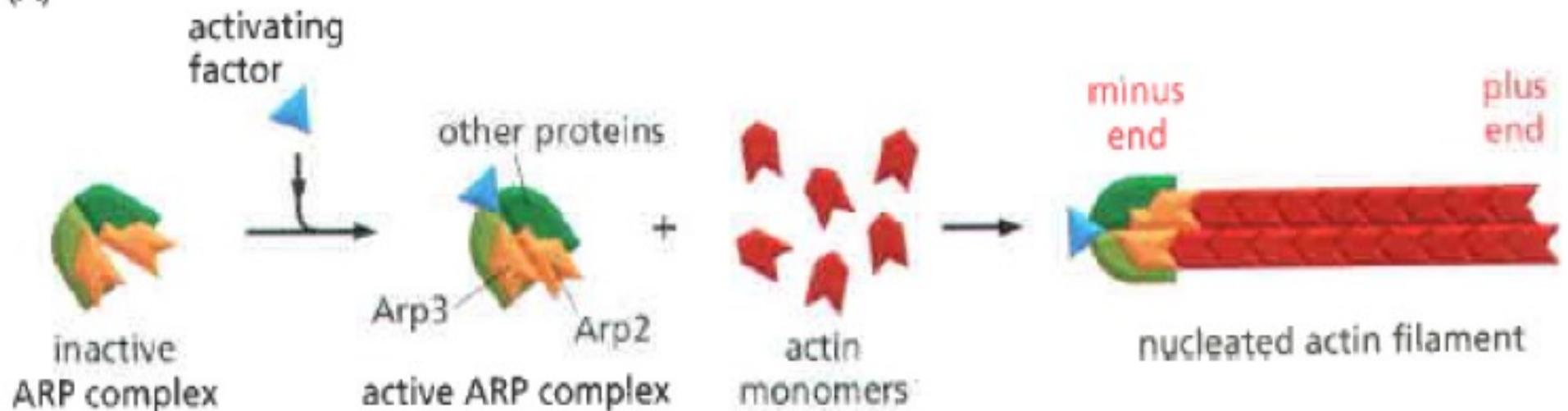


From Svitkina et al, 1999

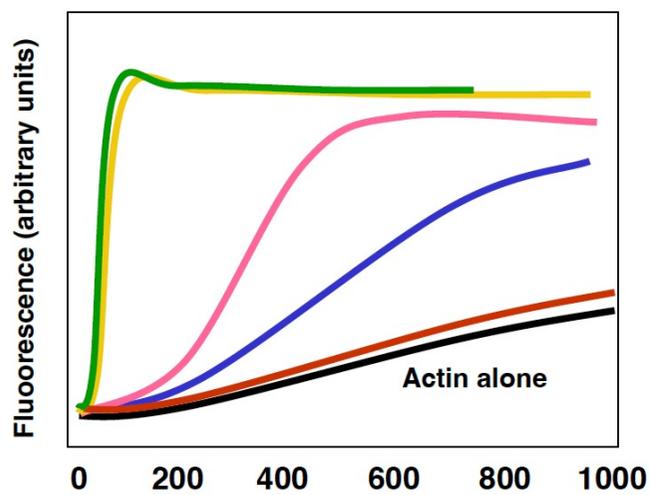
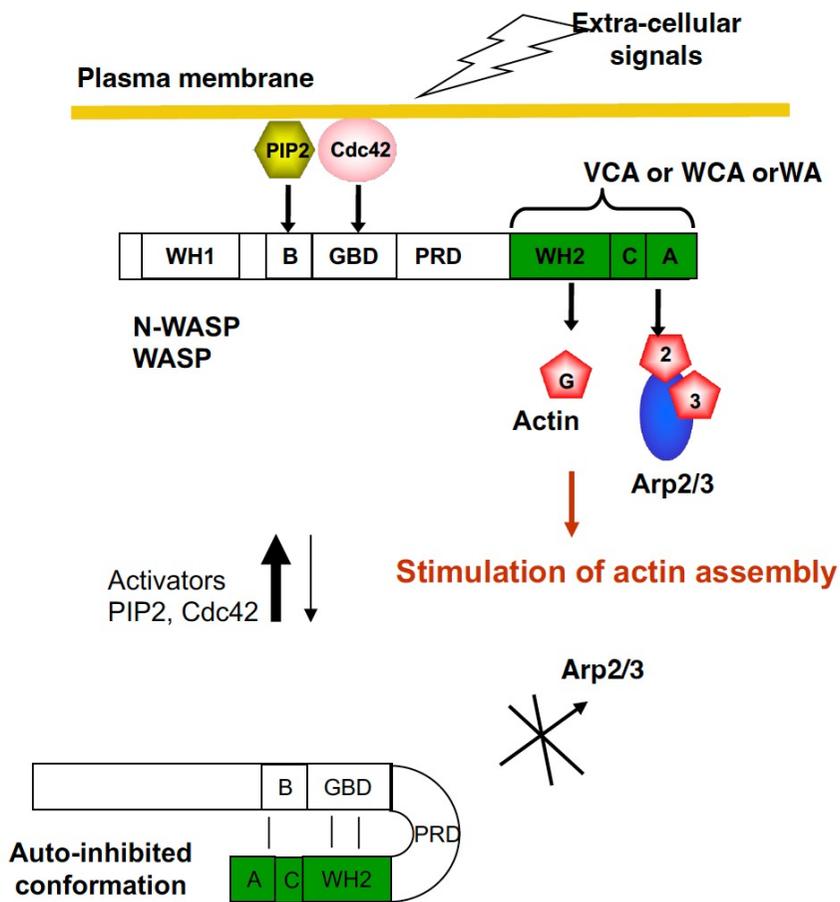
# Le complexe ARP2/3 et la polymérisation de l'actine



(A)



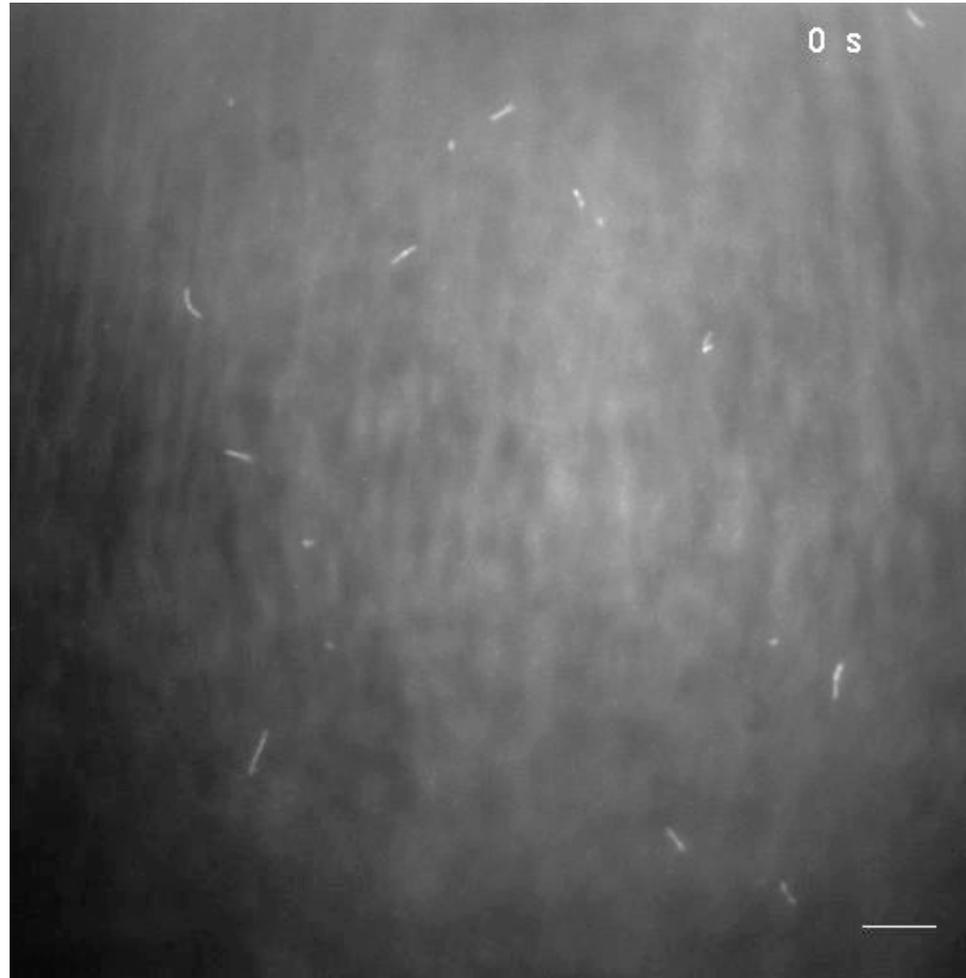
# Le complexe ARP2/3 et les protéines WASP favorisent la formation de nouveaux filaments d'actine à partir de filaments préexistants



- Actin alone
- Actin + Arp2/3
- Actin + Arp2/3 + N-WASP
- Actin + Arp2/3 + N-WASP + Cdc42
- Actin + Arp2/3 + N-WASP + Cdc42 + PIP2
- Actin + Arp2/3 + VCA

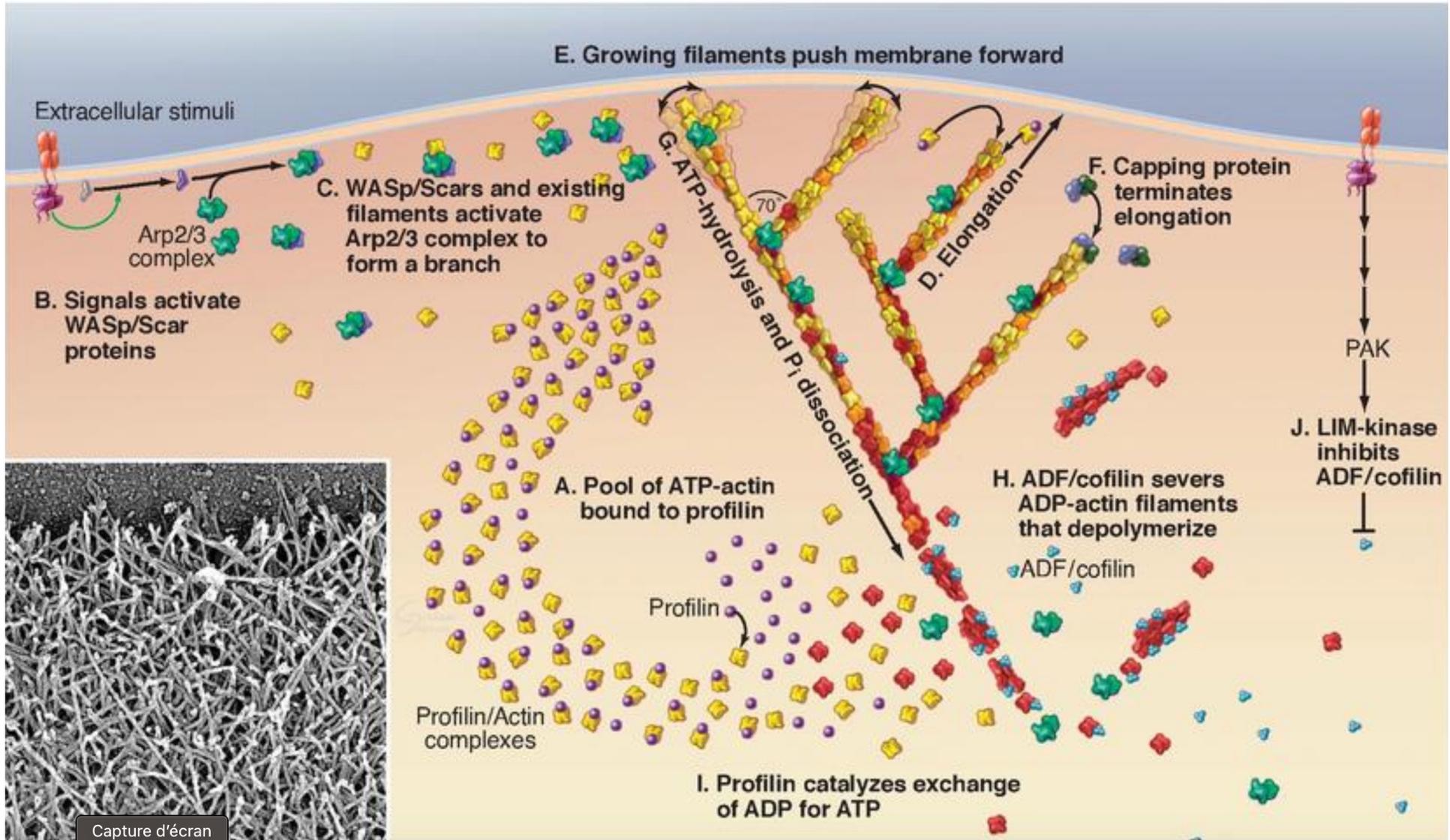
From Rohatgi et al, 1999  
Egile et al, 1999

# Le complexe ARP2/3 et les protéines WASP favorisent la formation de nouveaux filaments d'actine à partir de filaments préexistants

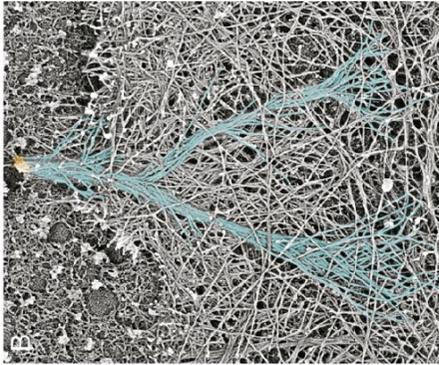


*In vitro (Arp2/3 + VCA + actin)*

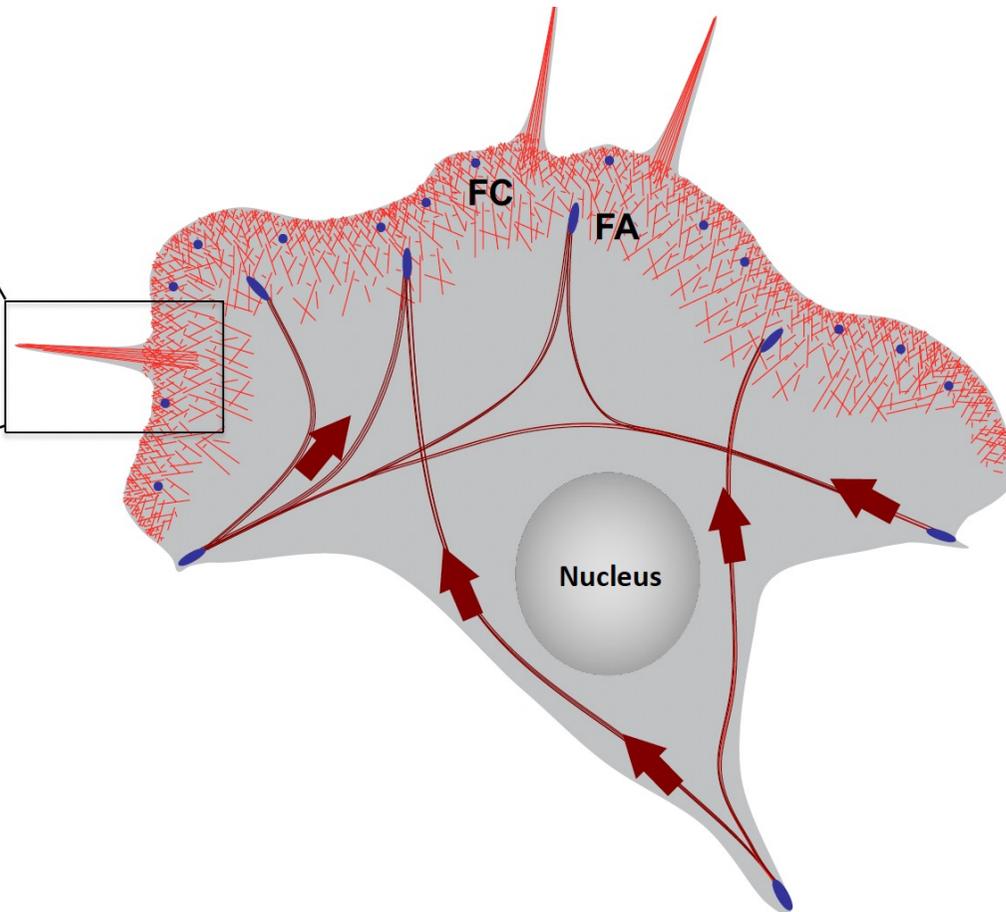
# Dynamique du cytosquelette d'actine



# Les filopodes



Filopodium observed in electron microscopy (TEM). The actin filaments that belong to the filopodium are highlighted in blue



**Actin network (polymerizing)** 

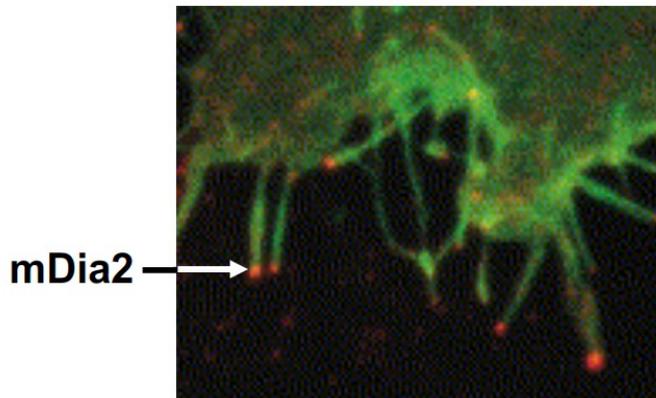
**Actomyosin stress fibers (contractile)** 

 **FA : Focal adhesion**

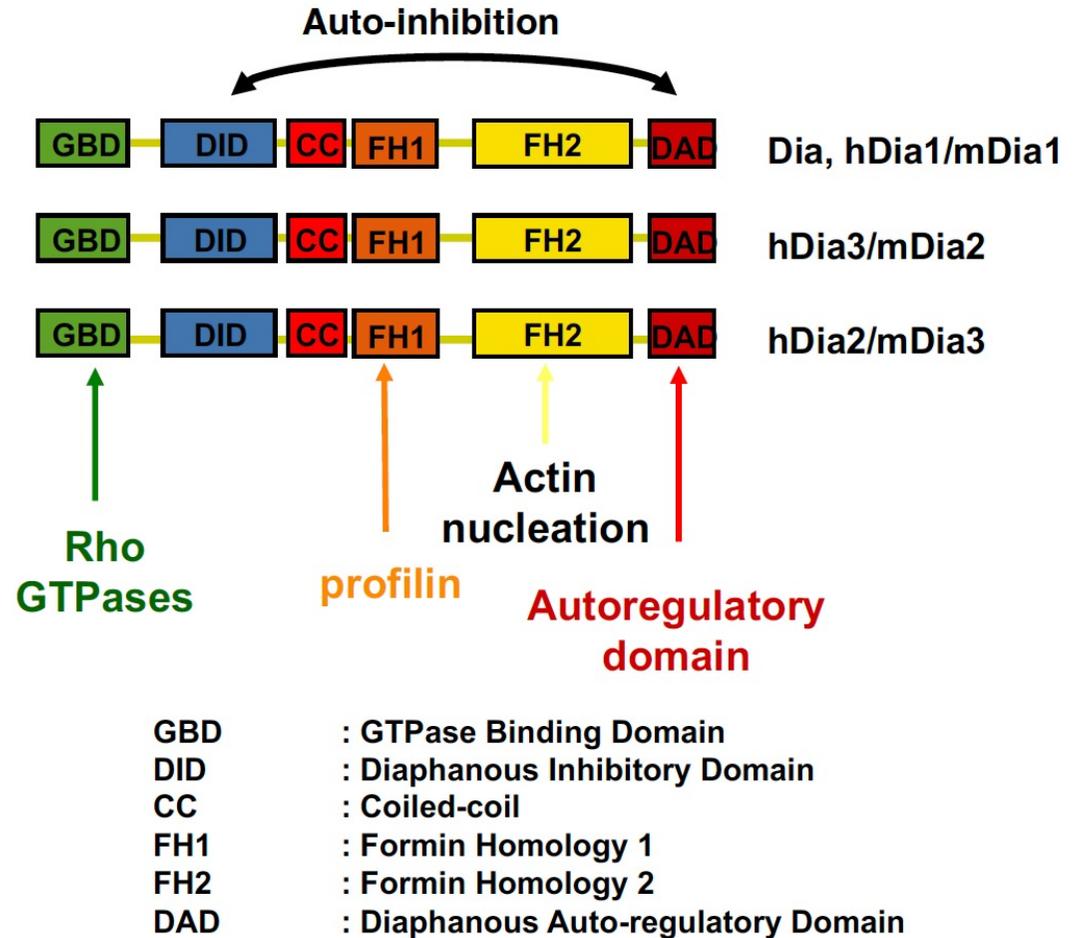
 **FC : Focal complex / nascent adhesion**

# Les formines

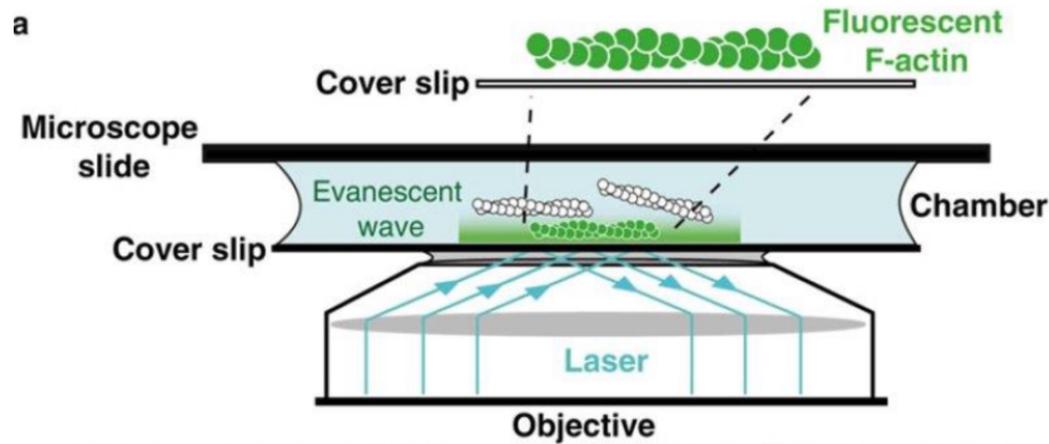
Filopodia, cell polarity,  
endosome movement,  
cytokinesis



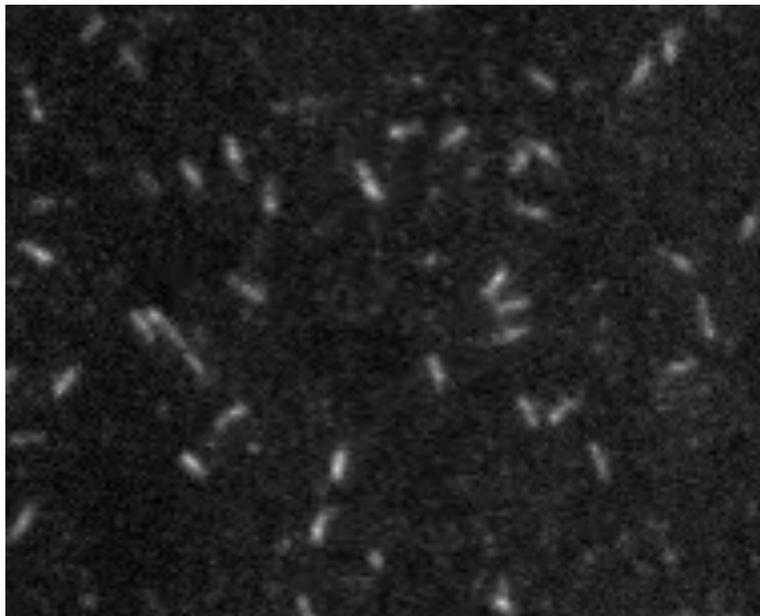
Filopodia  
(Faix et Grosse, 2006)



