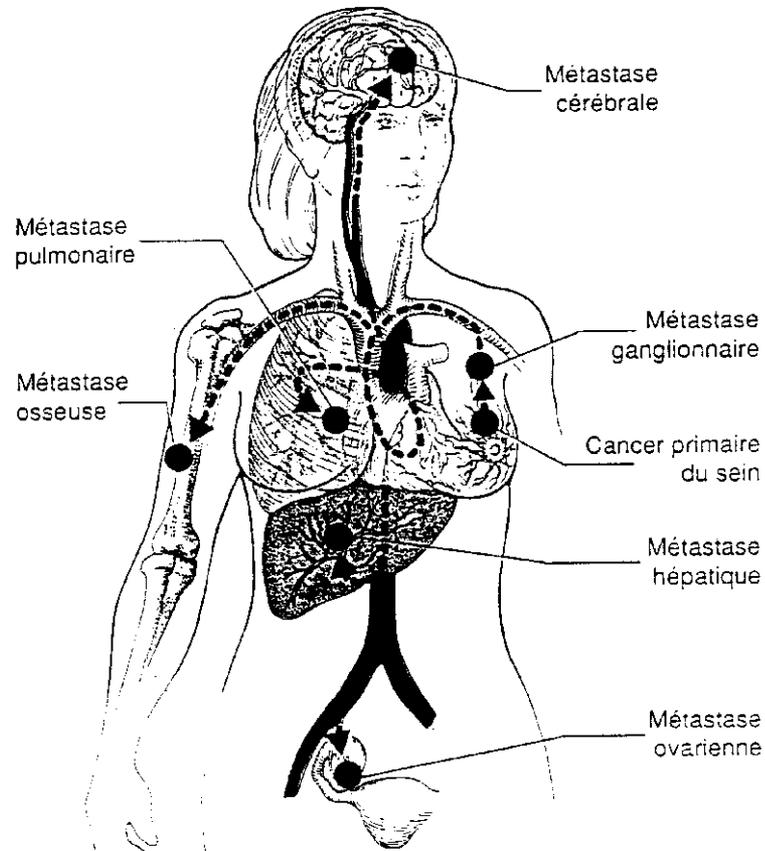
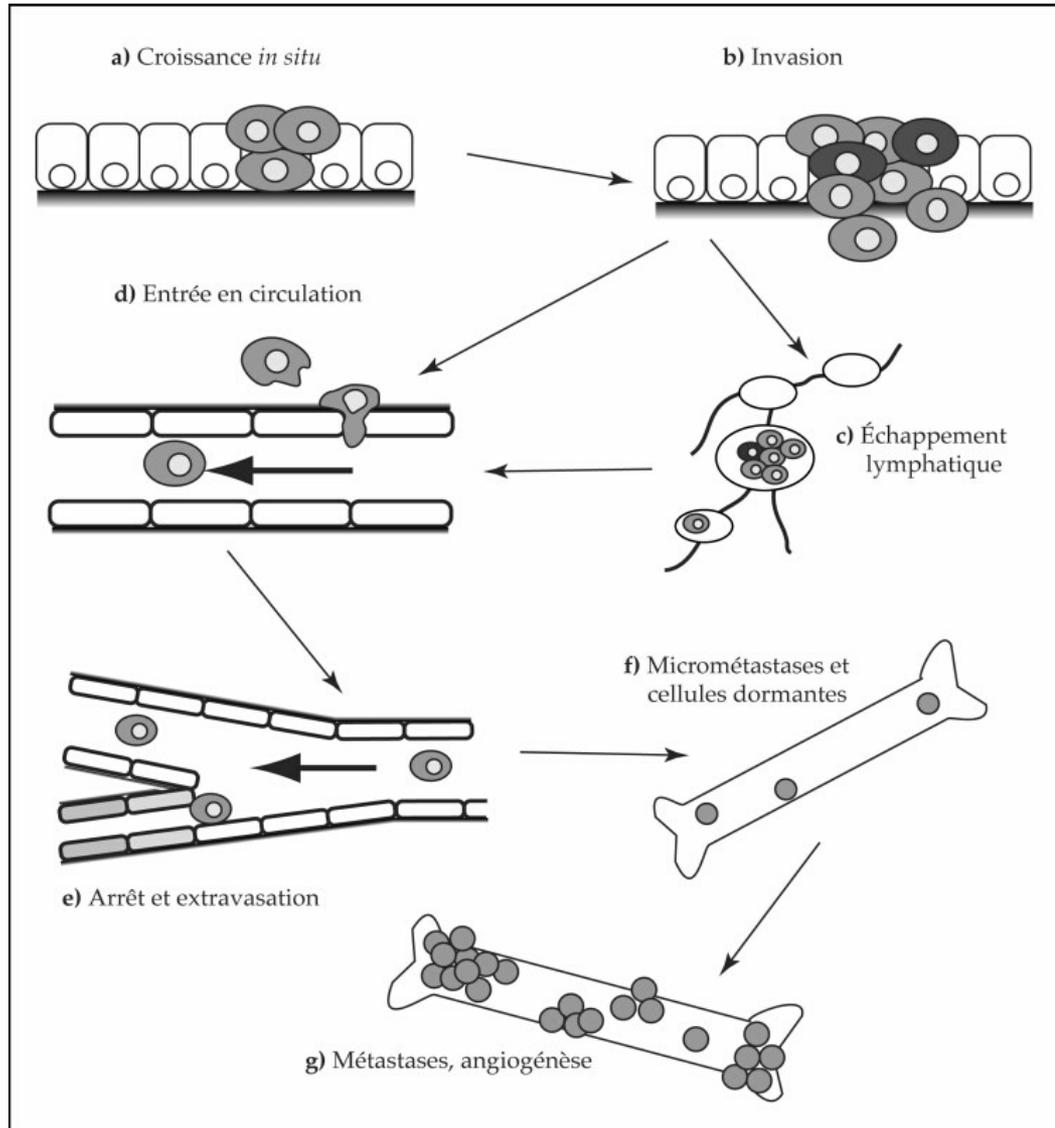