# Les formines contribuent à l'élongation des filaments d'actine en présence de profiline



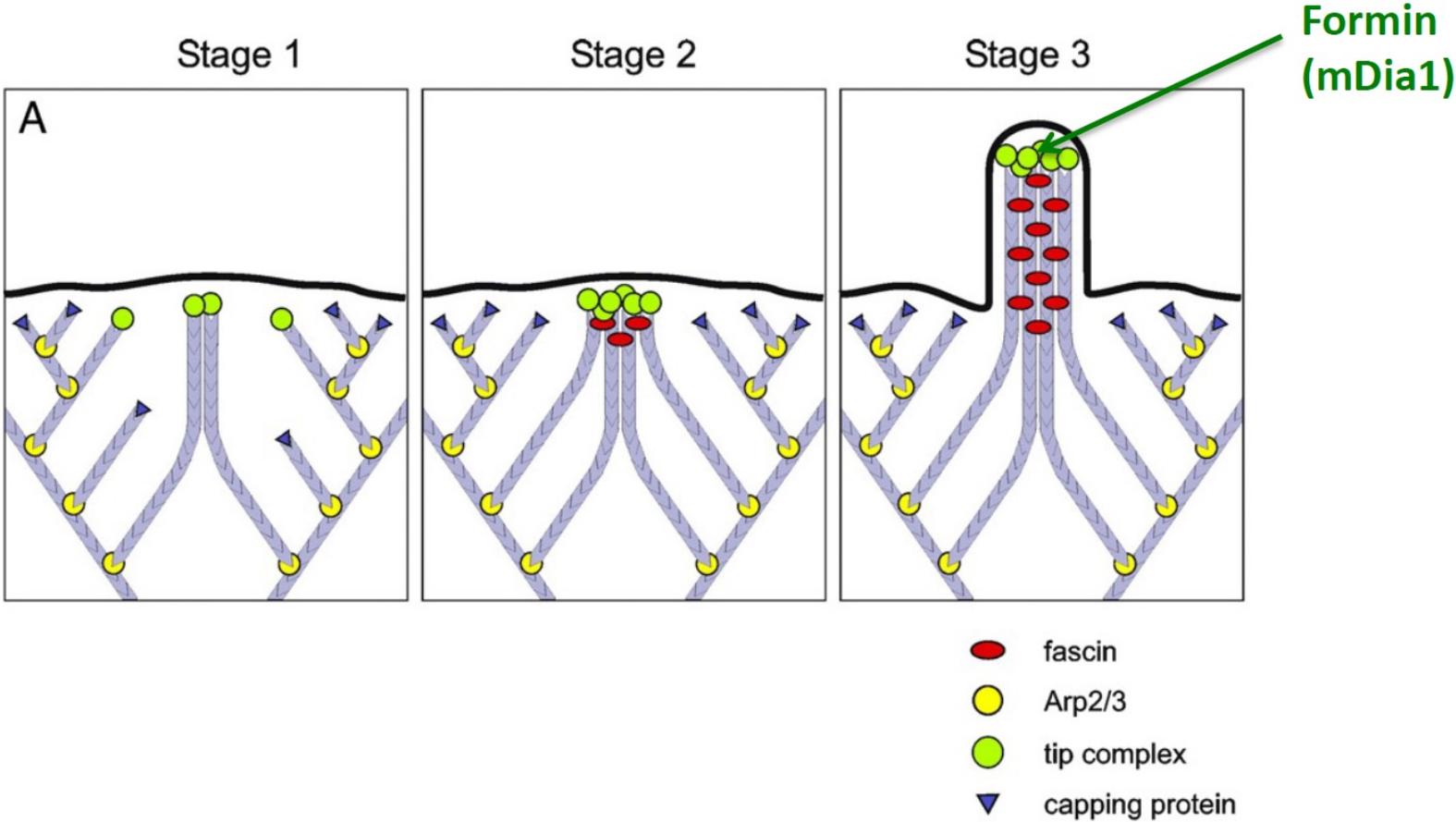
FH1-FH2



FH1-FH2 + Profilin



# Mécanisme de formation des filopodes



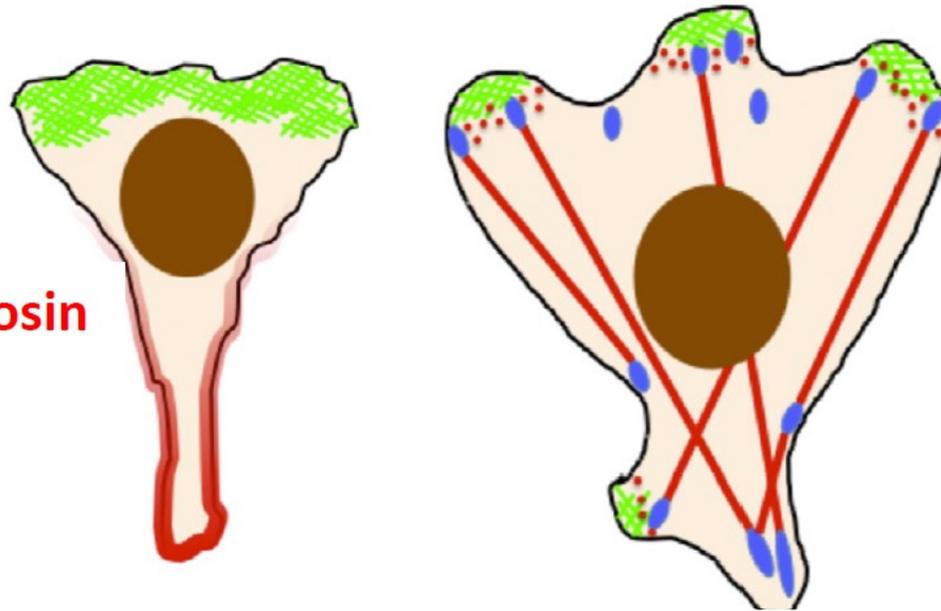
**B/ Force de rétraction des membranes:  
Rôle des fibres d'actomyosines**

## Réseau d'actomyosine dans les cellules en migration

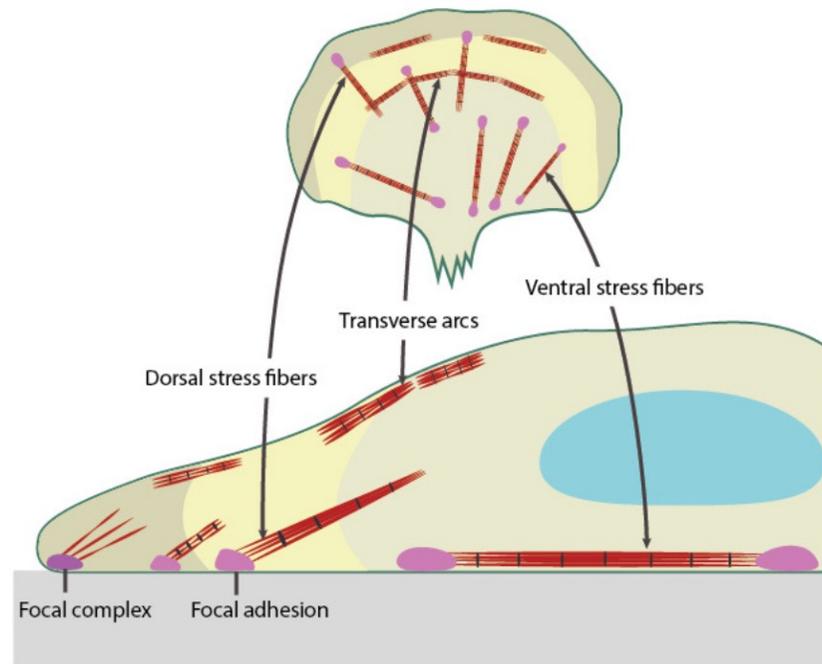
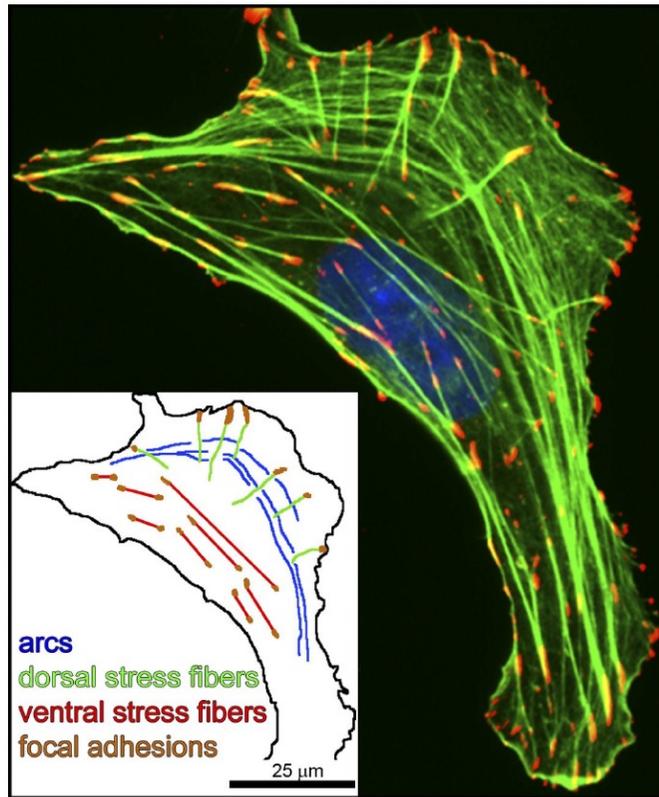
**Polymerizing actin**

**Contractile Actomyosin**

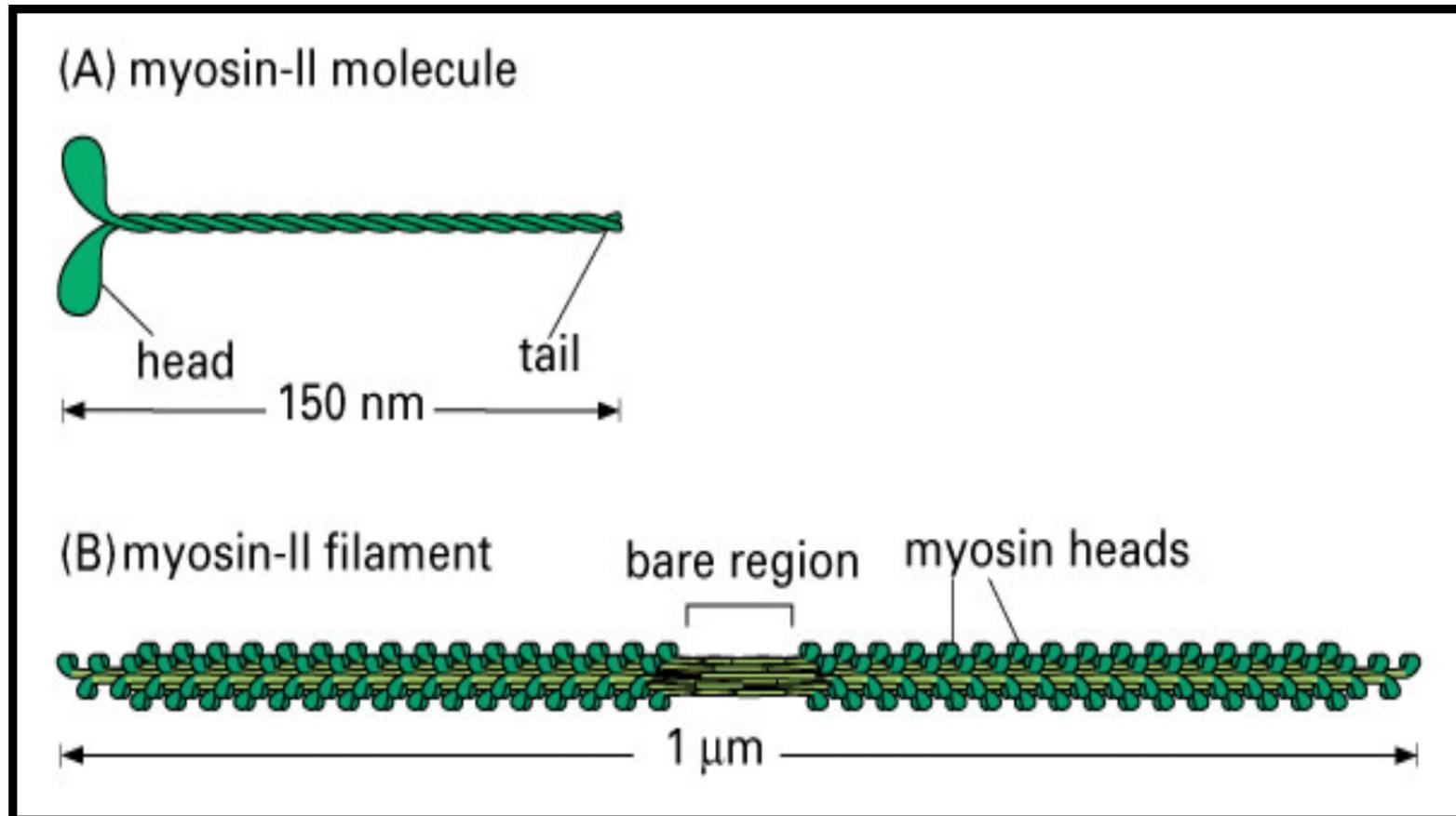
**Focal adhesions**



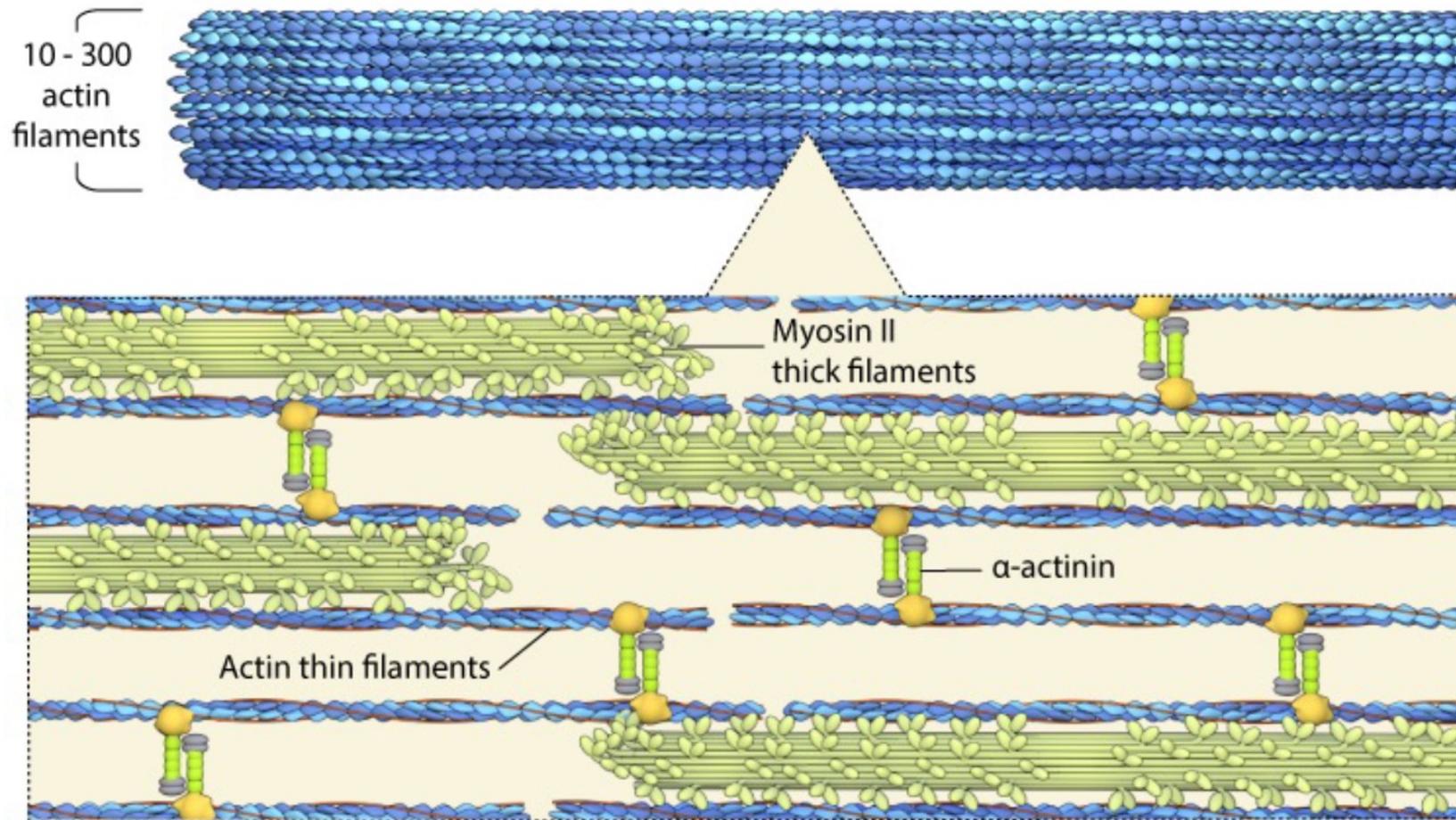
# Classification des fibres de stress dans les cellules en migration



## La myosine II s'assemble en mini-filaments bipolaires

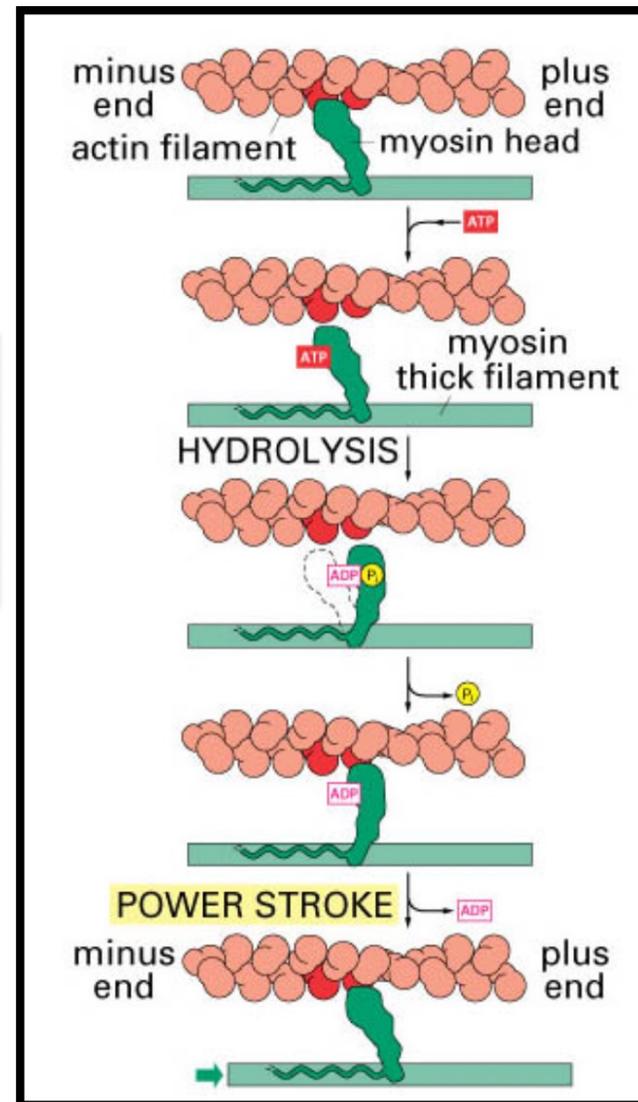
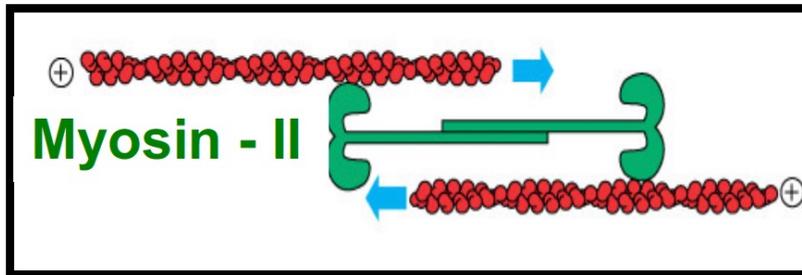


**L' $\alpha$ -actinine relie les filaments d'actine et génère suffisamment de place pour l'insertion des fibres de myosine**

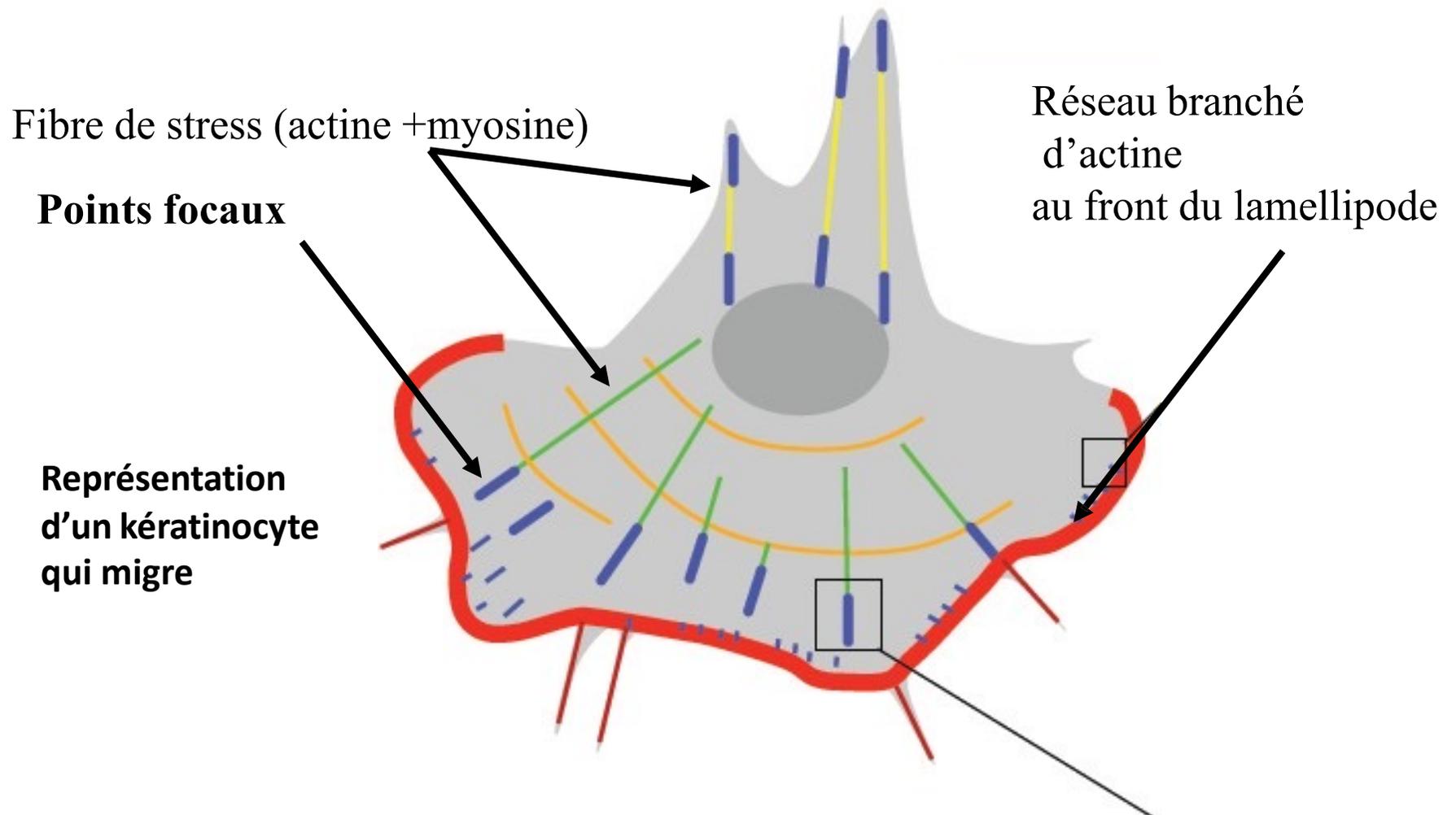


# L'activité motrice de la myosine II favorise la contraction des fibres d'acto-myosine

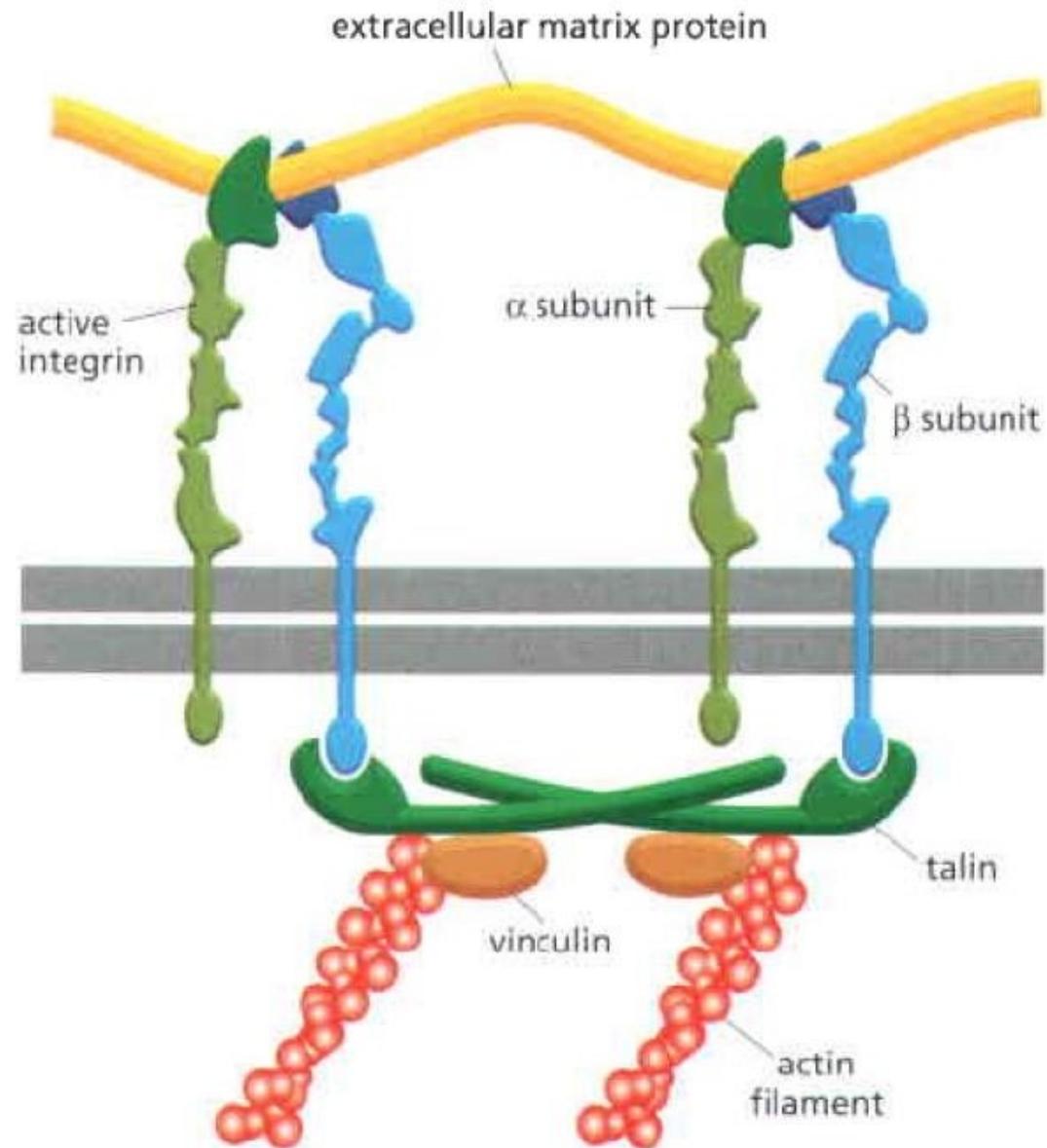
## 5.2. The motor activity of myosins



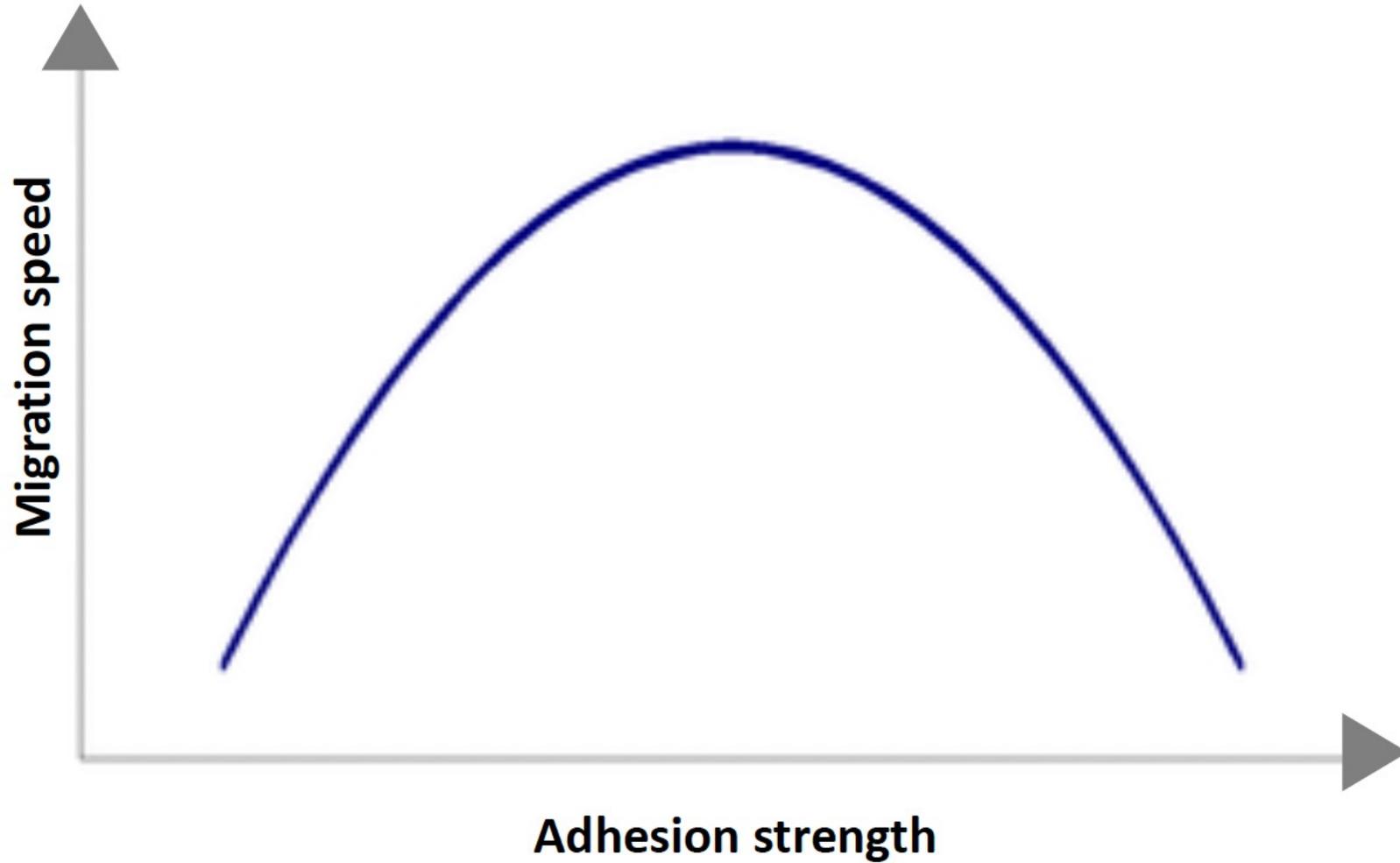
# Adhésion cellule-MEC : Les points focaux d'adhésion



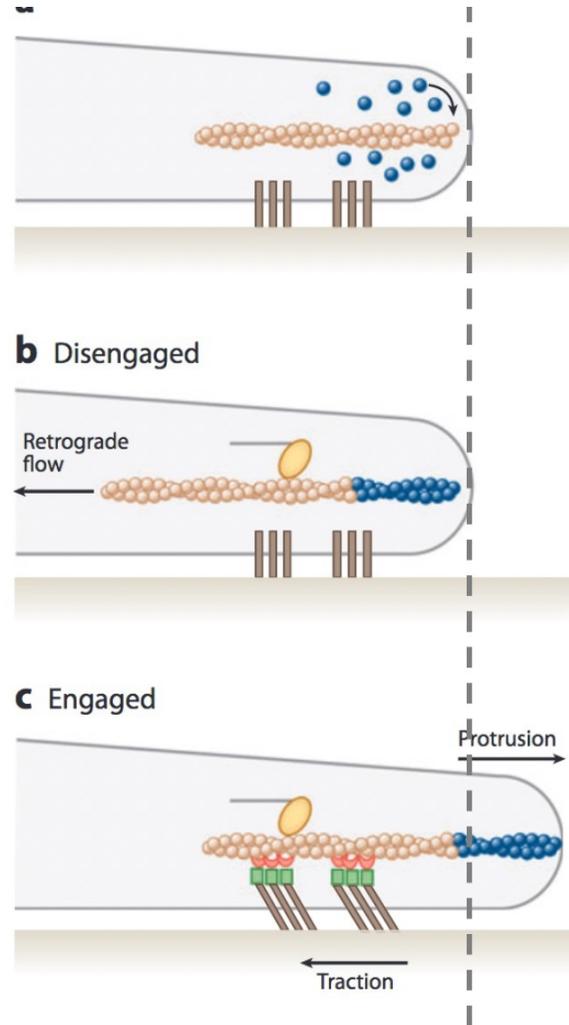
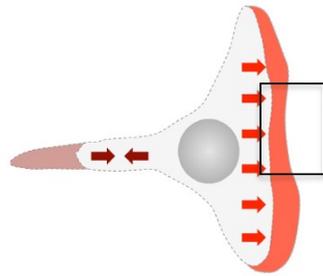
# Intégrines et cytosquelette d'actine



# Relation entre force d'adhésion cellule/MEC et vitesse de migration



# Adhésion cellule/MEC et force de protrusion

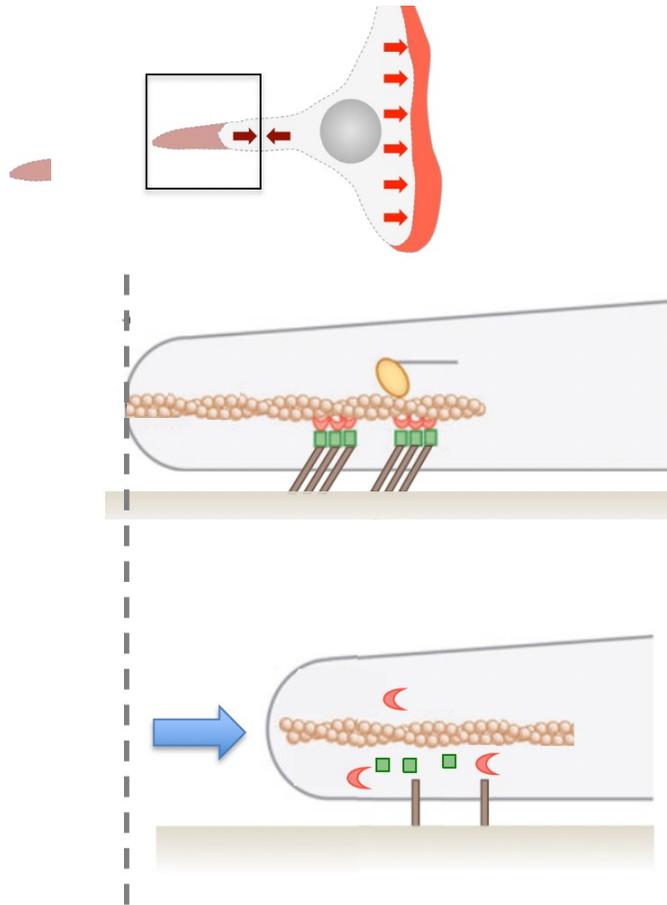


**When the molecular clutch is disengaged, the pushing actin cytoskeleton is not anchored, it will not generate force on the membrane but move backwards as a retrograde flow**

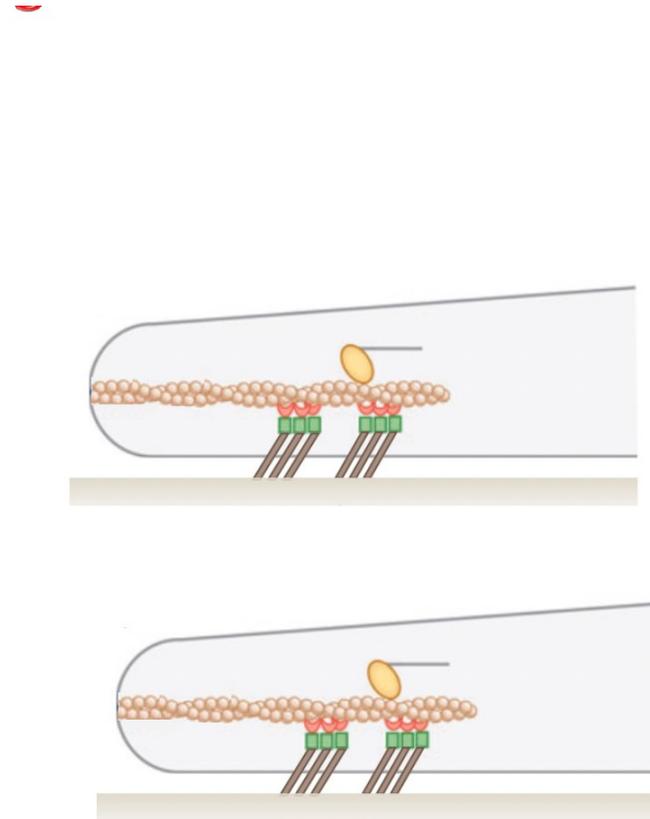
**When the clutch is engaged, adhesion anchors the pushing actin cytoskeleton so that protrusion can occur instead of retrograde flow**

Molecular clutch = Embrayage moléculaire

# Adhésion cellule/MEC et rétraction

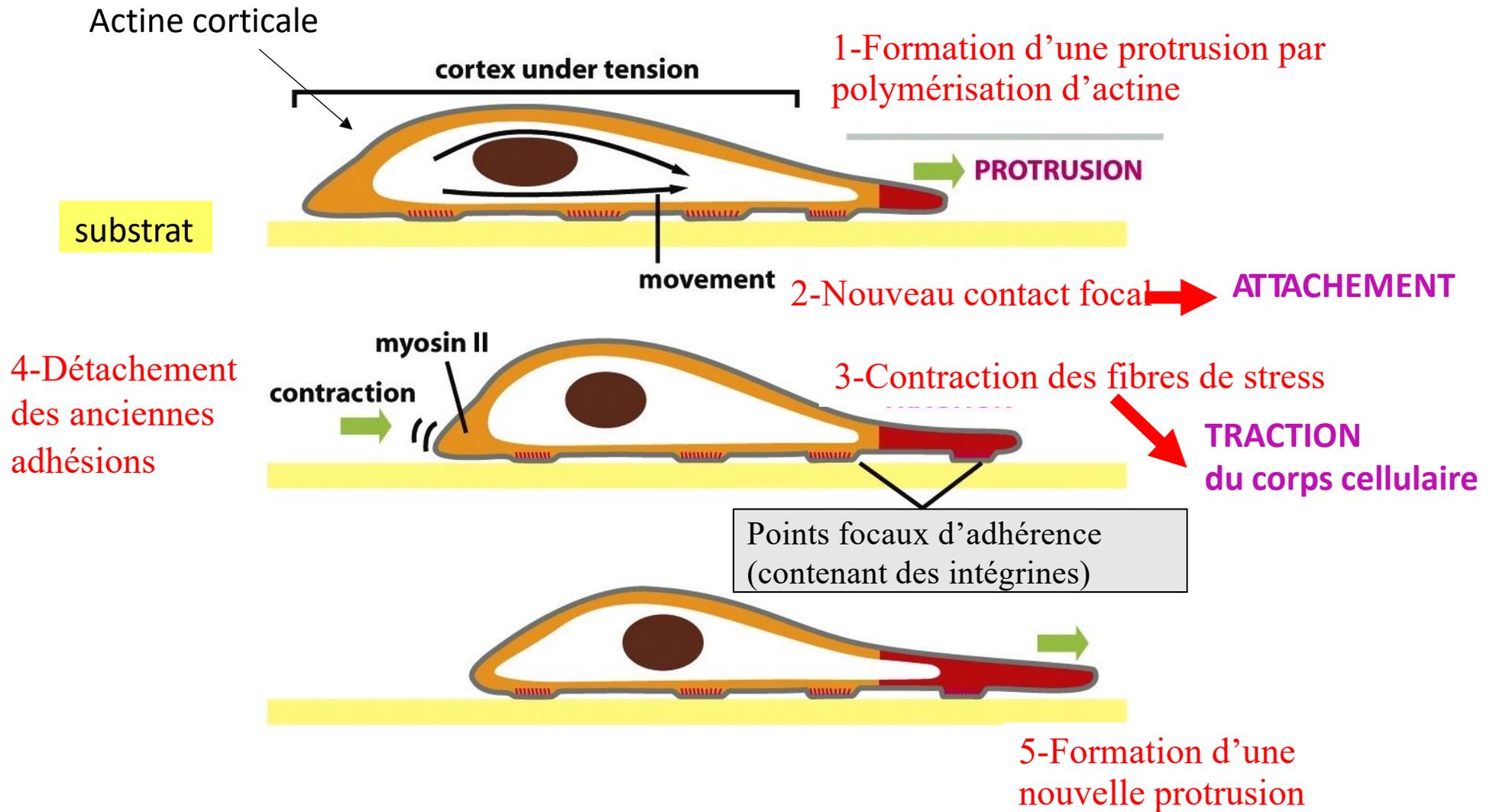


**At the rear, adhesion detachment is necessary for actin and membrane to retract**



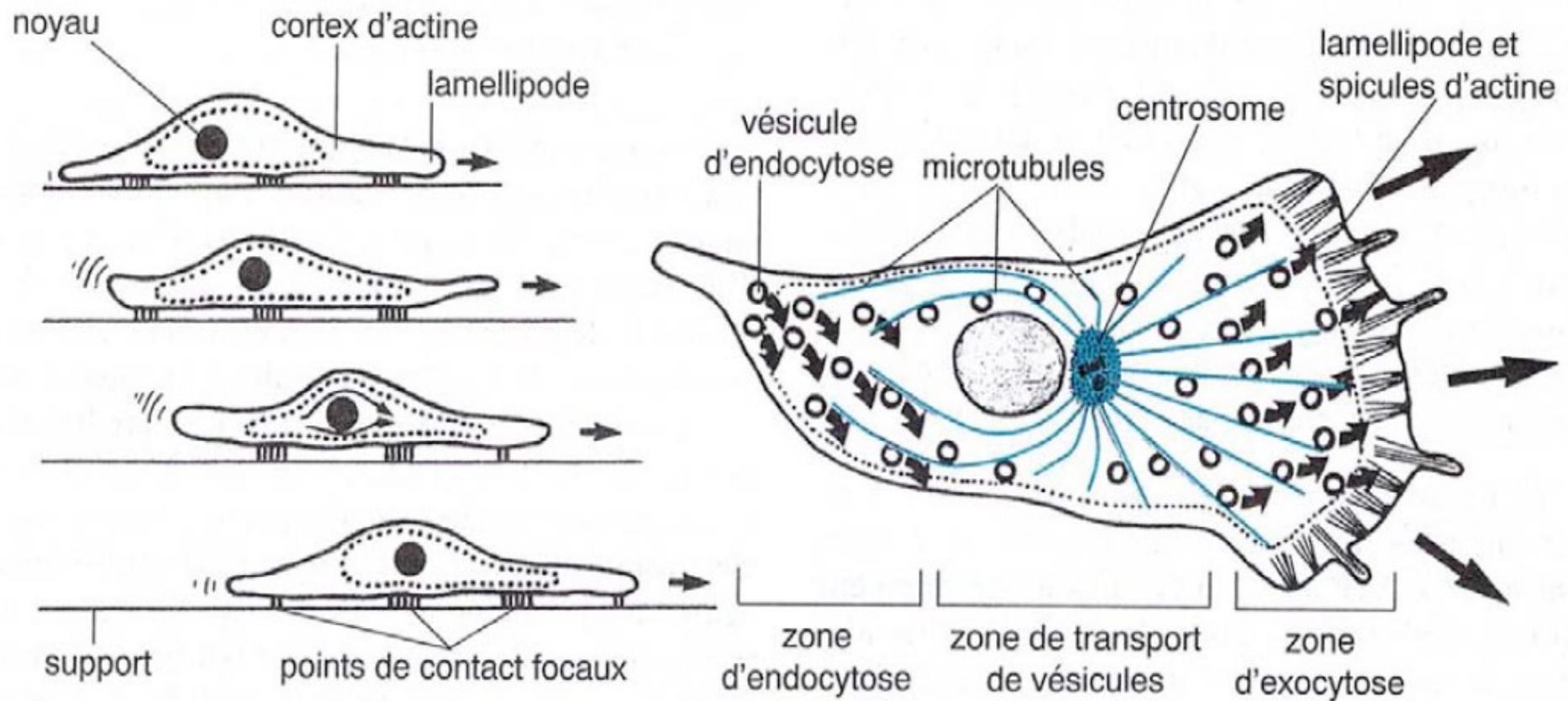
**At the rear, if adhesion is too strong, the cell does not detach and movement is impossible**

# Mécanisme de la migration cellulaire



ETAPES de la migration

# Trafic intracellulaire et migration : implication des microtubules



## **C/ Petites protéines G et remodelage du cytosquelette**

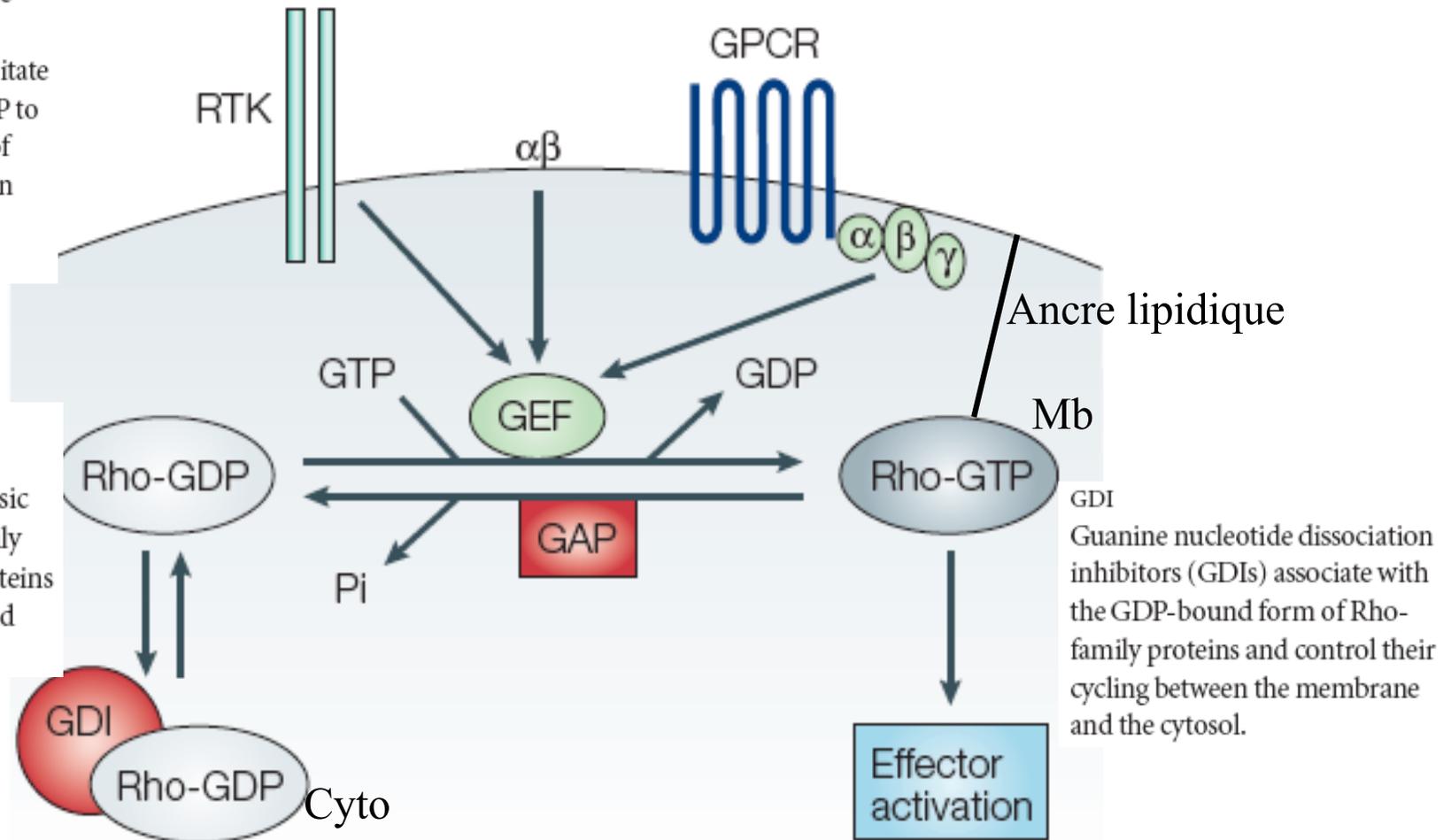
## RHO, RAC, CDC42

### GEF **Activatrices**

Rho-family GTPases cycle between a GDP-bound inactive state, and a GTP-bound active state. Guanine-nucleotide exchange factors (GEFs) facilitate the exchange of GDP for GTP to generate the activated form of the GTPase, which in turn can interact with and activate its downstream effectors.

### GAP **Repressives**

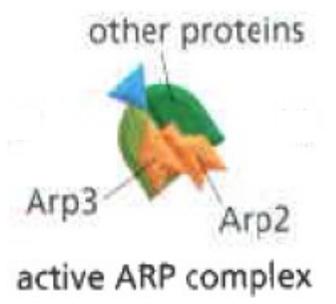
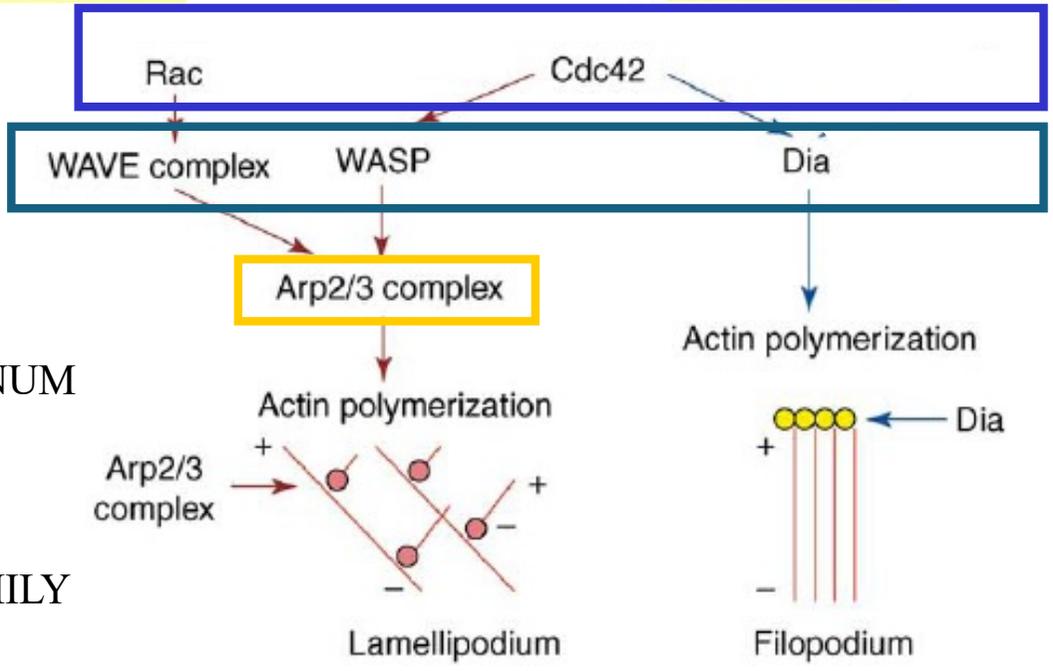
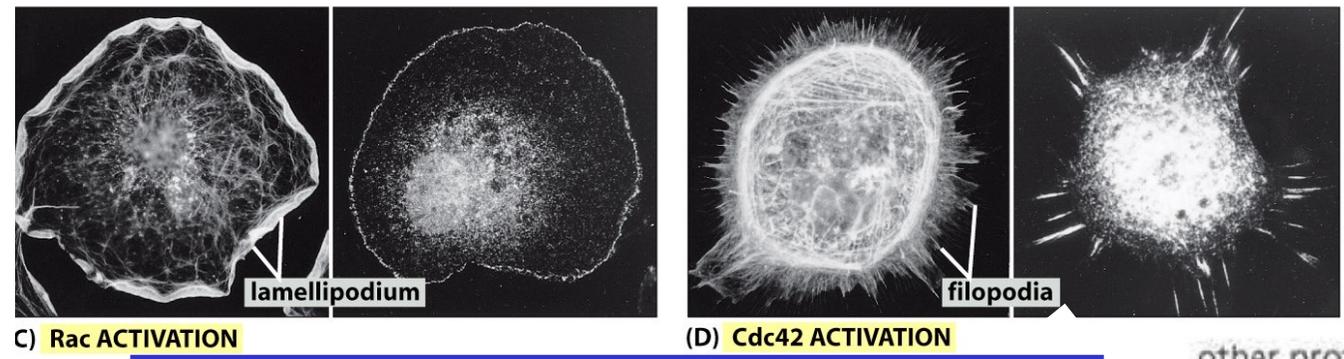
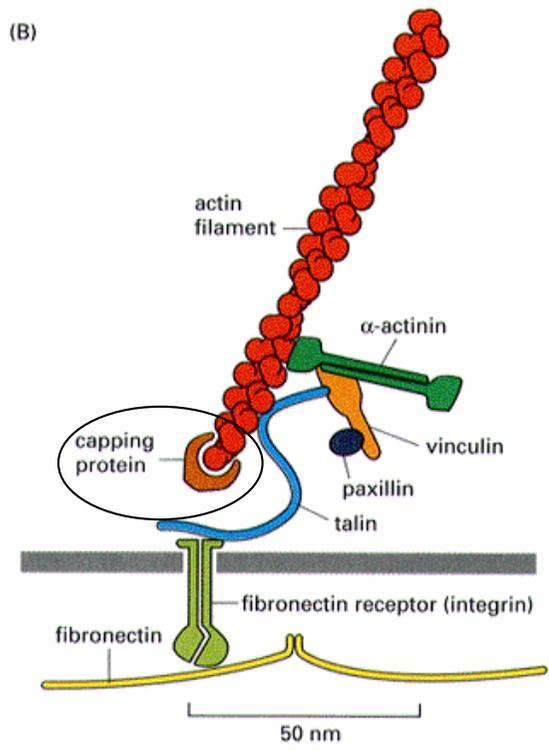
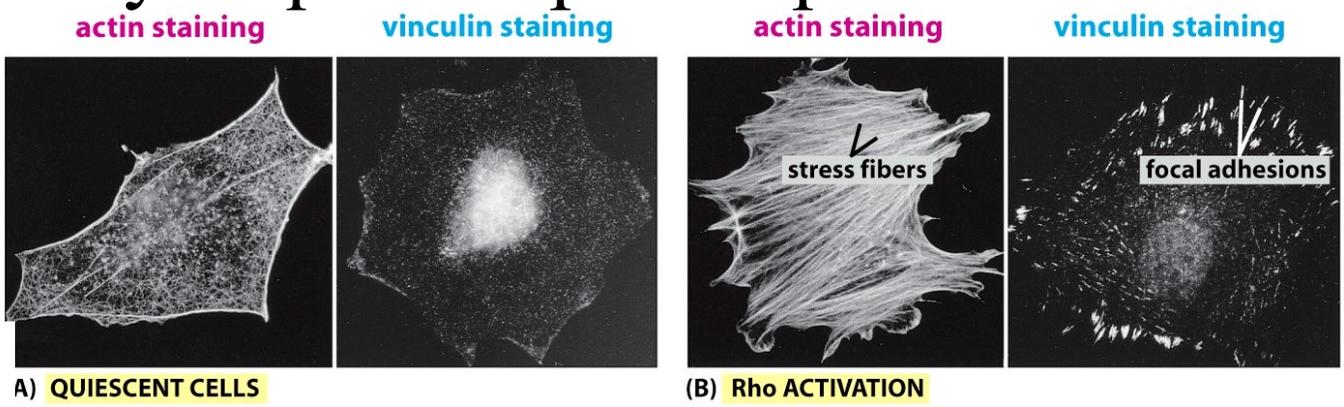
GTPase activating enzymes (GAPs) accelerate the intrinsic GTPase activity of Rho family members, returning the proteins to their inactive, GDP-bound state.



60 GEFs, 80 GAPs and 3 GDIs are been identified so far

20 membres de la famille Rho

# Remodelage du cytosquelette par les petites GTPases



Rac=RAS-RELATED C3 BOTULINUM TOXIN SUBSTRATE 1

Rho=RAS HOMOLOG GENE FAMILY

## Mode d'activation de WASp

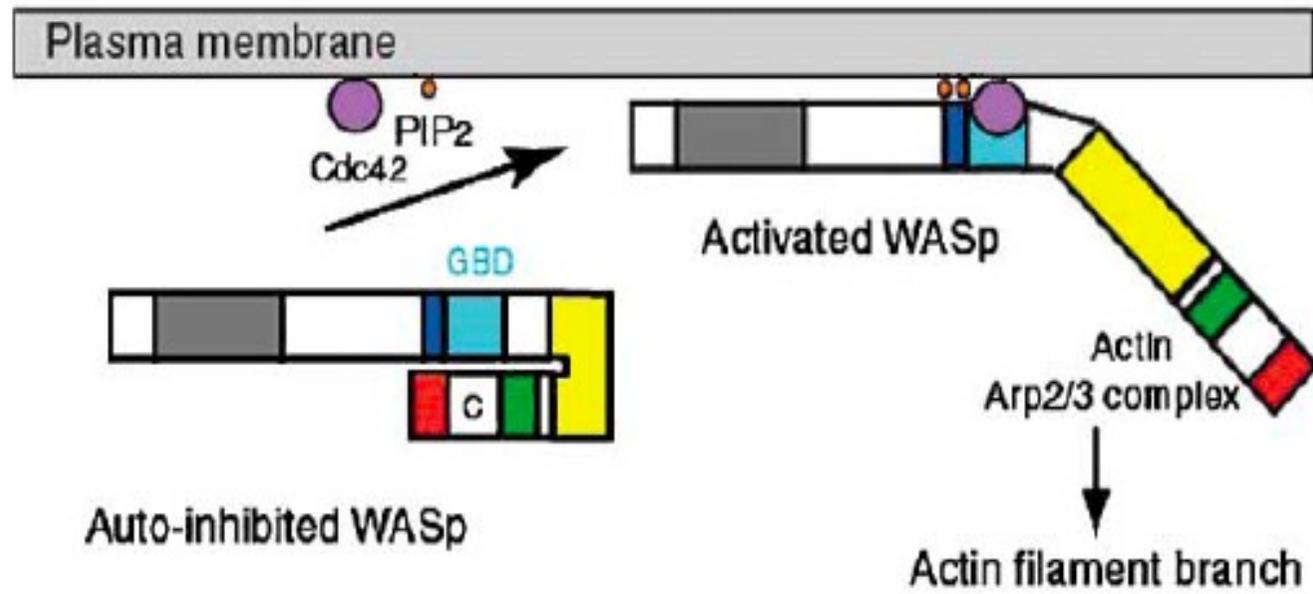
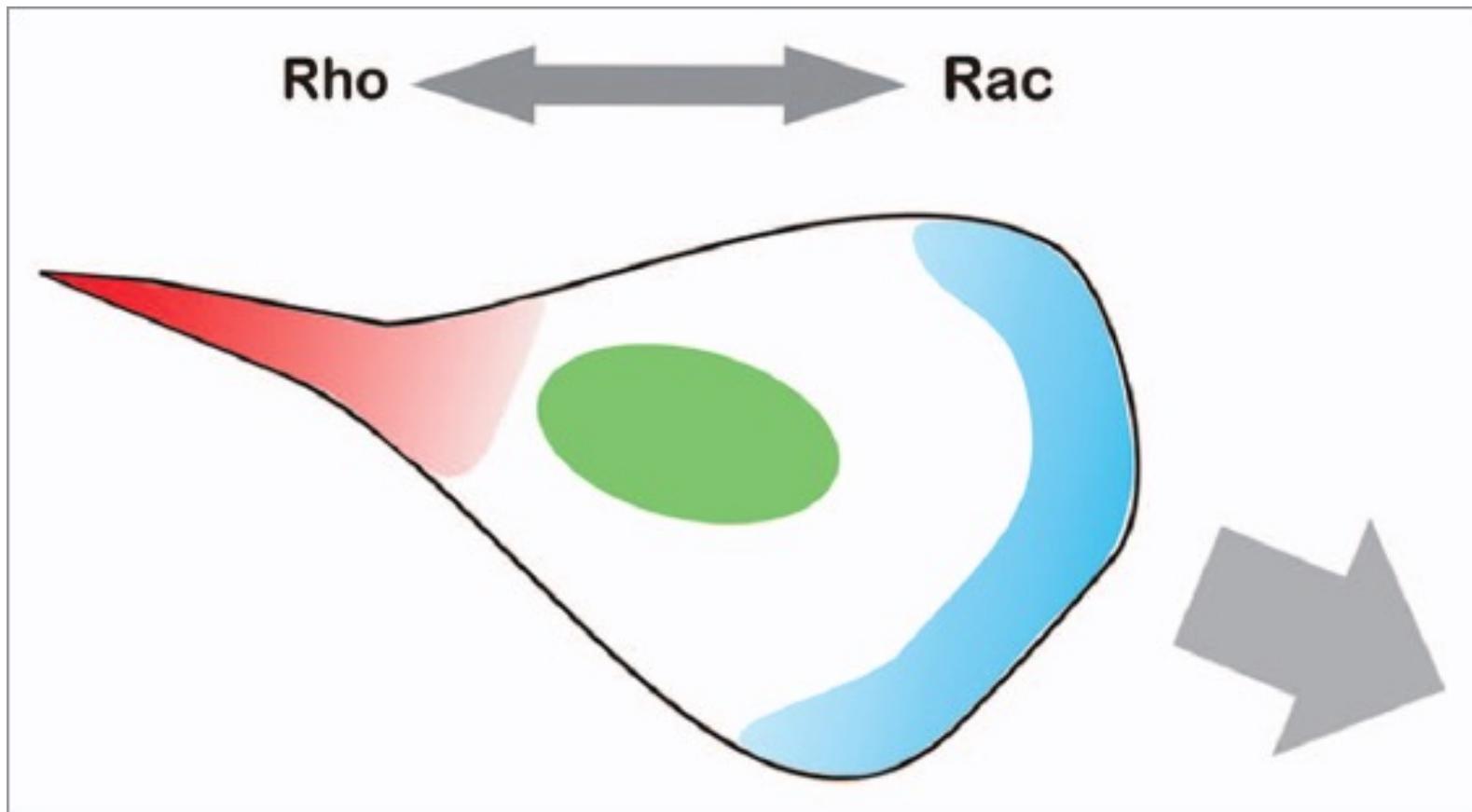
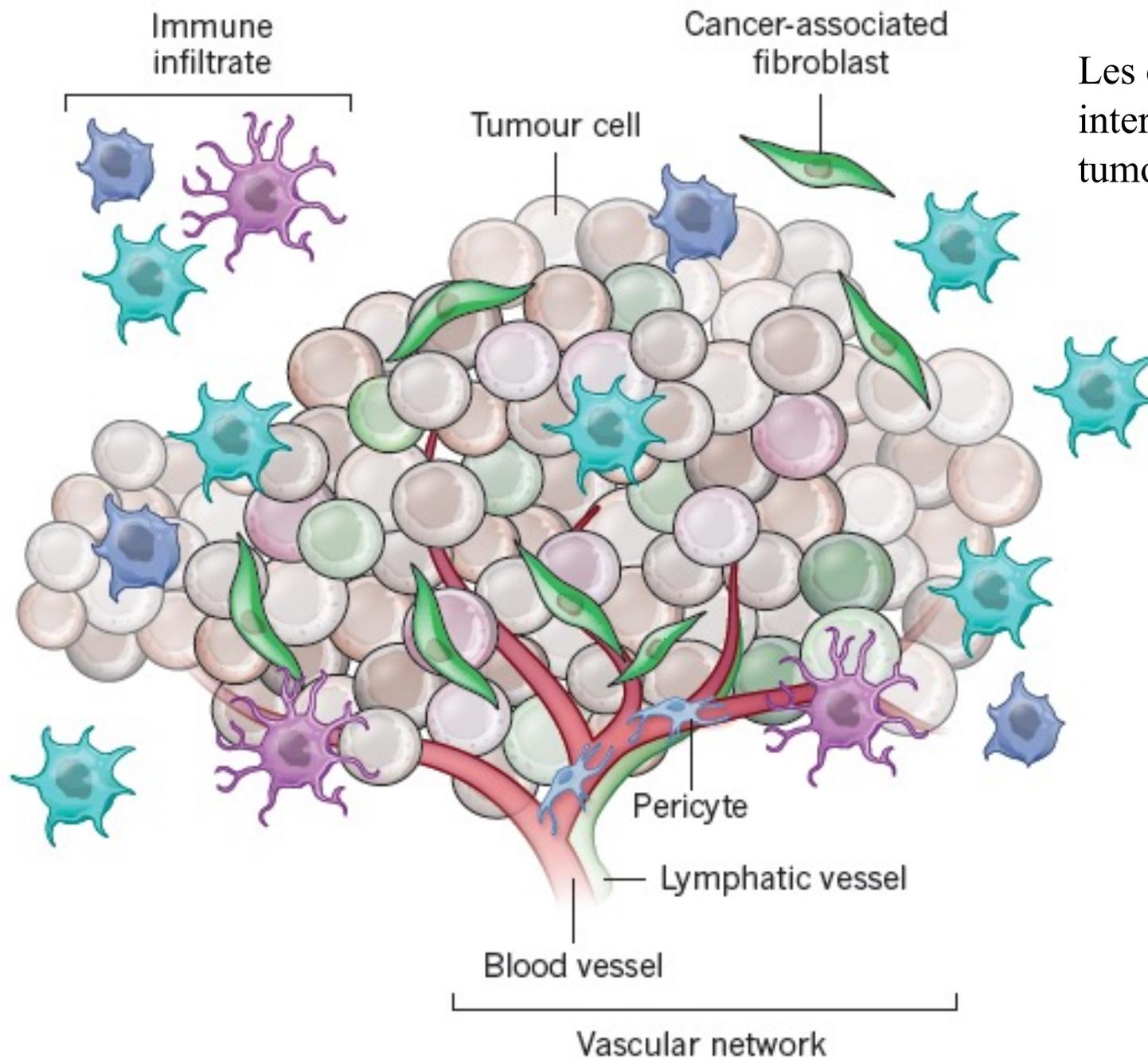


Figure 5. Domain Organization and Regulation of WASp



**Figure 1.** Diagram showing the traditional view of Rac1 versus RhoA activities in migrating cells. RhoA was thought to be activated mainly at the retracting tail (red) to promote tail contraction, while Rac1 was thought to be activated at the front of the cell to promote lamellipodial protrusion (blue).

# **IV/ Interactions des cellules métastatiques avec le microenvironnement tumoral**



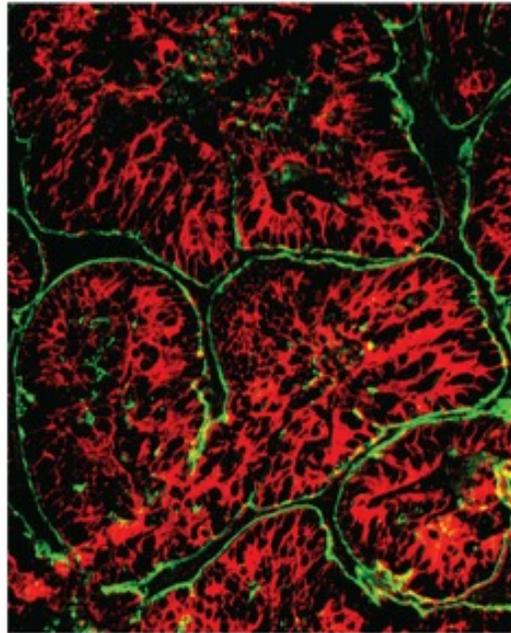
Les cellules du stoma interagissent avec les cellules tumorales

Figure 1 | Origins and influence of tumour heterogeneity.  
 NATURE | VOL 501 | 19 SEPTEMBER 2013

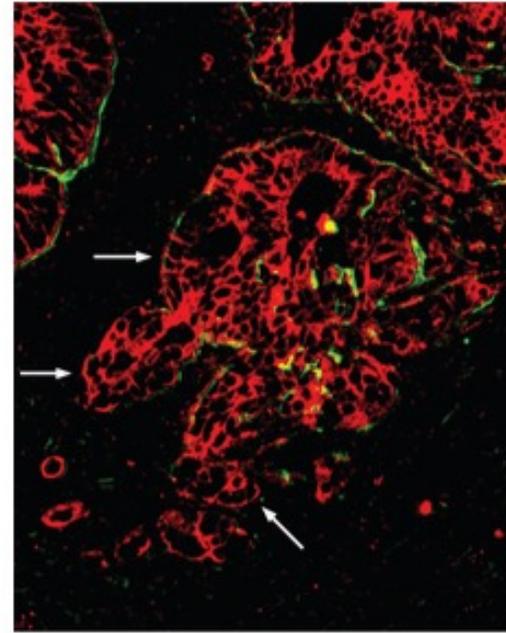
# Le processus de dispersion métastatique débute par un processus d'invasion locale caractérisé par la rupture de la membrane basale

Kératine  
(cellules épithéliales)

Laminine  
(membrane basale)

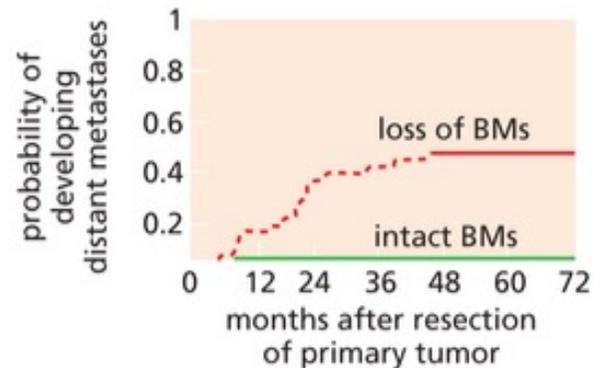


(A) (cellules différenciées  
Et peu invasives)



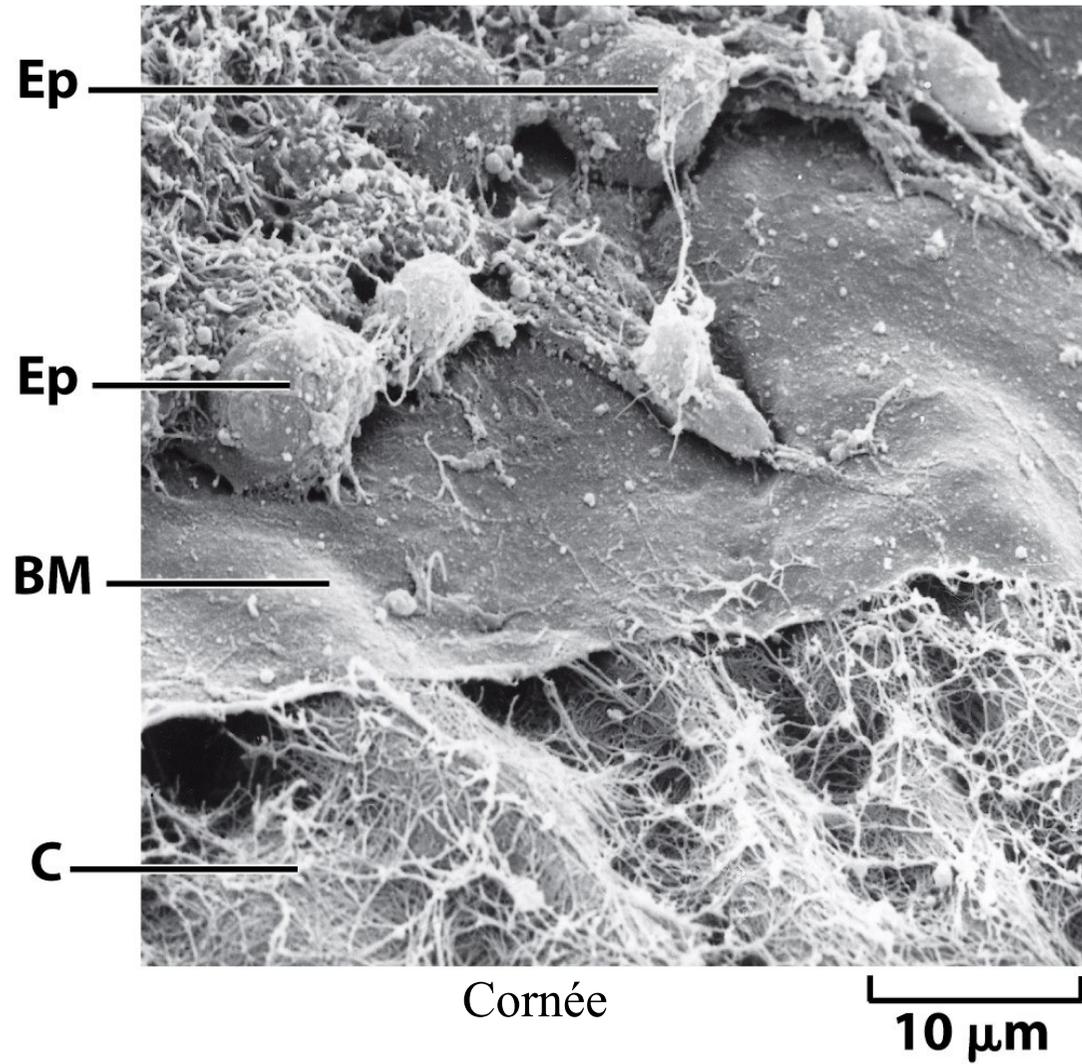
(B) (cellules peu différenciées  
Et invasives)

colorectal  
carcinoma



(C)

Matrice extracellulaire in vivo (membranes basales)



C: fibres de collagène

# La lame basale

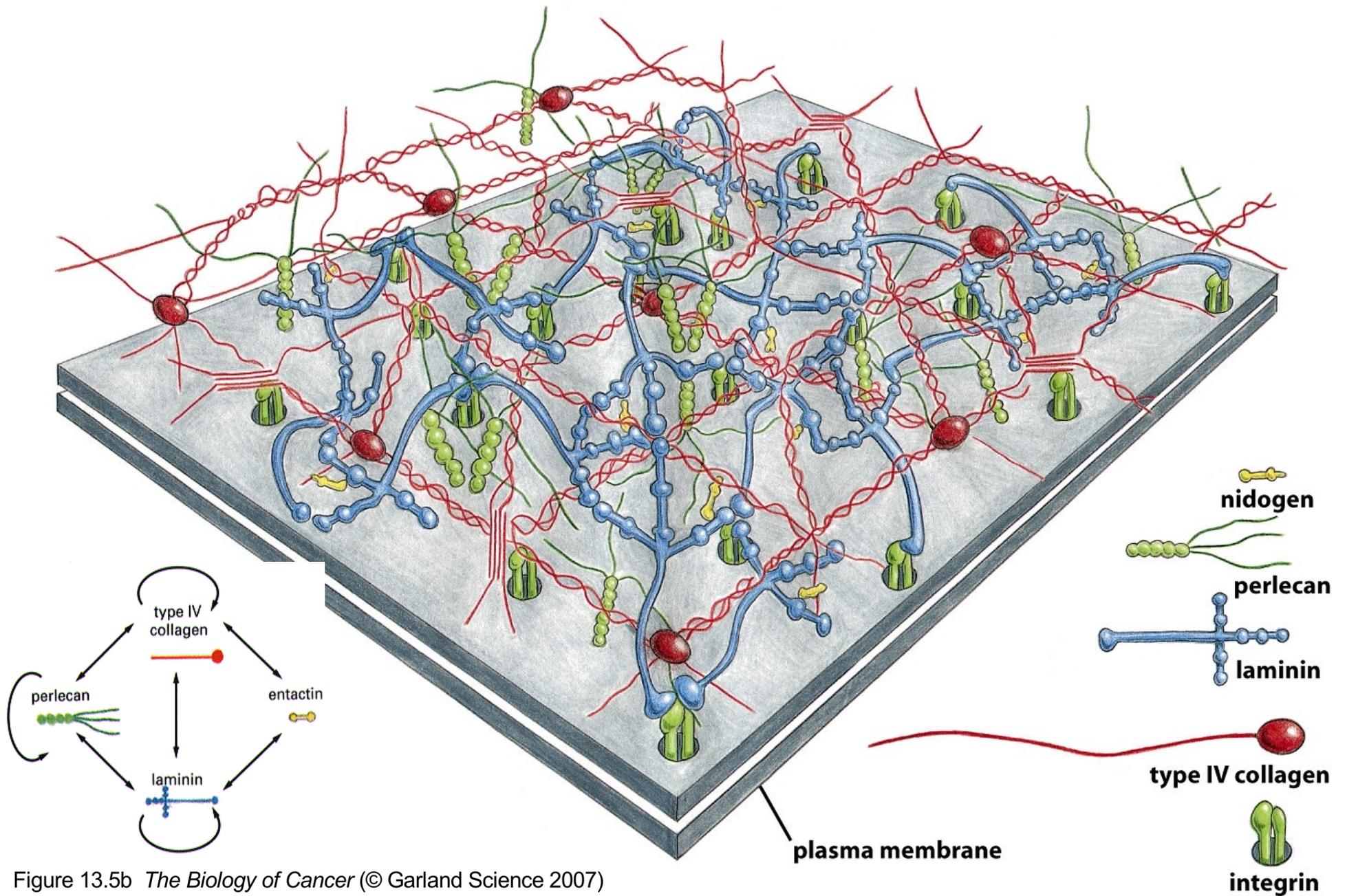
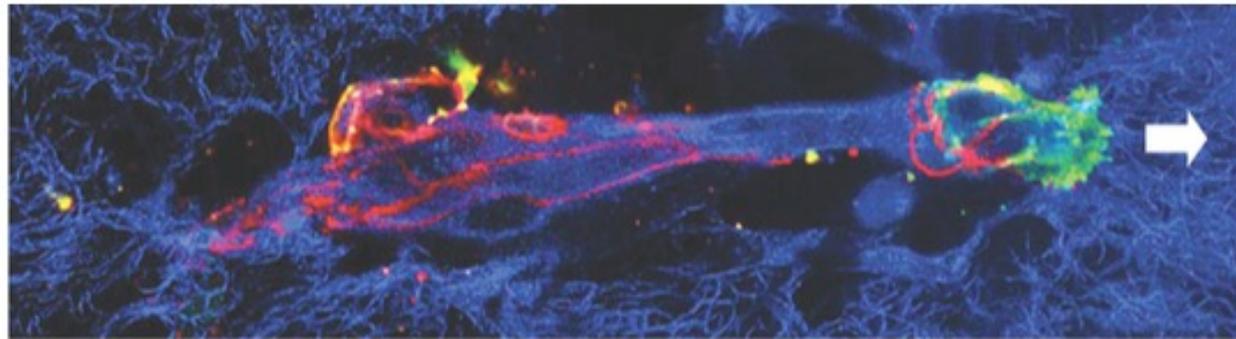


Figure 13.5b *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

# La dégradation de la matrice extracellulaire peut être réalisée par les cellules tumorales elles-mêmes ou par des cellules du microenvironnement tumoral

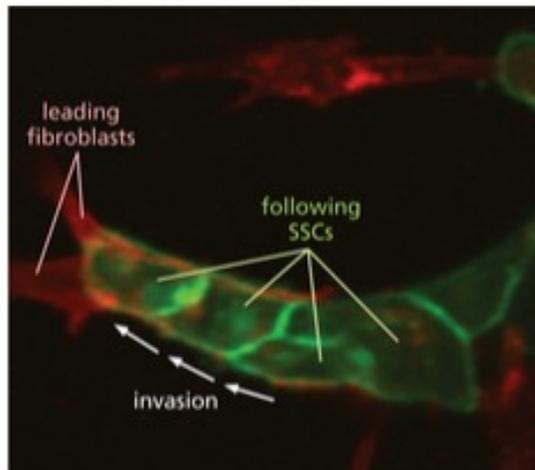
Migration de cellules de Mélanome  
À travers une matrice de collagène



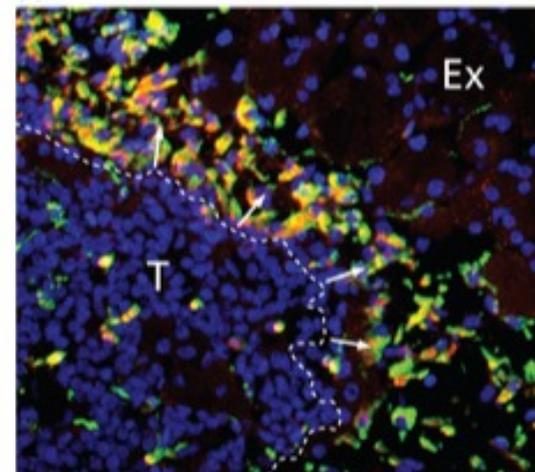
E-Cadherin  
Collagen  
 $\beta$ -intégrin

(A)

Migration de SCC  
guidée par des CAFs



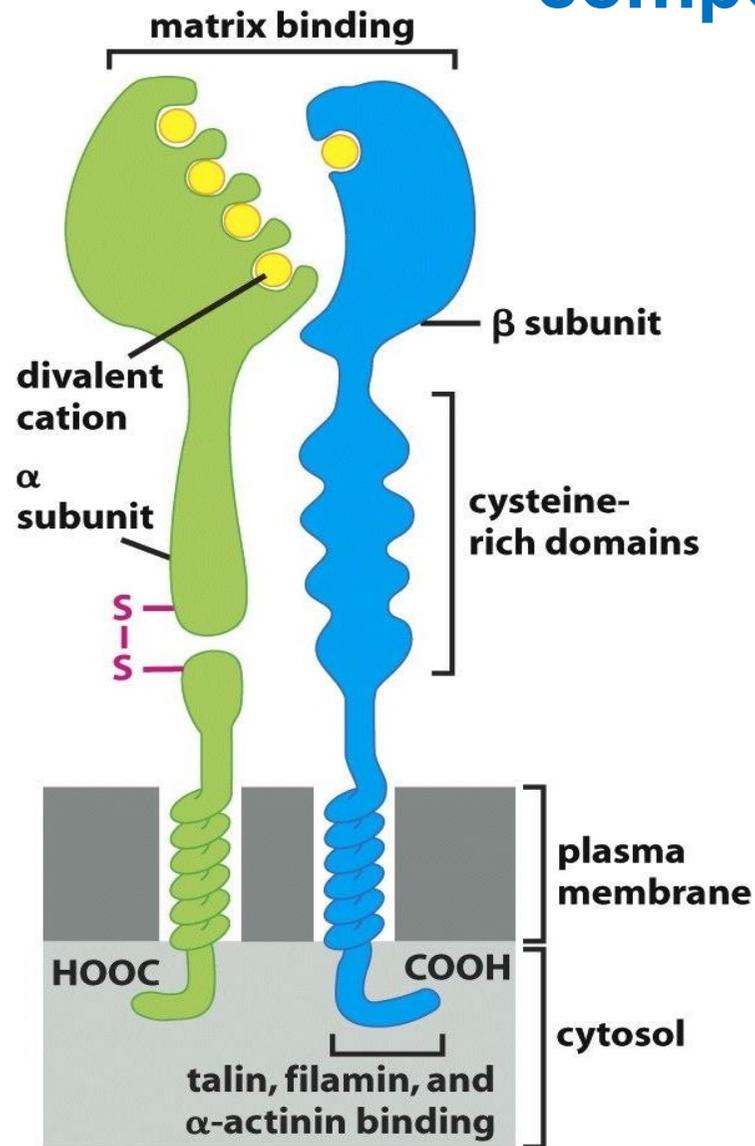
(B)



Recrutement par les cellules tumorales (T) de Macrophages relarguant de la cathepsine (protéase)

(C)

# Les intégrines interagissent avec divers composants de la MEC

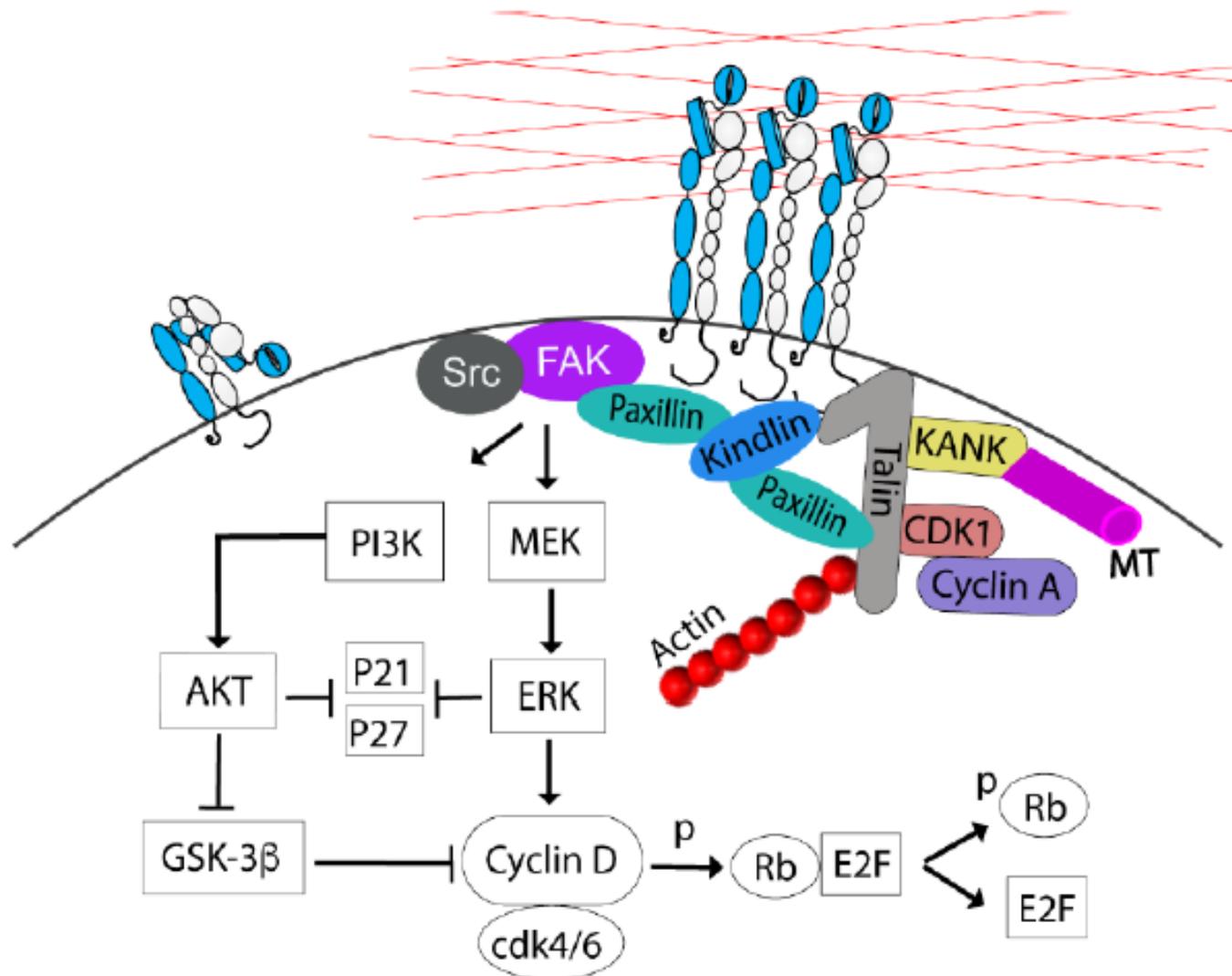


**Table 5.4** Examples of integrins and their extracellular matrix ligands

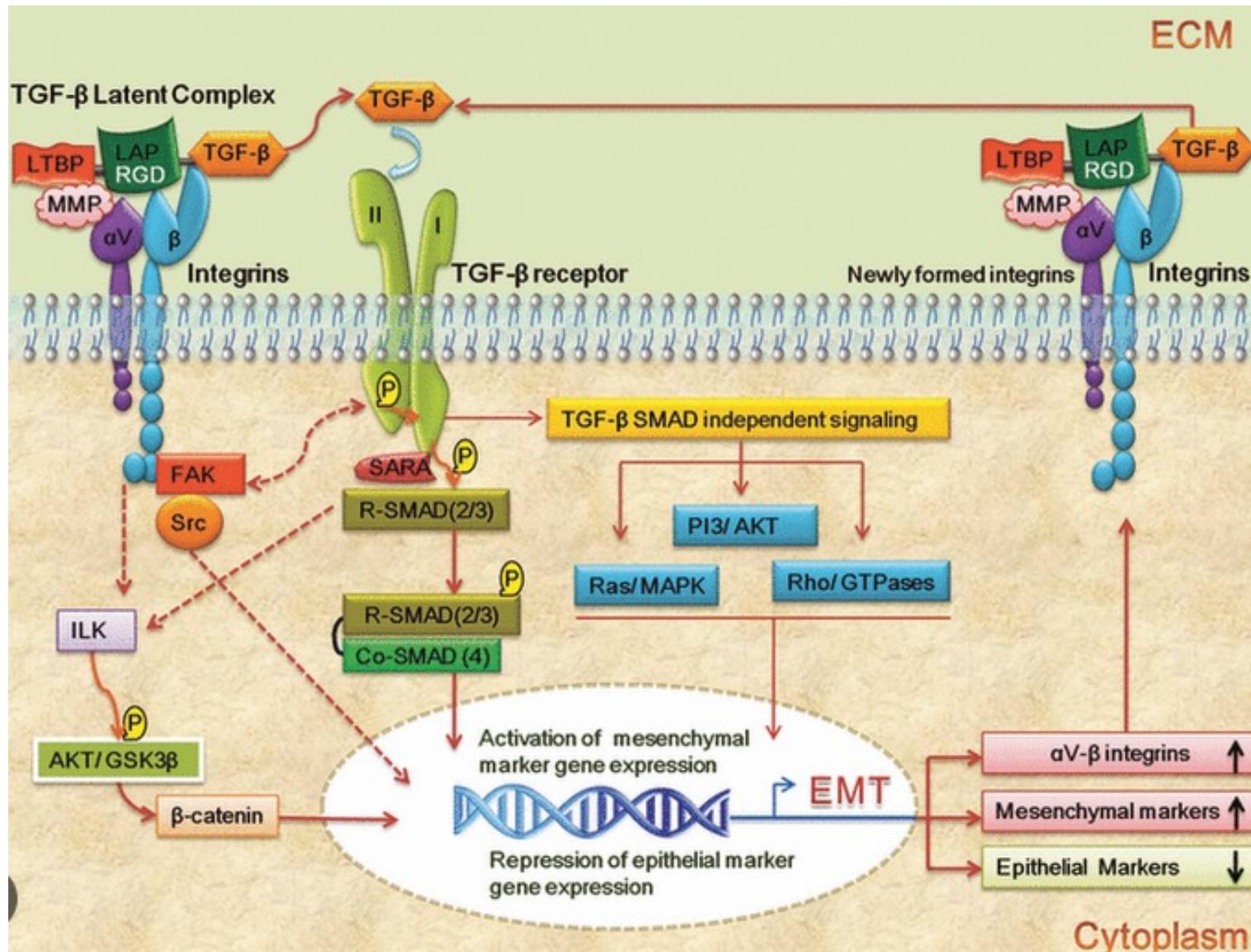
Integrin	ECM ligand
$\alpha 1\beta 1$	collagens, laminin
$\alpha 1\beta 1$	vitronectin, fibronectin
$\alpha v\beta 3$	vitronectin, fibrinogen, thrombospondin
$\alpha 5\beta 1$	fibronectin
$\alpha 6\beta 1$	laminin
$\alpha 7\beta 1$	laminin
$\alpha 2\beta 3$	fibrinogen
$\alpha 6\beta 4$	laminin–epithelial hemidesmosomes

Adapted in part from B. Alberts et al., *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. New York: Garland Science, 2002; and from H. Lodish et al., *Molecular Cell Biology*. New York: W.H. Freeman & Co./Scientific American Books, 1995.

# Les interactions des intégrines avec la matrice extracellulaire influencent l'activité de voies de signalisation et le remodelage du cytosquelette d'actine



# Intégrines $\alpha V$ et EMT induite par la voie de signalisation du TGF $\beta$



# L'induction de l'EMT est associée à la sécrétion de protéases

**Table 14.2** Cellular changes associated with the epithelial–mesenchymal transition

**Loss of**

**Cytokeratin (intermediate filament) expression**  
**Epithelial adherens junction protein (E-cadherin)**  
**Epithelial cell polarity**

**Acquisition of**

**Fibroblast-like shape**

**Motility**

**Invasiveness**

**Mesenchymal gene expression program**

**Mesenchymal adherens junction protein (N-cadherin)**

**Protease secretion (MMP-2, MMP-9)**

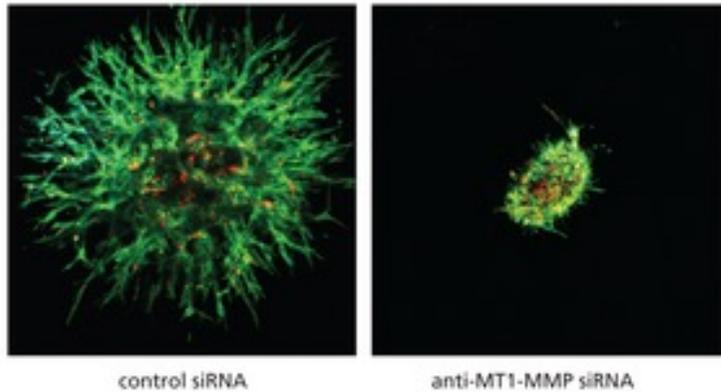
**Vimentin (intermediate filament) expression**

**Fibronectin secretion**

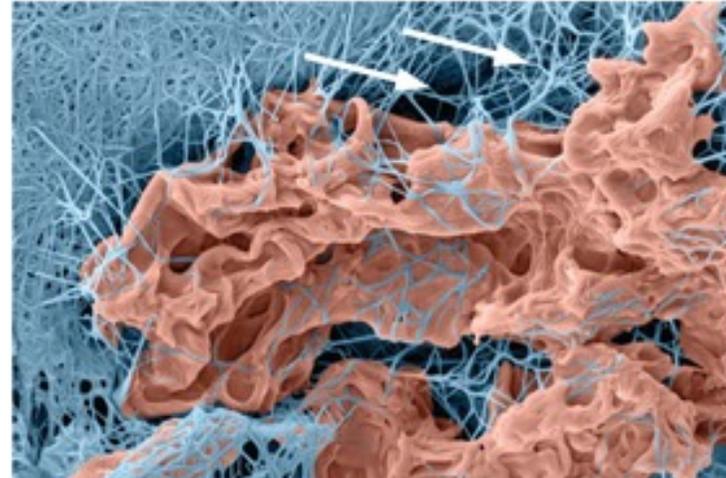
**PDGF receptor expression**

**$\alpha$ v $\beta$ 6 integrin expression**

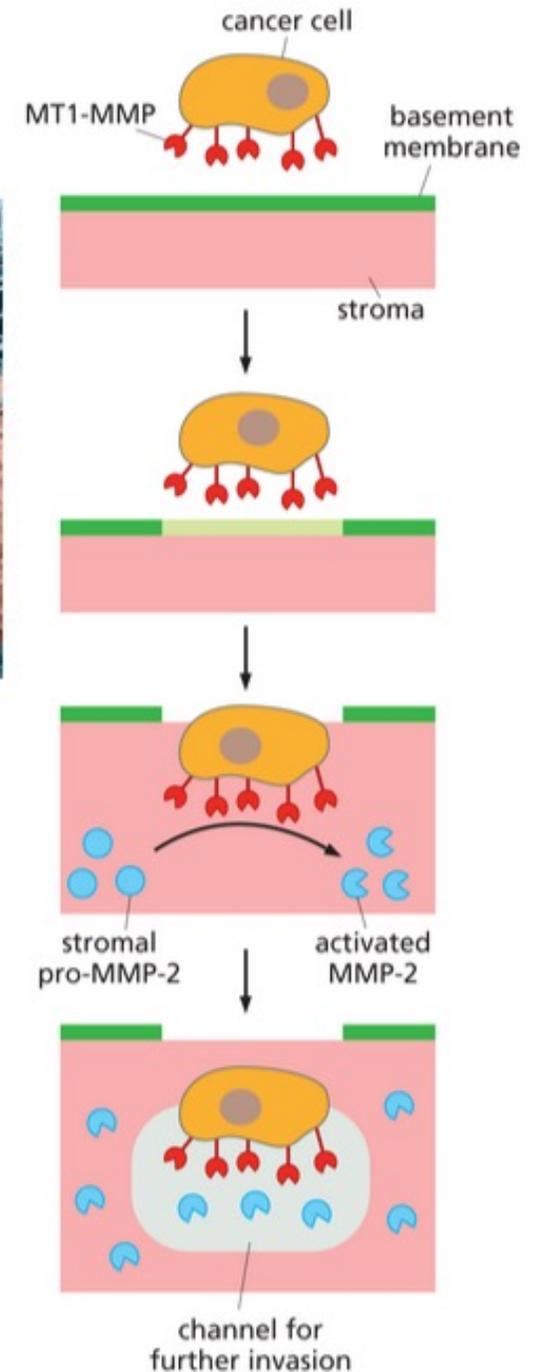
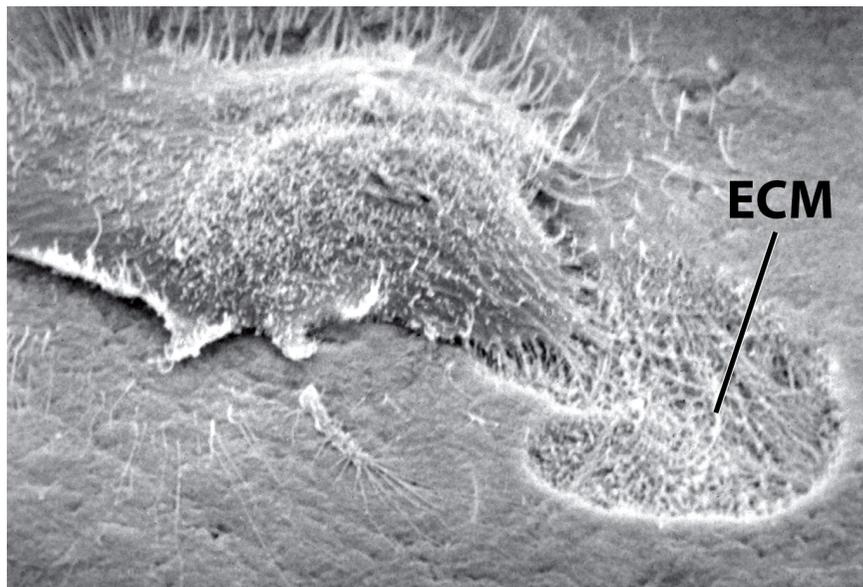
# Des protéases produites par les cellules cancéreuses contribuent à la dégradation de la MEC



(A)



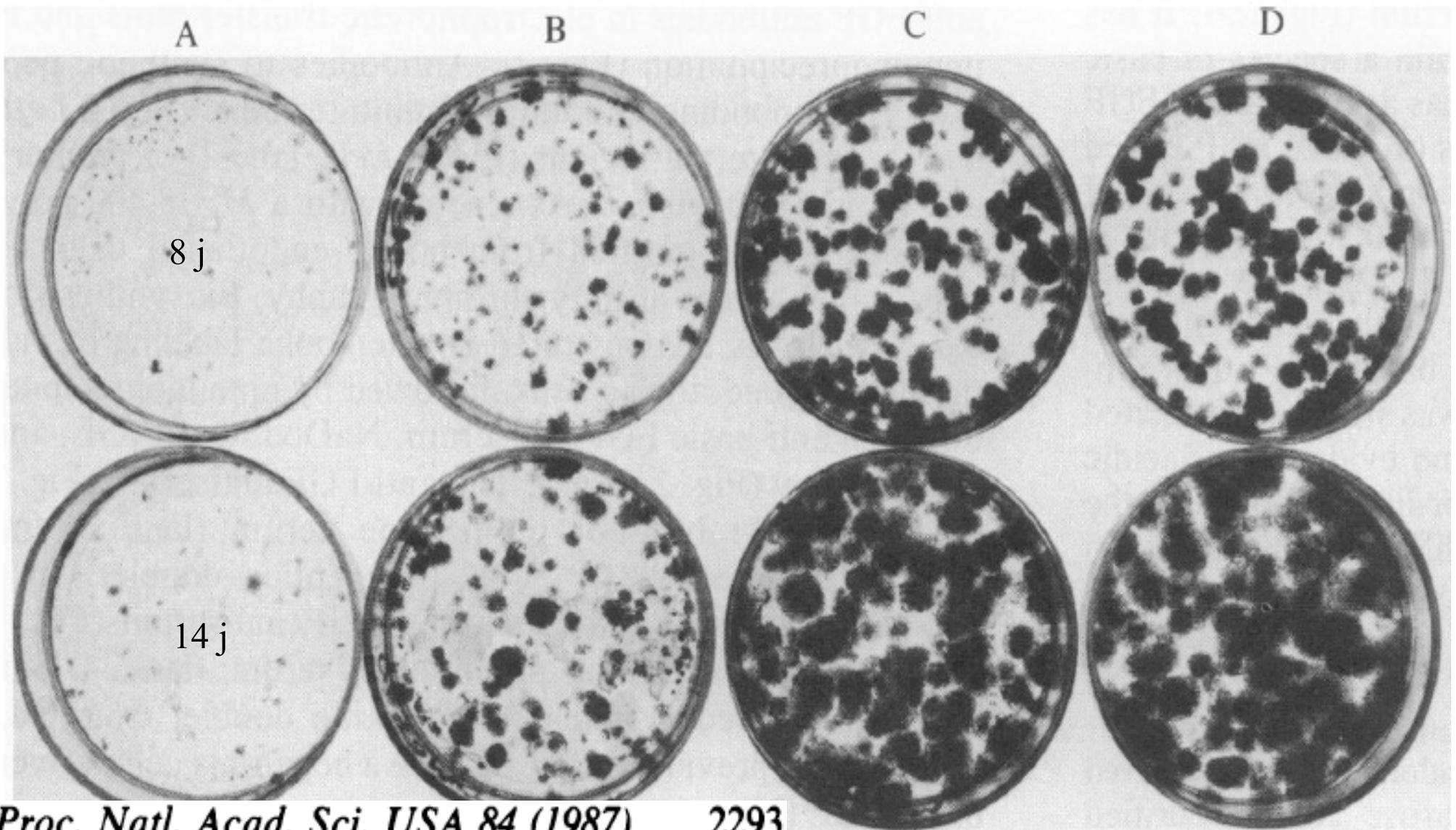
(B) Cellules cancéreuses (rose) et fibres de collagène (bleu)



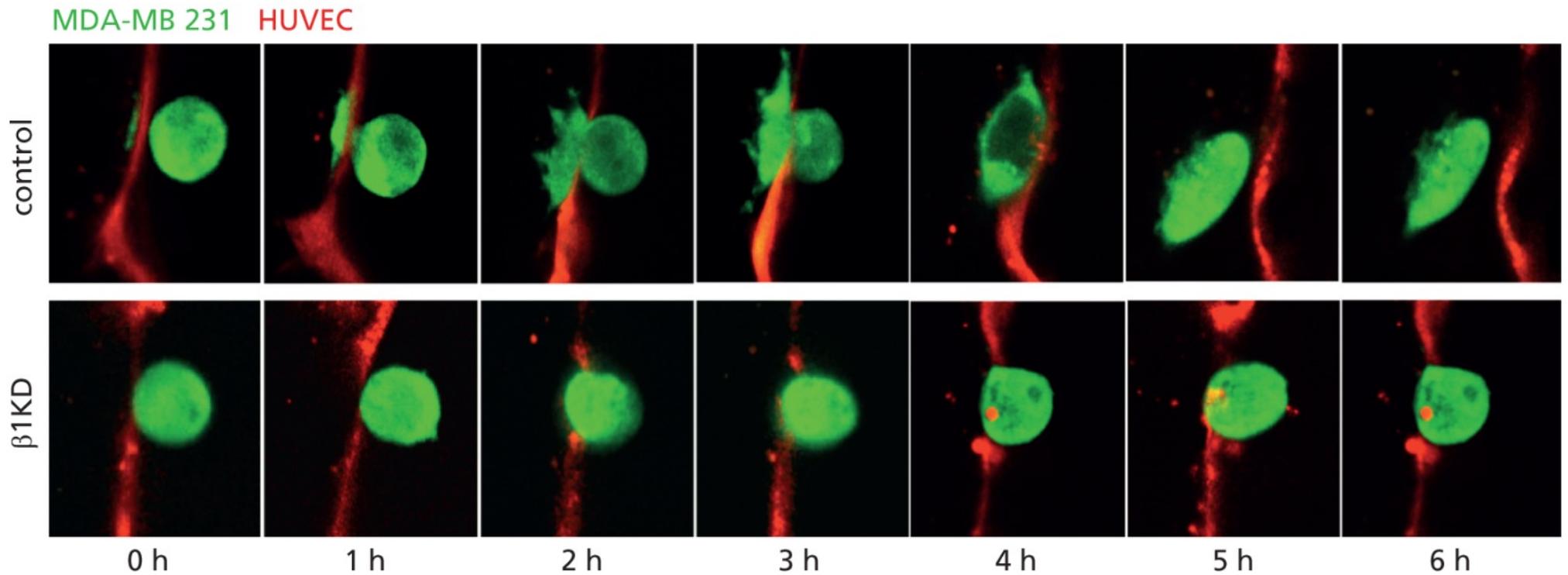
La matrice extracellulaire contient des facteurs de croissance

400 cellules par boîtes; 2ug (B) ou 20ug (C) d'ECM ajouté; D: culture sur ECM

Cellules endothéliales d'aortes bovines

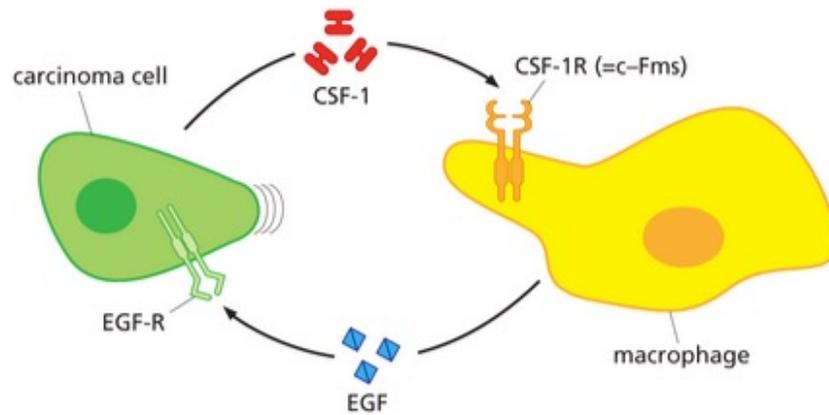


# Les intégrines sont nécessaires pour l'extravasation des cellules cancéreuses circulantes

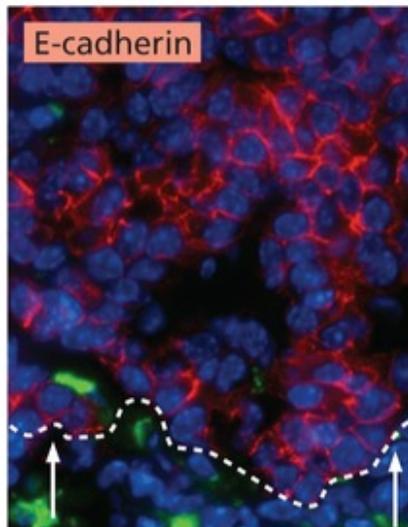


MDA-MB 231 : cellules de cancer du sein triple négatif  
HUVEC : cellules endothéliales

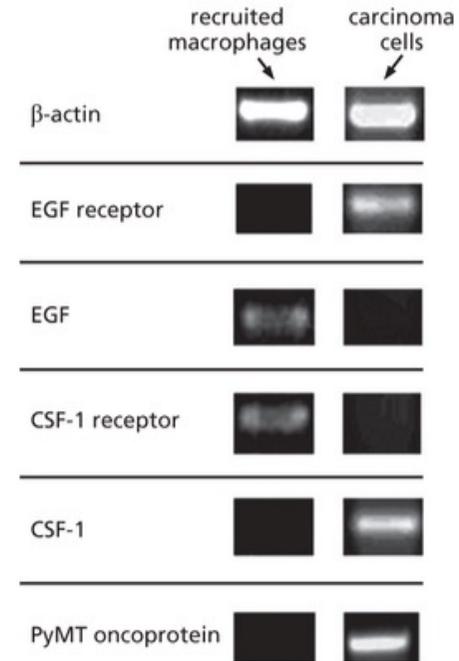
# Stimulation réciproque des cellules cancéreuses et des macrophages (1/3)



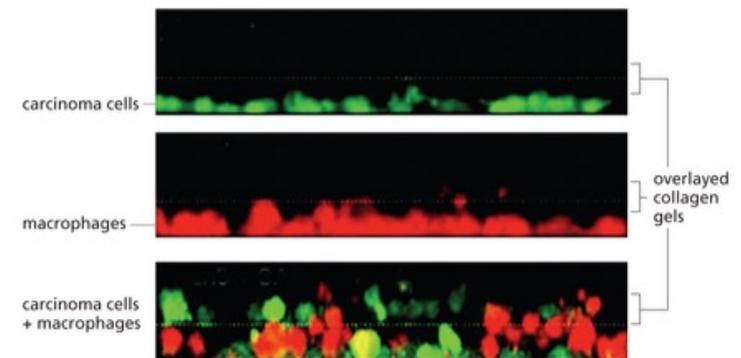
(C)



Cancer du sein  
(cellules cancéreuses;  
Macrophages (relarguant la cathépsine))



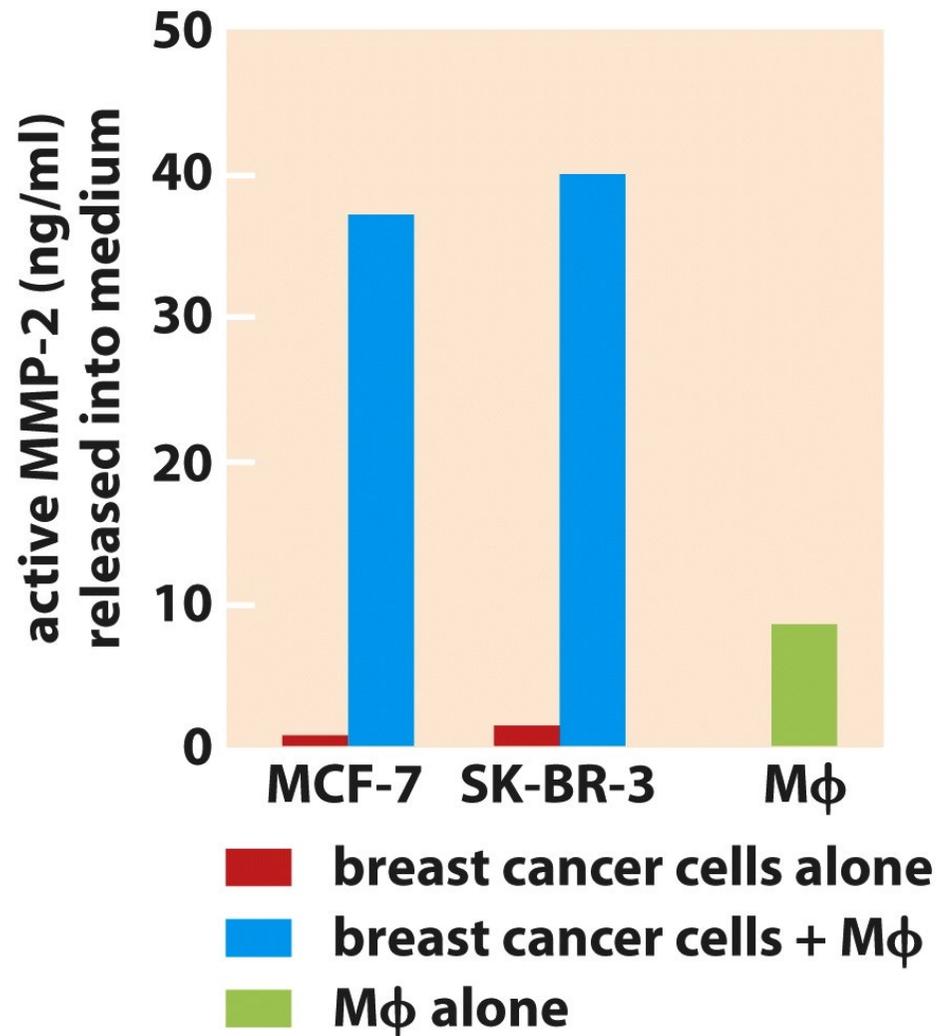
(A)



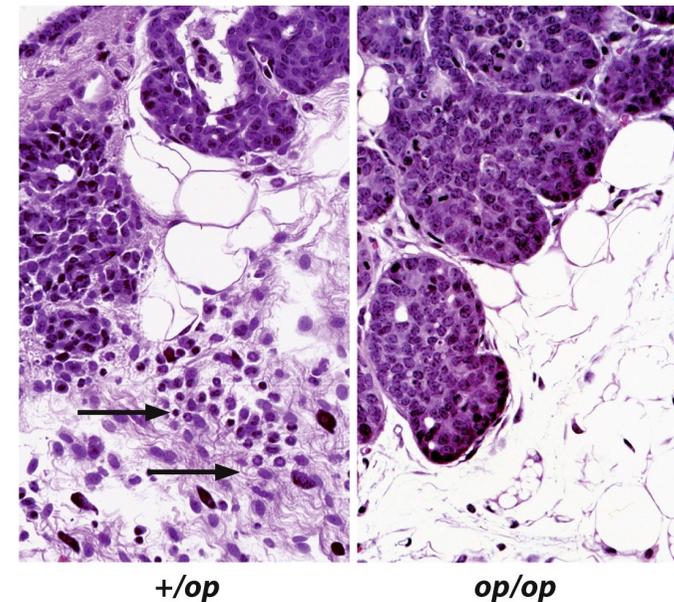
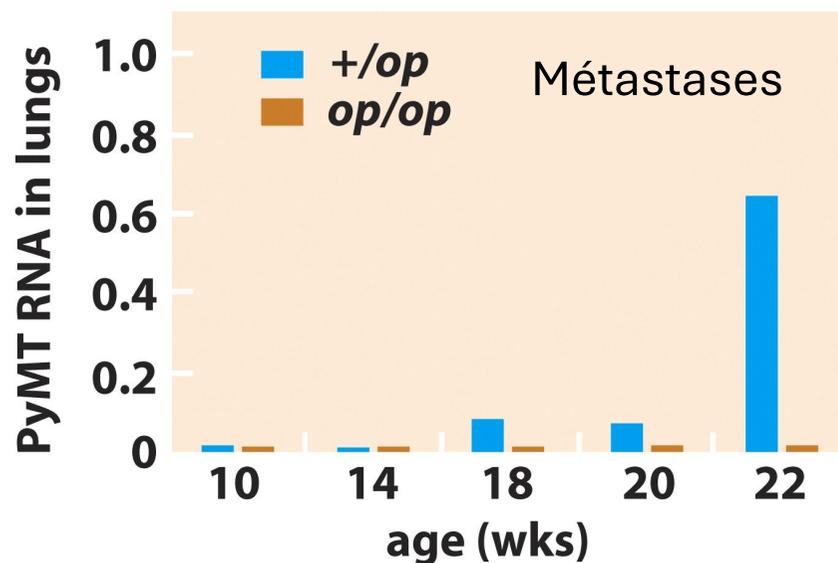
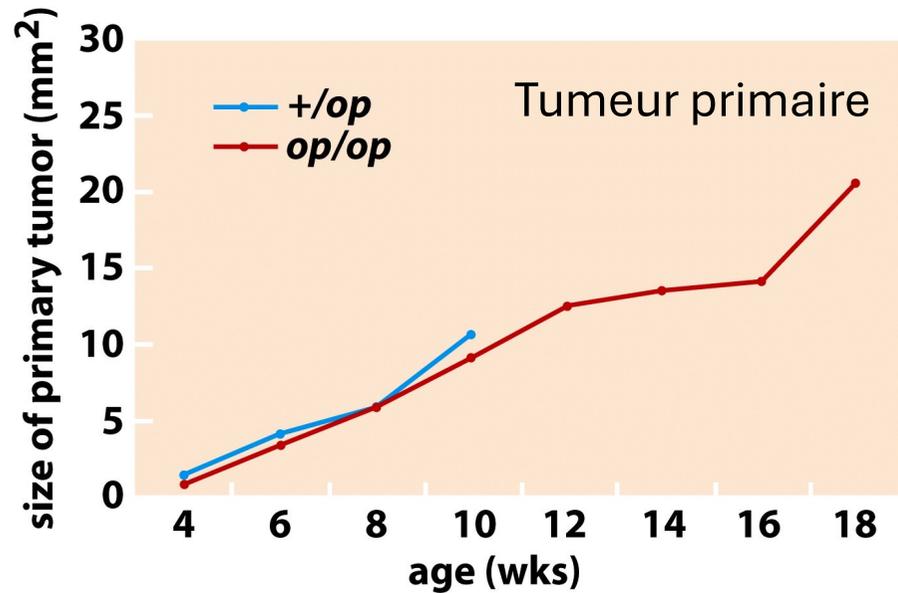
(B)

In vitro

## Stimulation réciproque des cellules cancéreuses et des macrophages (2/3)



# Stimulation réciproque des cellules cancéreuses et des macrophages (3/3)



> CSF1 est nécessaire au recrutement des macrophages et à la dispersion métastatique

# Macrophages et intravasation des cellules cancéreuses

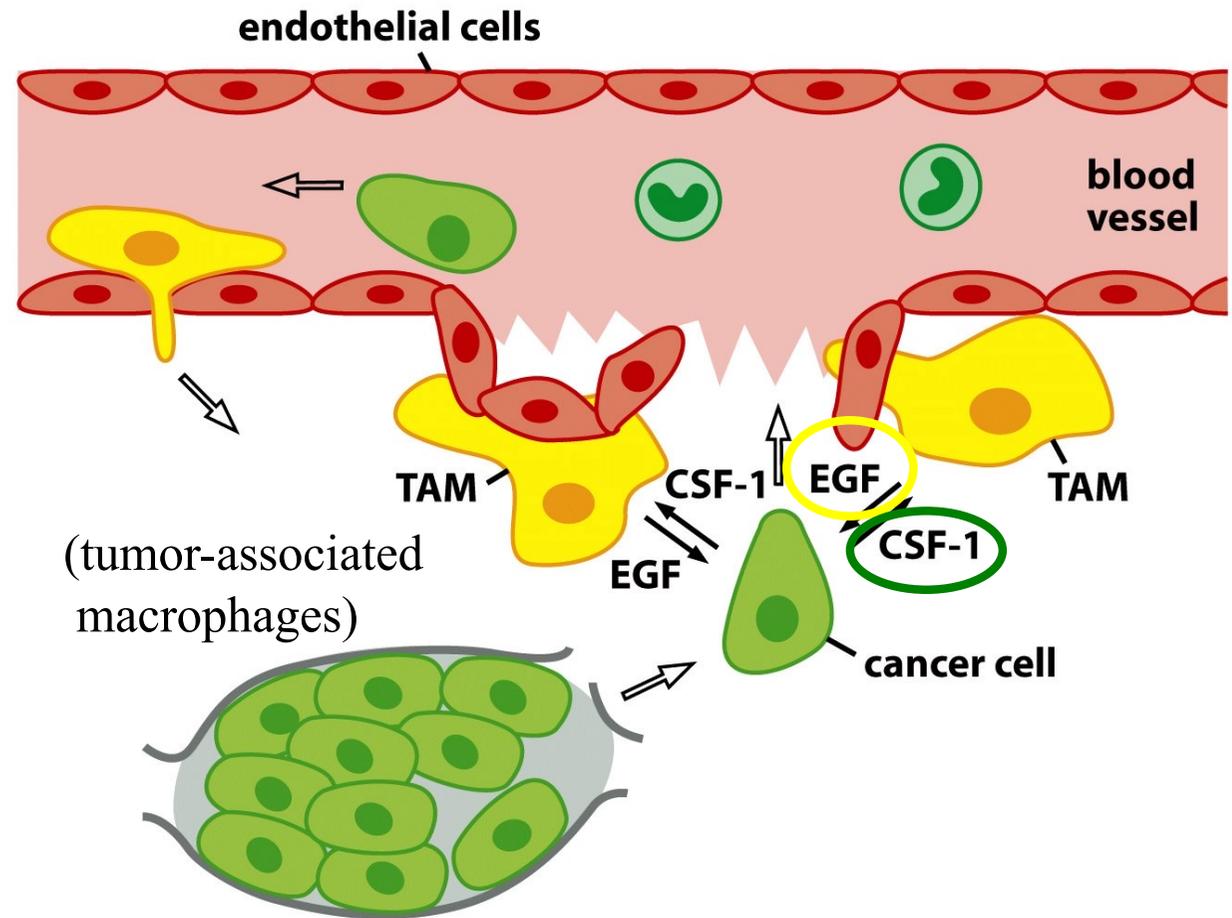
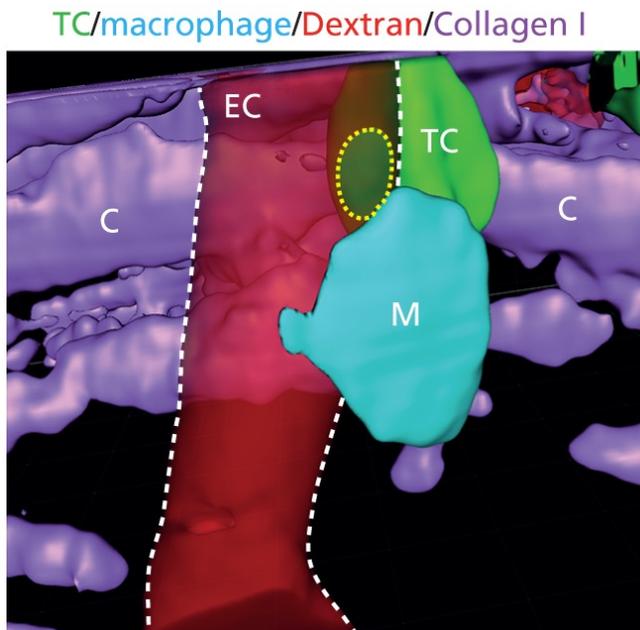
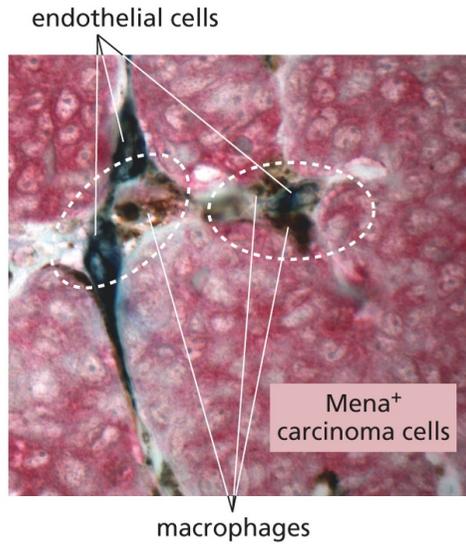


Figure 14.23c *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

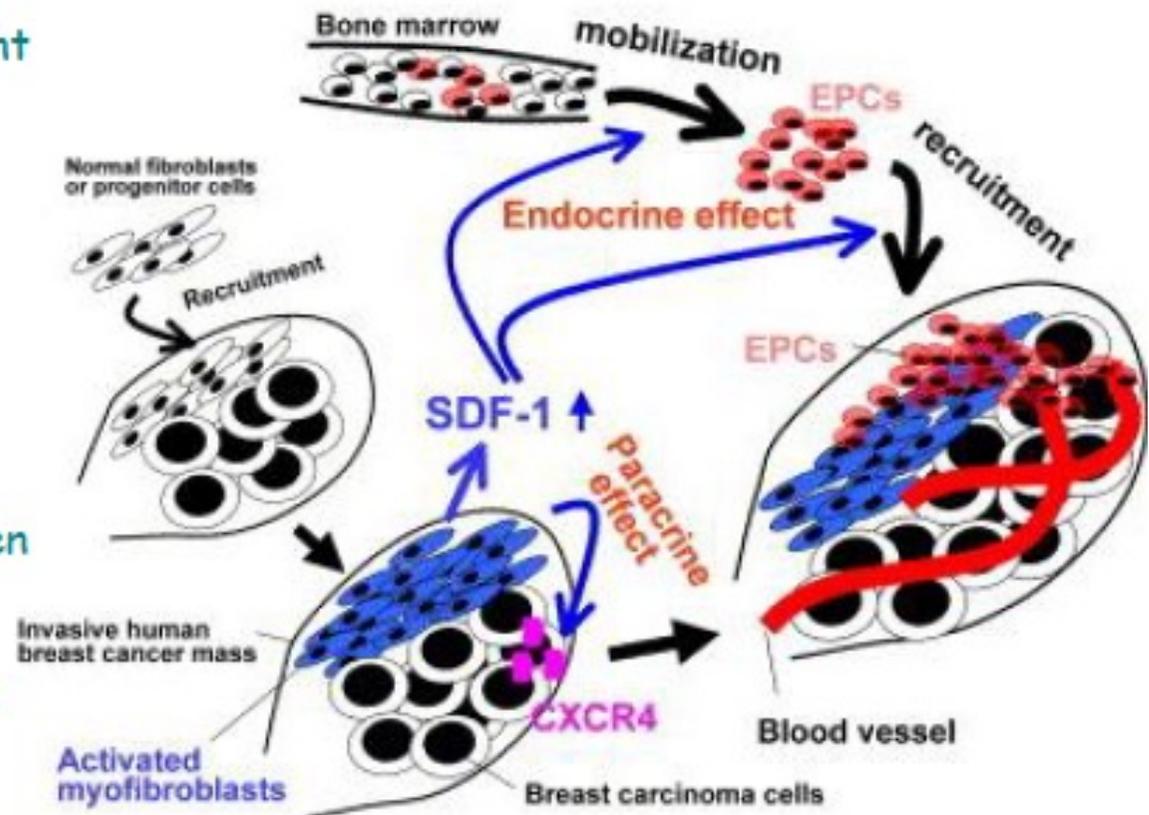
## Comment le stroma d'un carcinome, influence le comportement de la tumeur?

- Les cellules stromales de la majorité de cancers du sein sont plus compétentes pour conduire la progression de tumeur que les cellules stromales du tissu mammaire humain normal.
- Ce changement de propriété biologique reflète des modifications des types de fibroblastes présents dans le stroma associé à la tumeur : les **myofibroblastes** remplacent souvent les fibroblastes.
- Les tumeurs proliférant dans un tissu de myofibroblastes présentent une vascularisation considérablement accrue, indiquant que les facteurs **angiogéniques** sont plus puissants dans un contexte de myofibroblastes.

## Les mécanismes mis en œuvre par les myofibroblastes pour stimuler l'angiogenèse

Les myofibroblastes libèrent une cytokine, le stroma-derived factor-1 (SDF-1 ou CXCL12) qui stimule le recrutement de cellules endothéliales précurseurs (EPCs) depuis la circulation générale vers le stroma tumoral,

Les EPCs se différencient en cellules endothéliales qui construisent un réseau de nouveaux capillaires dans la tumeur.



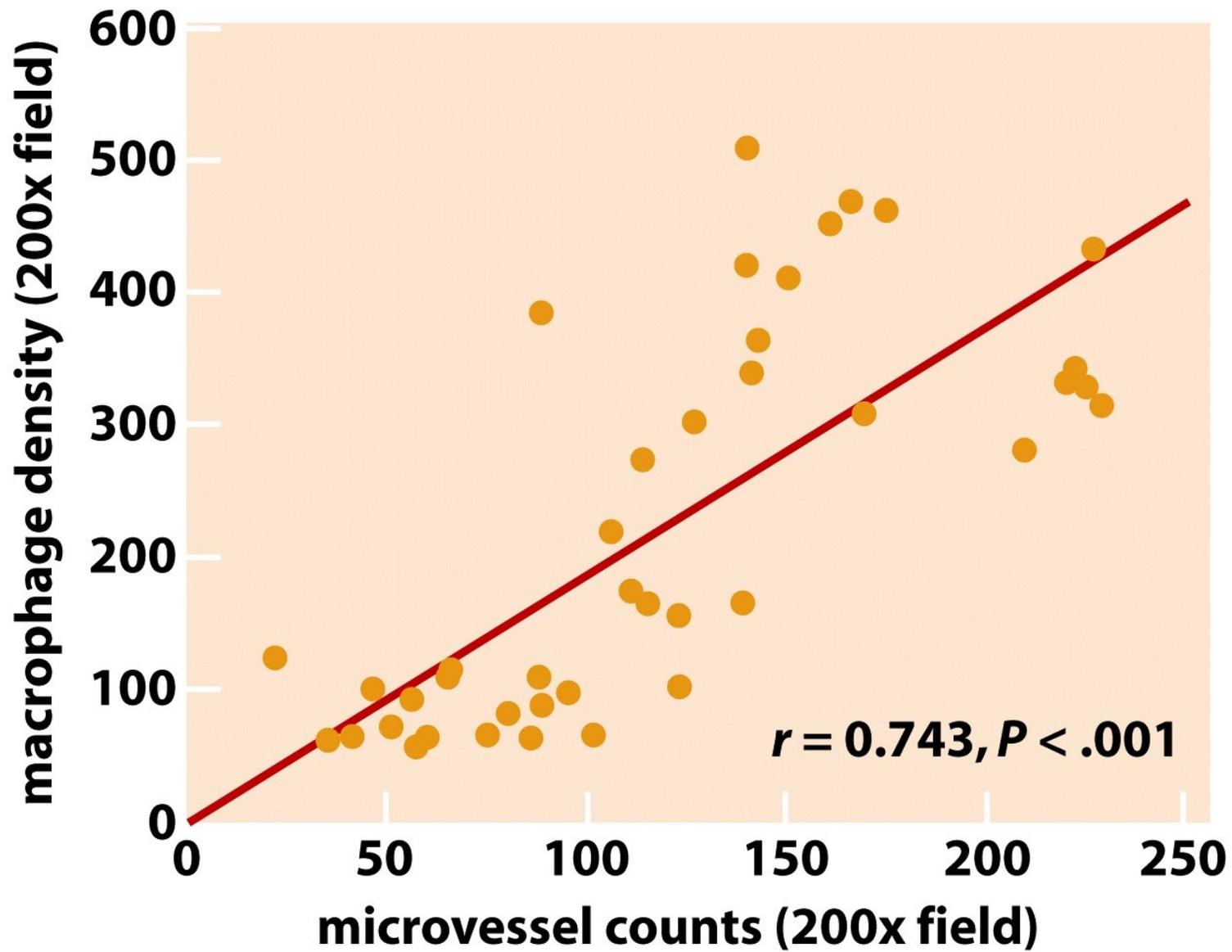


Figure 13.25c *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

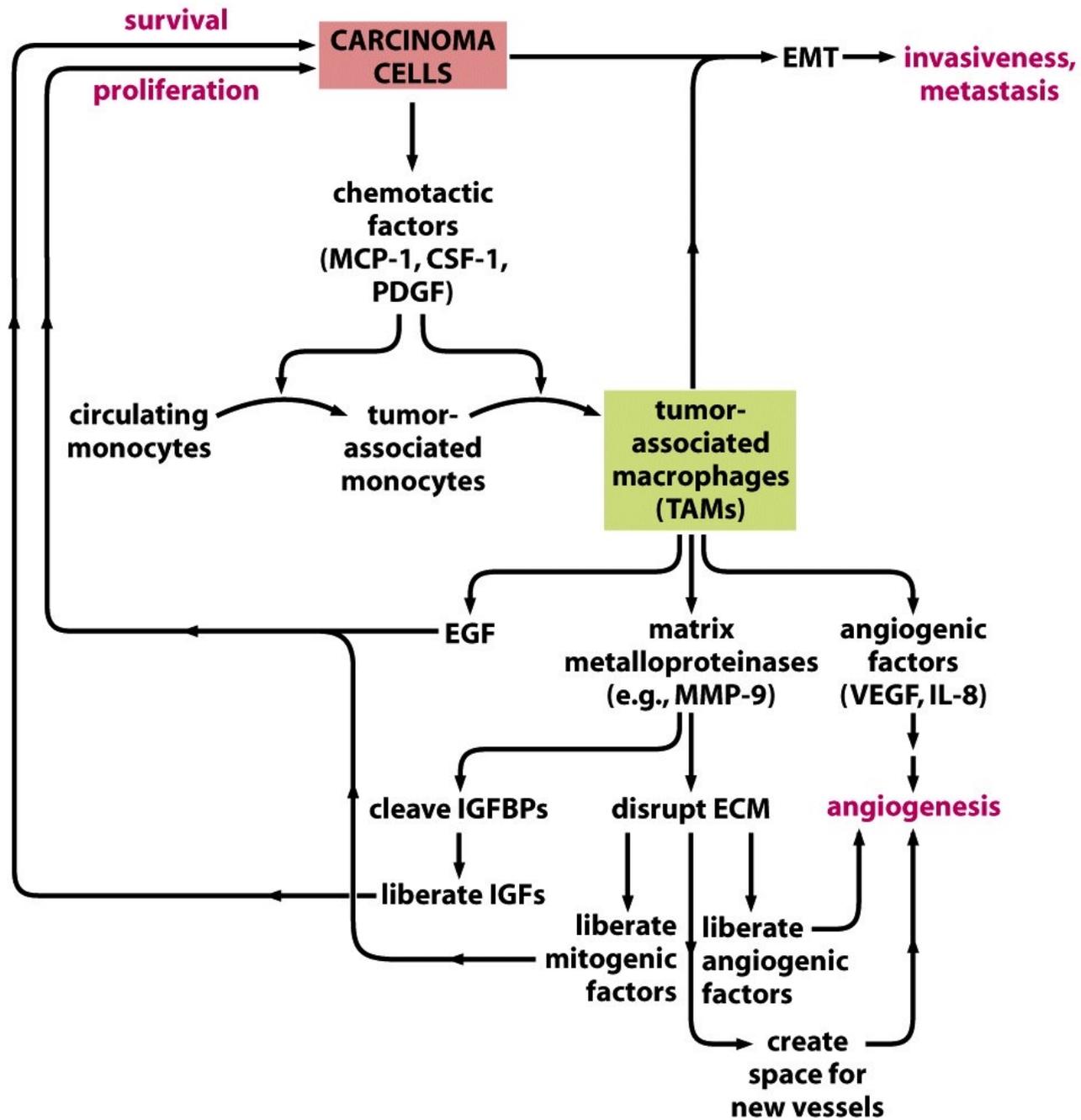


Figure 13.26 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

# Modifications affectant le stroma et les épithéliums en cas de blessure (1/2)

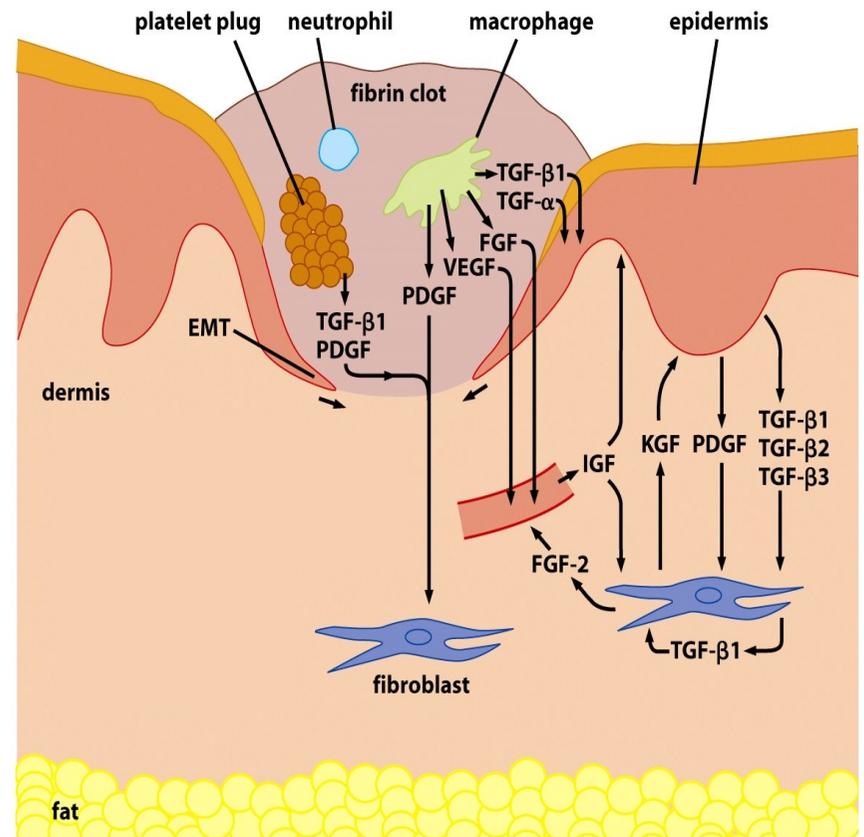
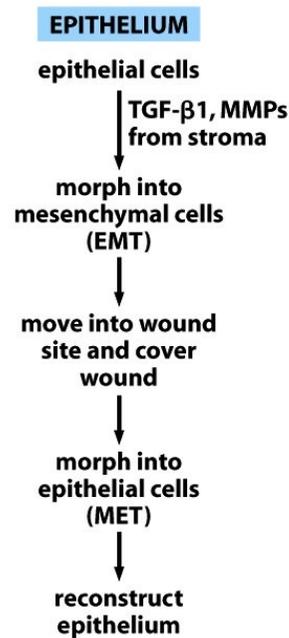
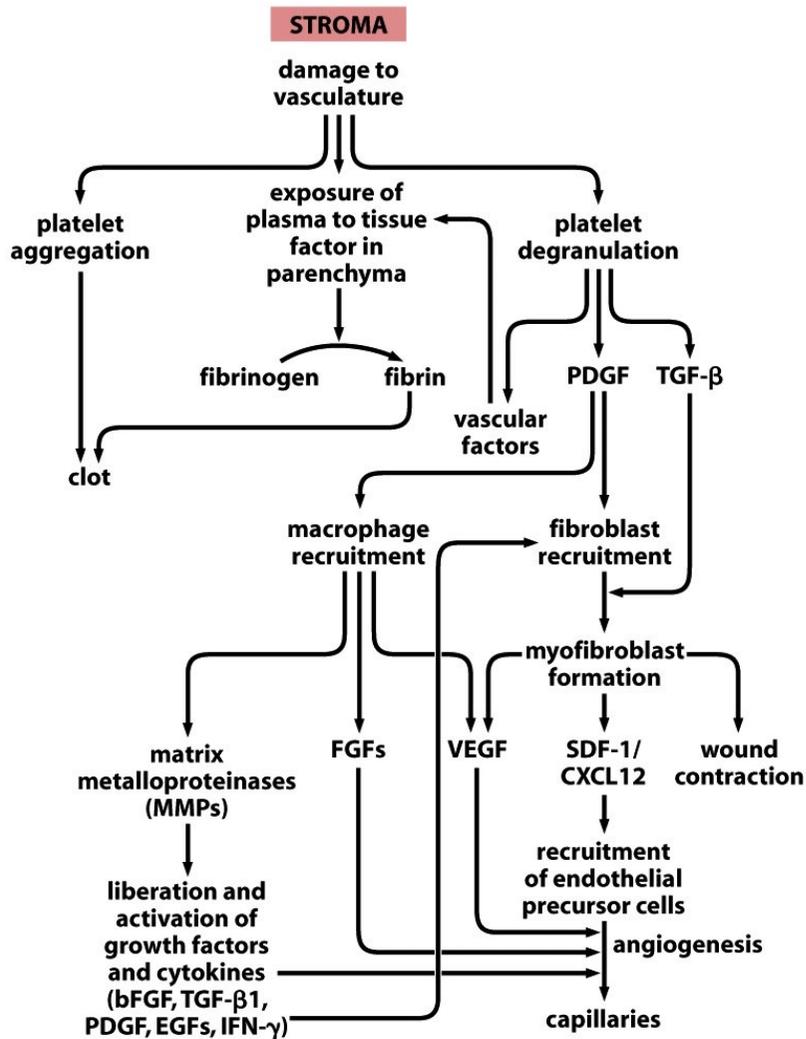
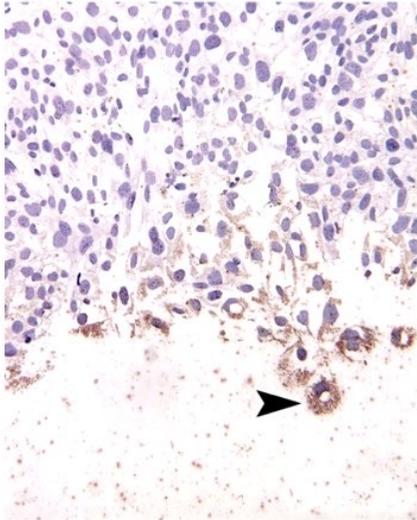


Figure 13.14 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

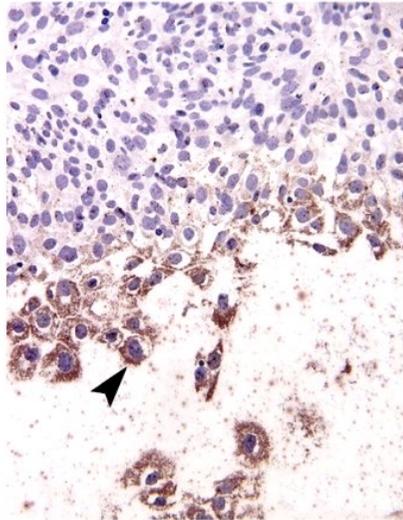
Figure 13.10 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

## Modifications affectant le stroma et les épithéliums en cas de blessure (2/2)

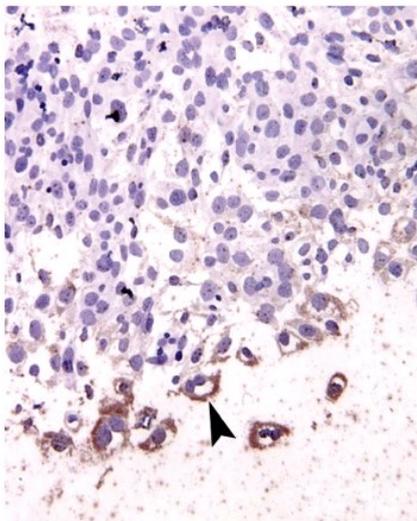
24 hours



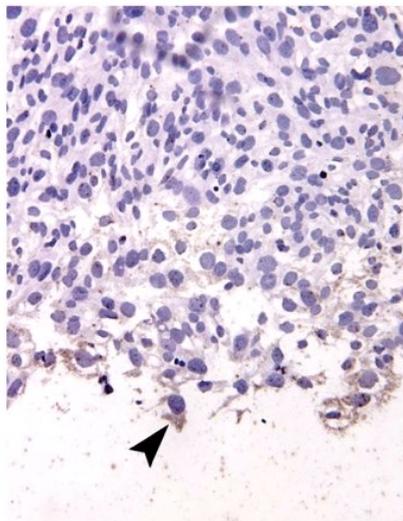
48 hours



72 hours

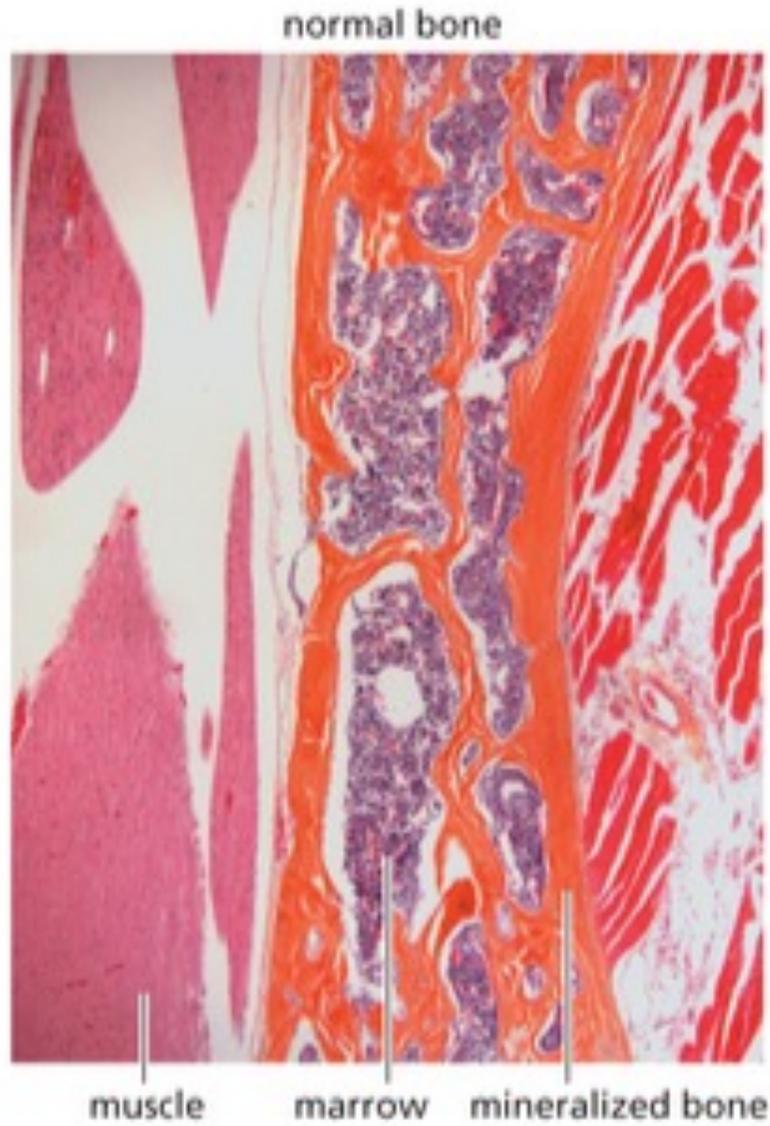


96 hours

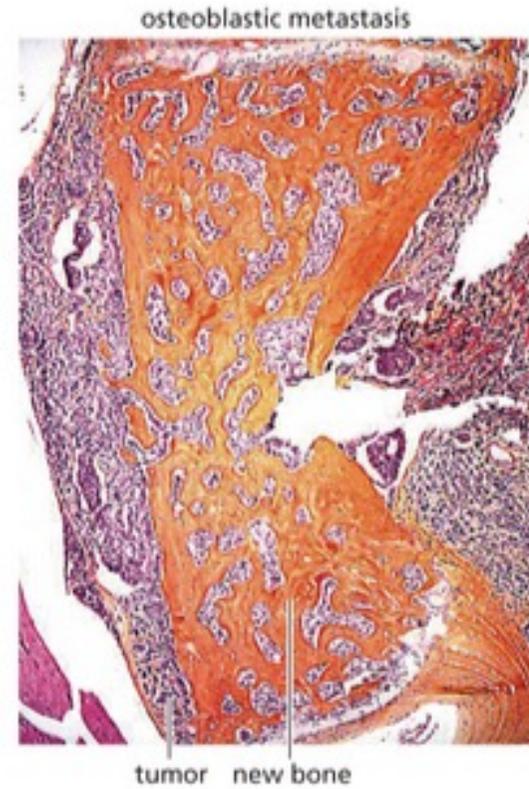


Expression transitoire de Slug ( EMT-TF)  
à la frontière de blessures de  
keratinocytes en culture

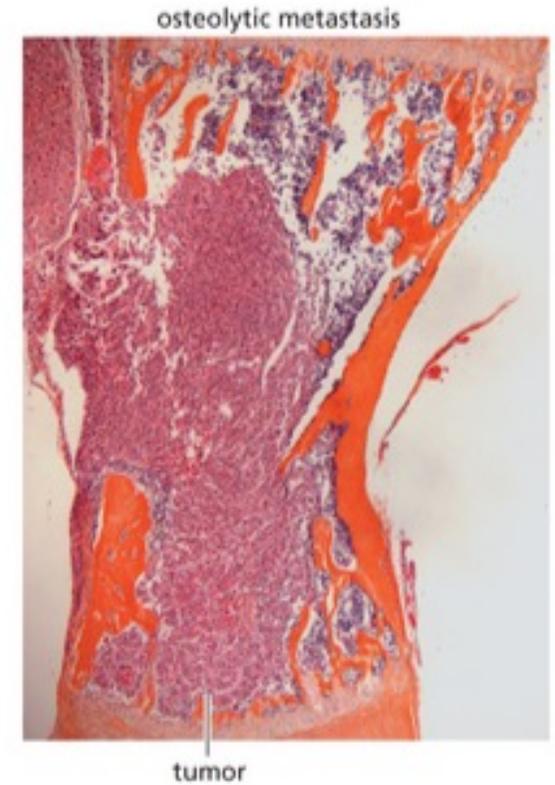
# Métastases ostéoblastique et ostéolytique (1/3)



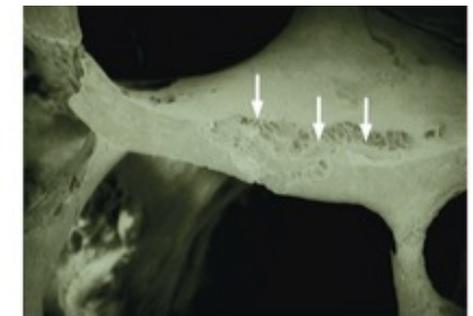
(A)



(C)



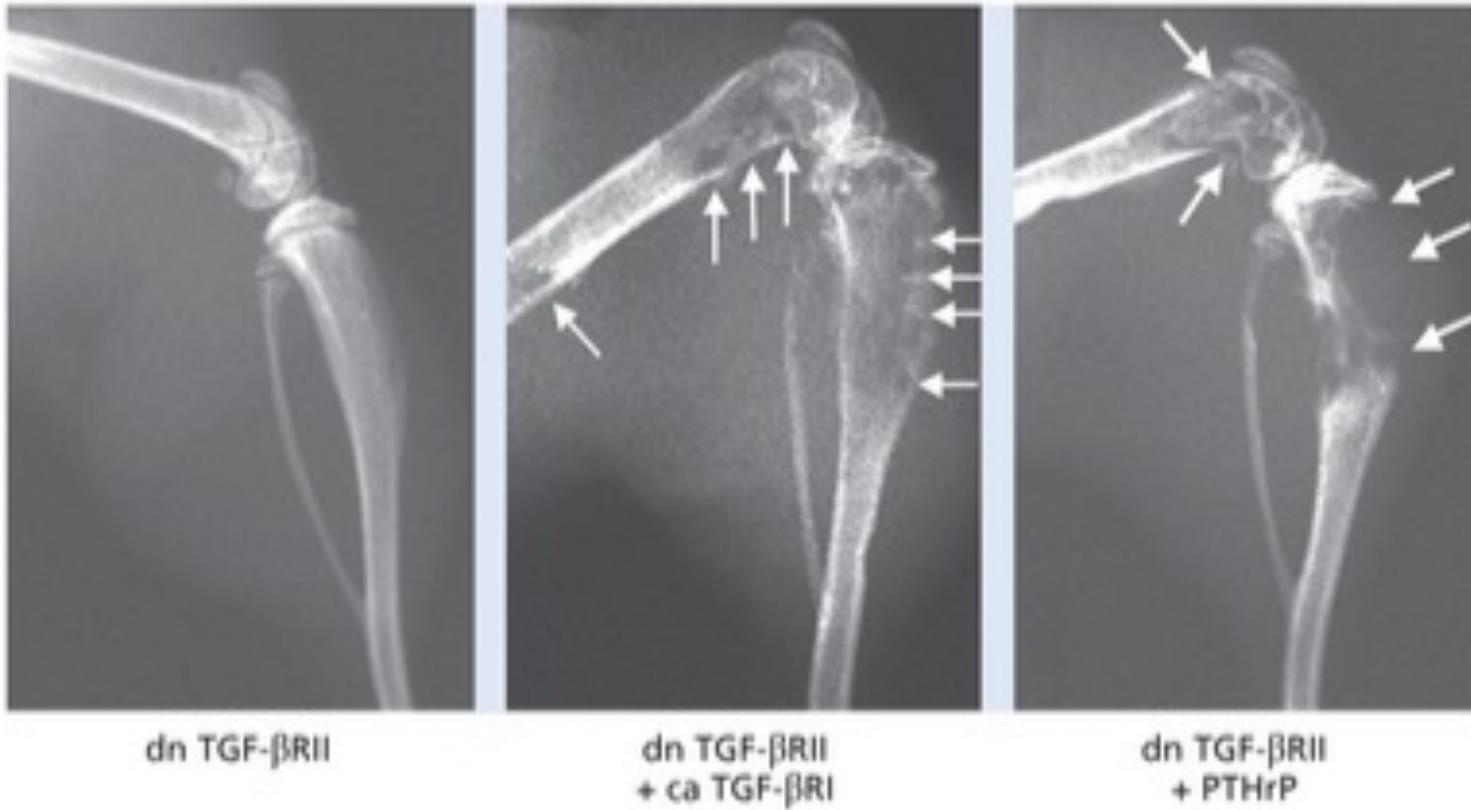
(B)



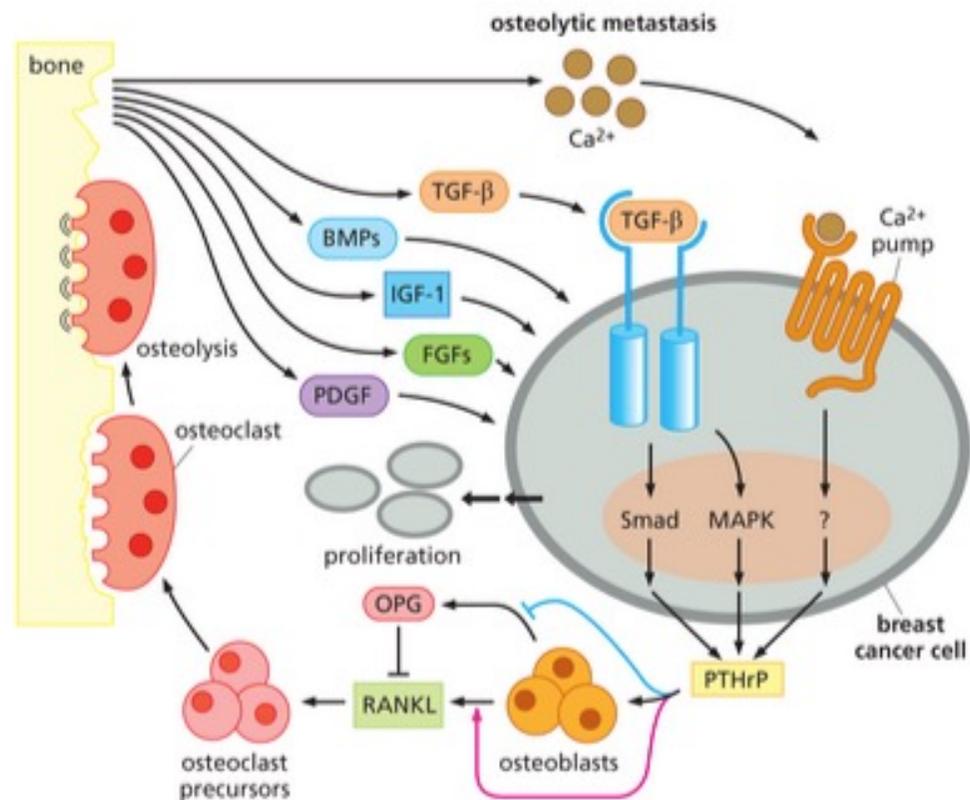
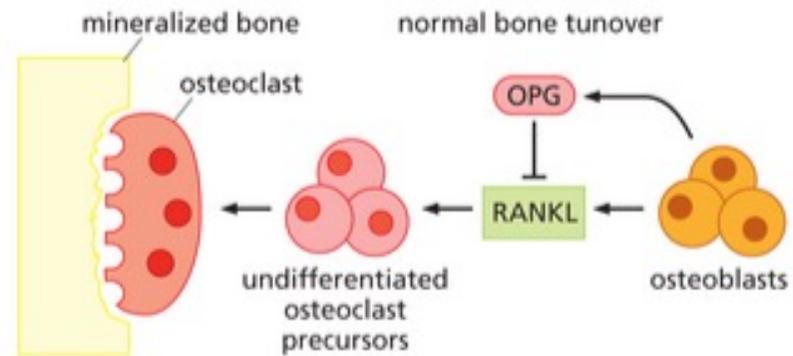
(E)

## Métastases ostéoblastique et ostéolytique (2/3)

MDA-MB-231 cells transfected with:



# Métastases ostéoblastique et ostéolytique (3/3)

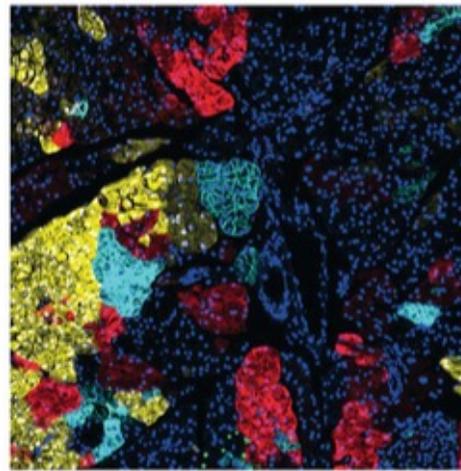


# **V/ Cellule d'origine et phénotype métastatique**

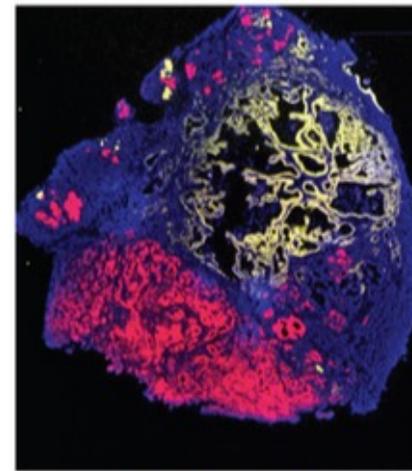
# Origine multicellulaire de nombreuses métastases



(A)

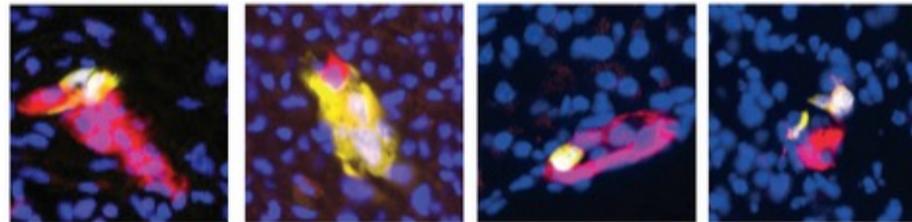


GFP/RFP/YFP DAPI  
normal pancreas



RFP/YFP DAPI  
primary tumor

(B)

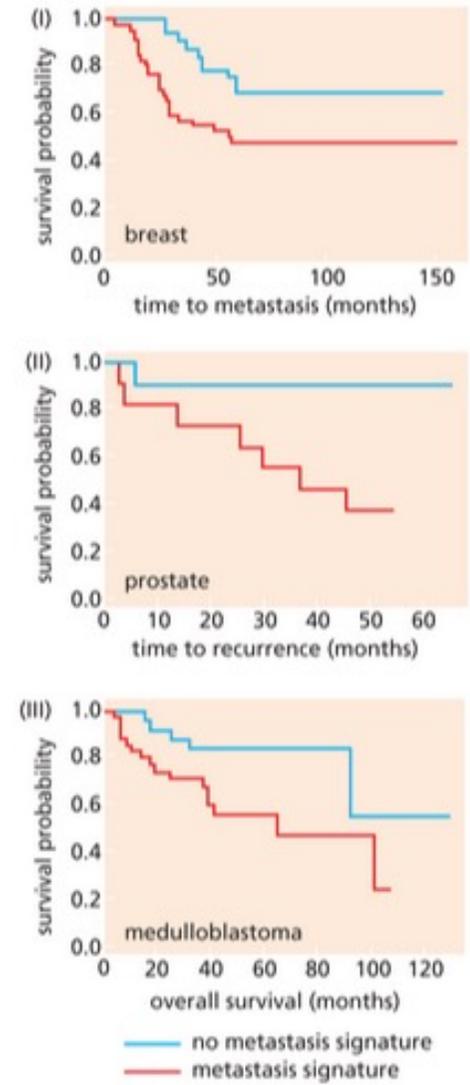
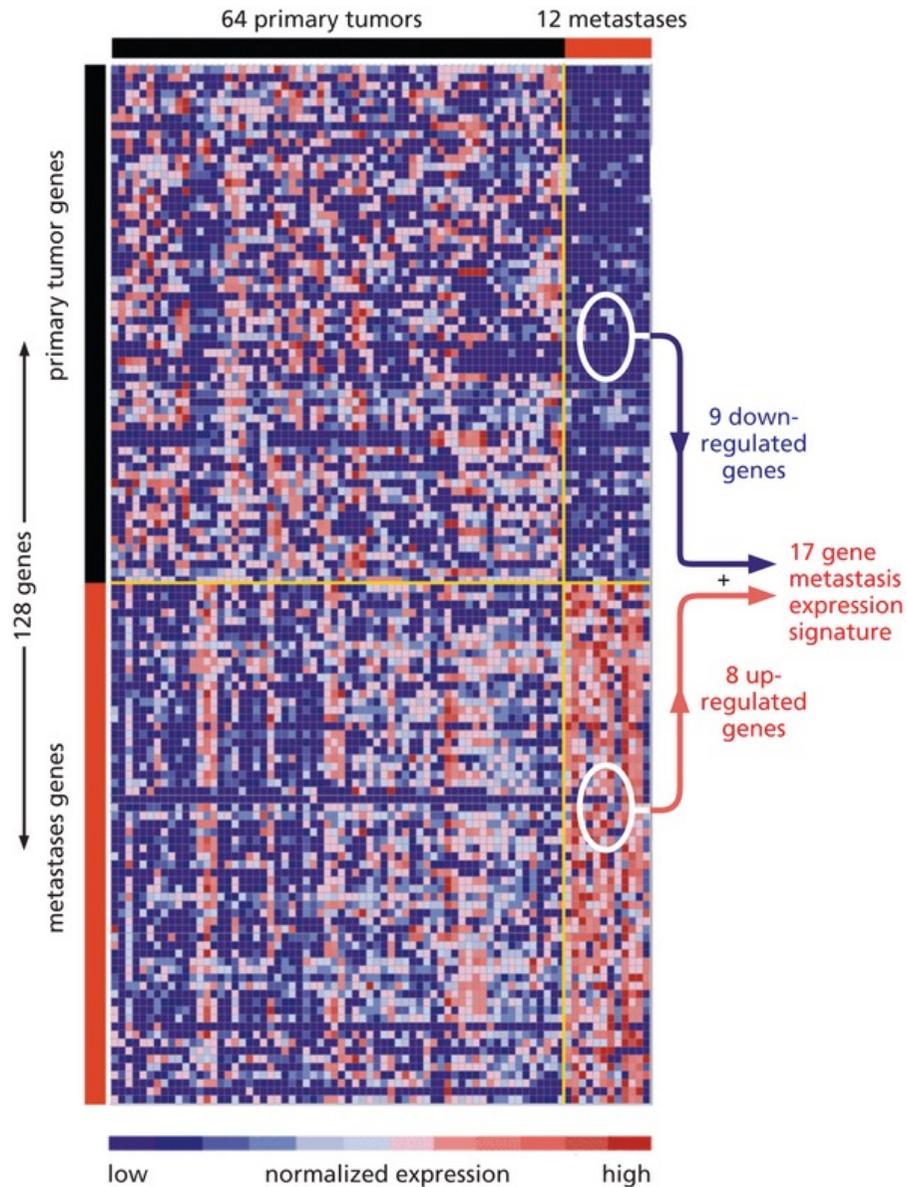


RFP/YFP DAPI  
diaphragm peritoneum

RFP/YFP DAPI  
liver lung

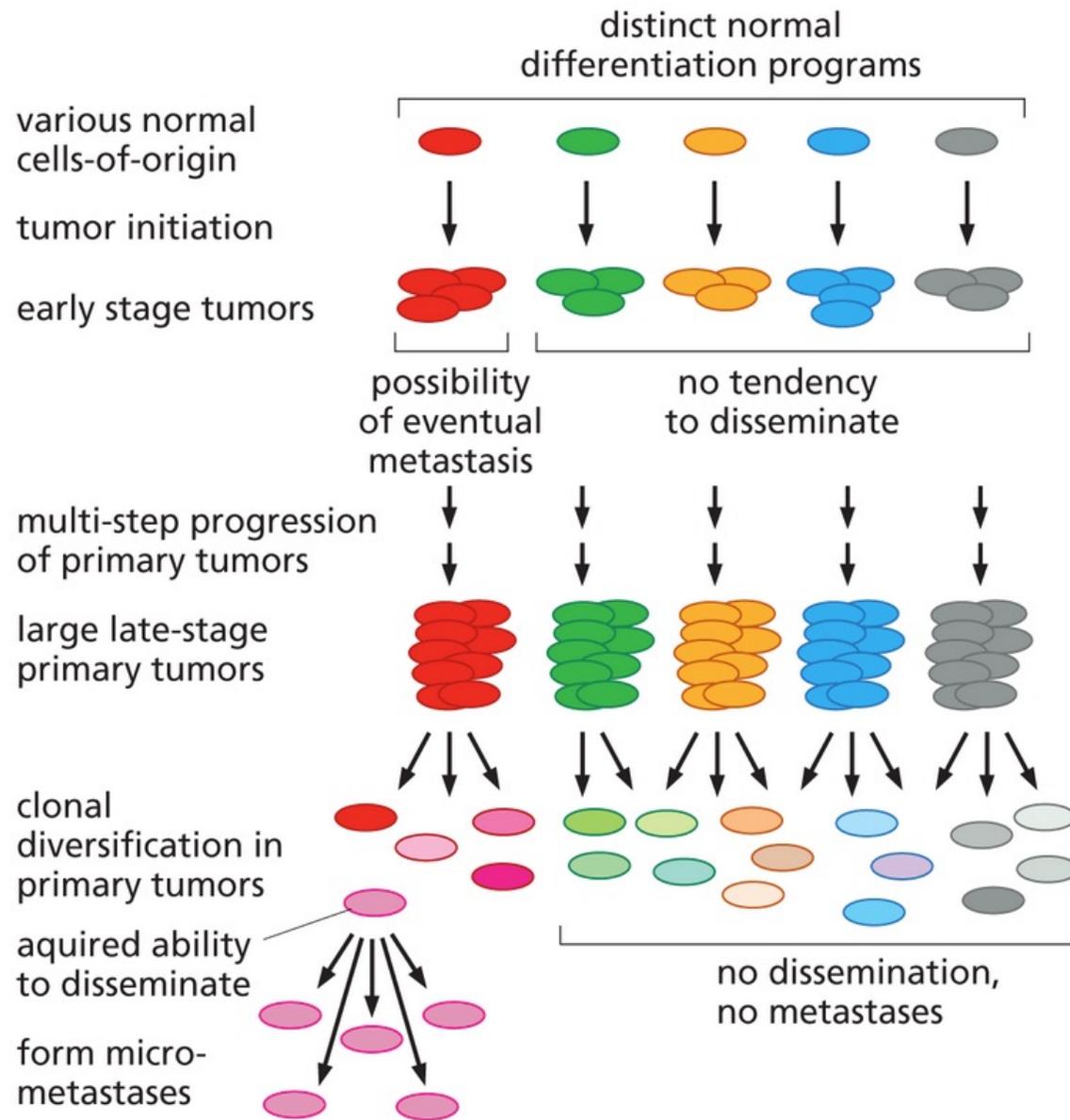
(C)

# Les cellules métastatiques se distinguent des cellules de la tumeur primaire par des signatures particulières

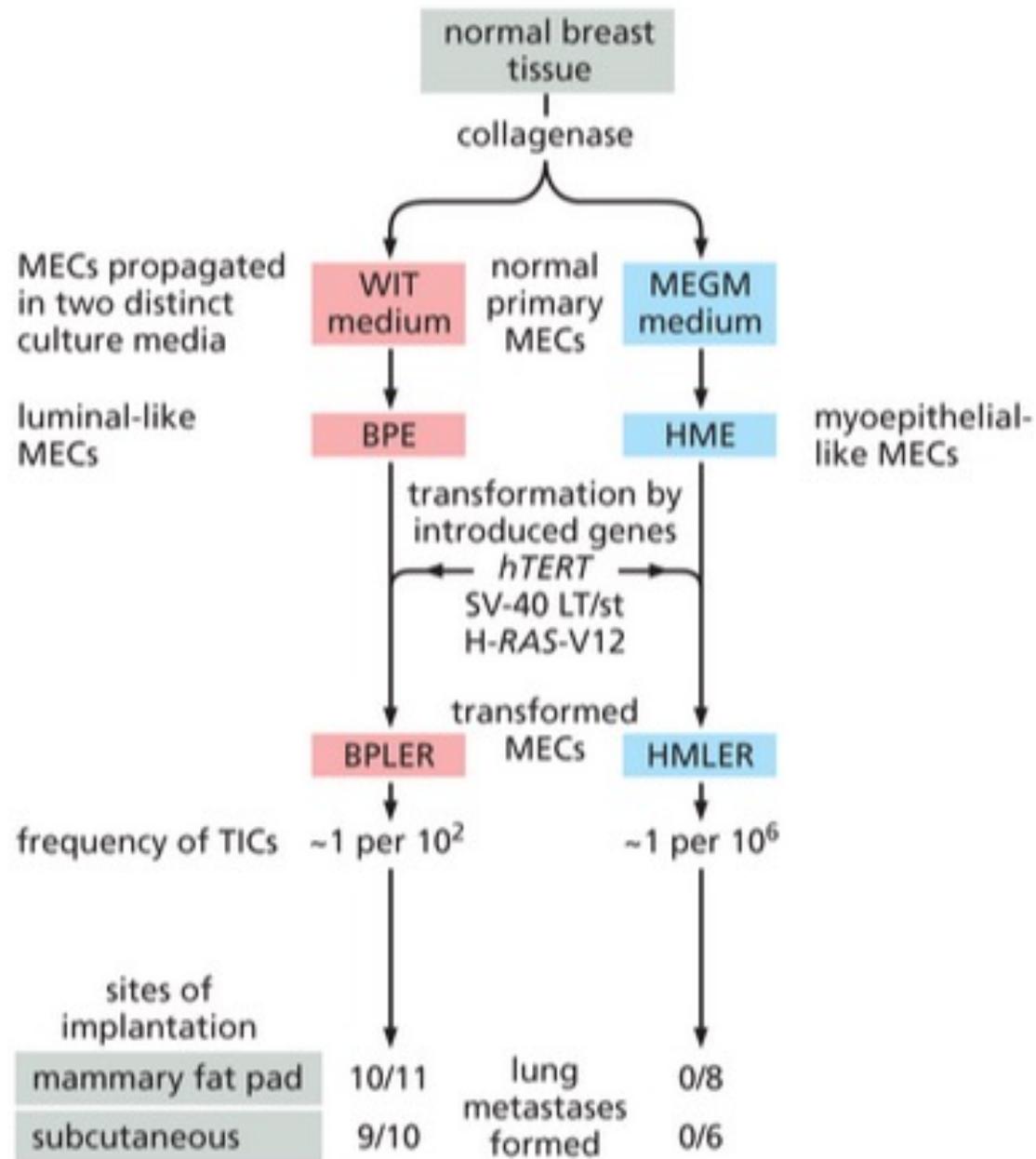


(B)

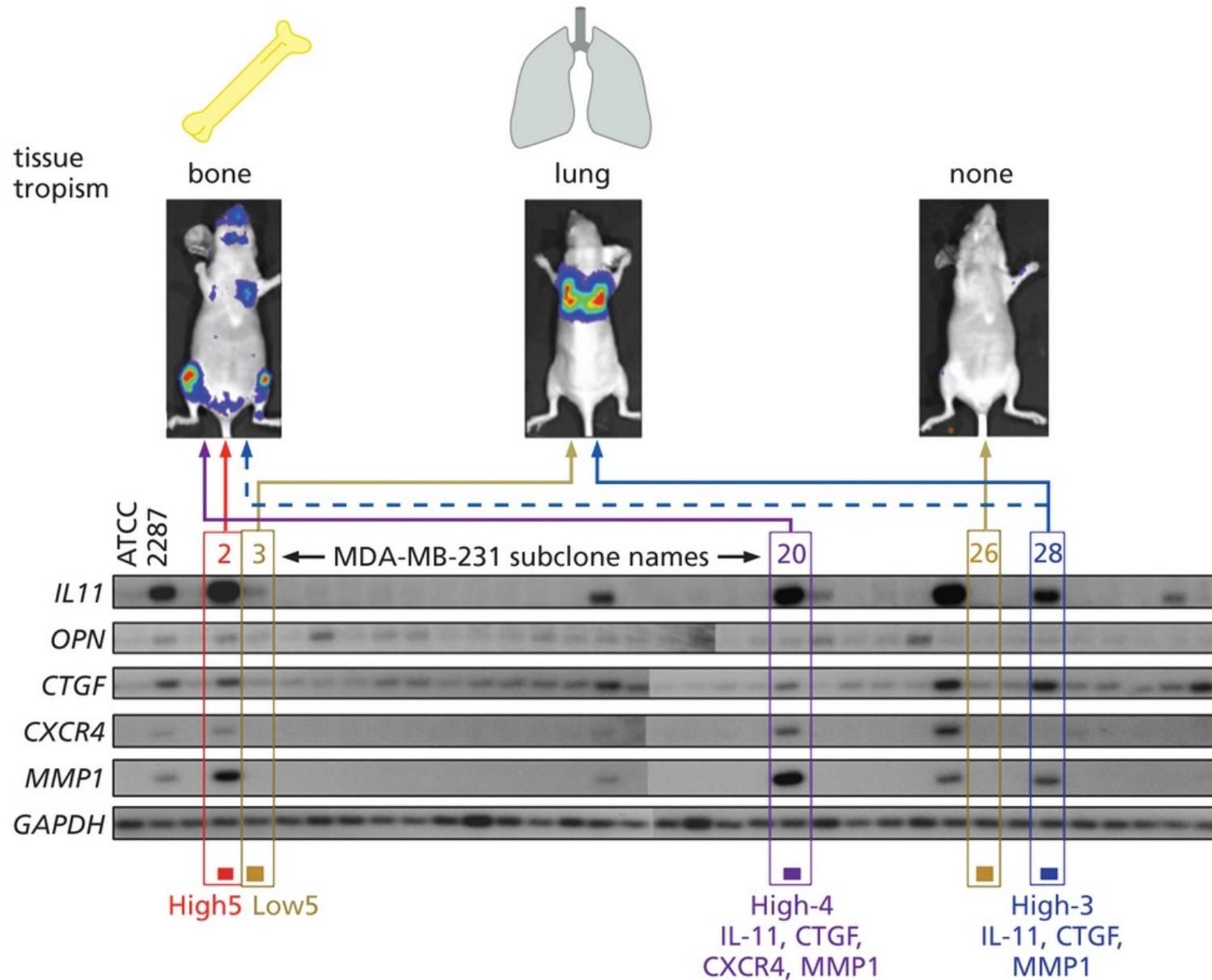
# Influence de la cellule d'origine sur le phénotype métastatique (1/3)



## Influence de la cellule d'origine sur le phénotype métastatique (2/3)



# Influence de la cellule d'origine sur le phénotype métastatique (3/3)



# VI/ Concepts clés à retenir

- Les métastases sont responsables de 90% des décès par cancers.
- Les métastases sont la conséquence d'un processus à plusieurs étapes qui impliquent invasion locale, intravasation/transport/extravasation, micrométastases et colonisation.
- Les cellules métastatiques peuvent voyager via les vaisseaux sanguins et lymphatiques.
- Plusieurs des étapes du processus métastatique peuvent être exécutées par les cellules de carcinomes qui activent un programme biologique appelé transition épithélio-mésenchymateuse.
- Des signaux relargués par le microenvironnement tumoral associés à des altérations génétiques (et épigénétiques) des cellules cancéreuses contribuent à induire l'expression des EMT-TFs et l'EMT.
- L'activation de l'EMT confère des propriétés de cellules souches cancéreuses (CSC).
- Des protéases produites par les cellules cancéreuses ou des cellules inflammatoires du stroma tumoral favorisent le processus d'invasion tumorale.