Métastases des cancers

Métastases des cancers du sein



Cascade métastatique



Métastases des cancers

Question :

Quels sont les déterminants (gènes) qui induisent une tumeur primitive à métastaser ?

Implication clinique :

traiter plus agressivement (traitement adjuvant) une tumeur qui a un risque plus élevé de métastaser

Problématique biologique :

**beaucoup de tumeurs proviennent des cellules épithéliales
→ étude des relations cellule tumorales MEC peut être impliquée dans la cascade**

Interactions cellulaires, Matrice et métastases

- **connection intercellulaires :**
 - ❖ **détachement des cellules tumorales de la tumeur primitive (cadhérine) ++**

- **sécrétion de protéases par les cellules tumorales +++**

- ✓ **dégradation de la MEC autour de la tumeur (stroma tumoral)**
- ✓ **dégradation de la basale des Vx**
- ✓ **dégradation de la MEC de la tumeur primitive et de l'organe dans lequel va se développer la métastase**

Interactions cellulaires, Matrice et métastases

- mobilité des cellules tumorales sur les matrices extra cellulaires (intégrines, CD44)
- attachement des cellules tumorales à la MEC de l'organe dans lequel va se développer la métastase (intégrine, CD44 +)

Modèles utilisés

- **Test in vitro** : invasion à travers une matrice synthétique
- **Test in vivo** : injection de cellules tumorales à un rongeur
 - Modification de l'expression des gènes (transfection) dans la cellule tumorale ou dans le rongeur hôte (animal transgénique)
- **Etudes prospectives chez les patients** : Analyse de l'expression d'un gène dans la tumeur primitive puis suivi prospectif des patients (tumorothèques)

PROTEASES ET METASTASES (1)

Arguments expérimentaux

- Transfection in vivo chez la souris nude de lignées de cellules tumorales humaines avec protéases (métalloprotéase ou urokinase) $\uparrow \rightarrow \uparrow$ caractère invasif

L'adjonction ou la transfection d'inhibiteur des métalloprotéases (TIMP) ou d'urokinase (PAI) dans des lignées de cellules cancéreuses $\rightarrow \downarrow$ leurs capacités à dégrader des MEC et à métastaser in vivo.

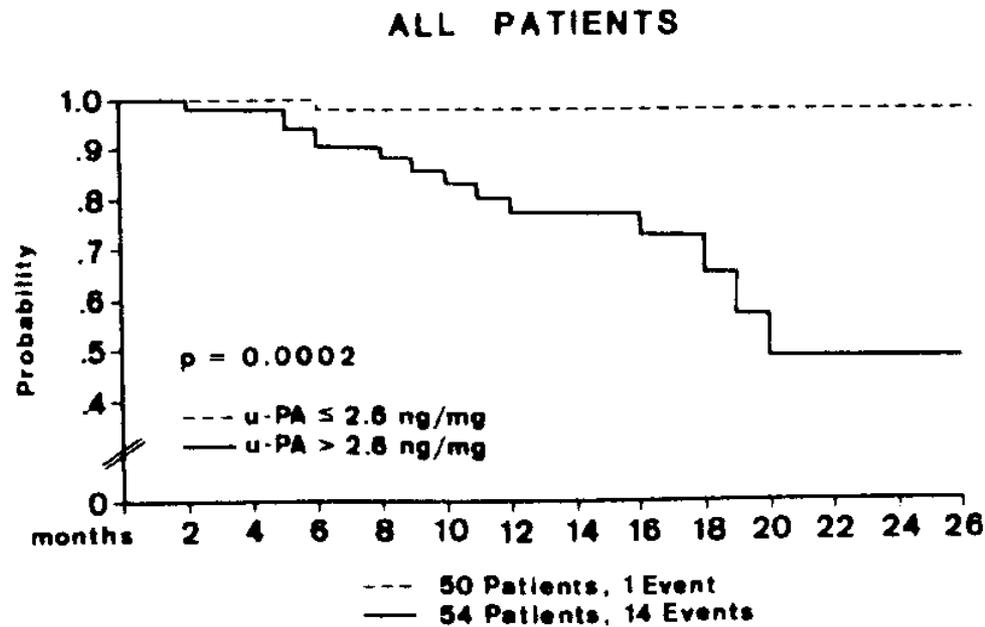
PROTEASES ET METASTASES (1)

Relation taux de protéase (tumeur) et pouvoir métastasant des cancers chez des patients → Interet pronostique

- Activateur du plasminogène (urokinase) et cancer du sein et de la prostate
- Cathépsine D et cancer du sein
- Collagénases de type IV (lames basales) et cancers du poumon

Essai thérapeutique avec inhibiteur des protéases = décevant

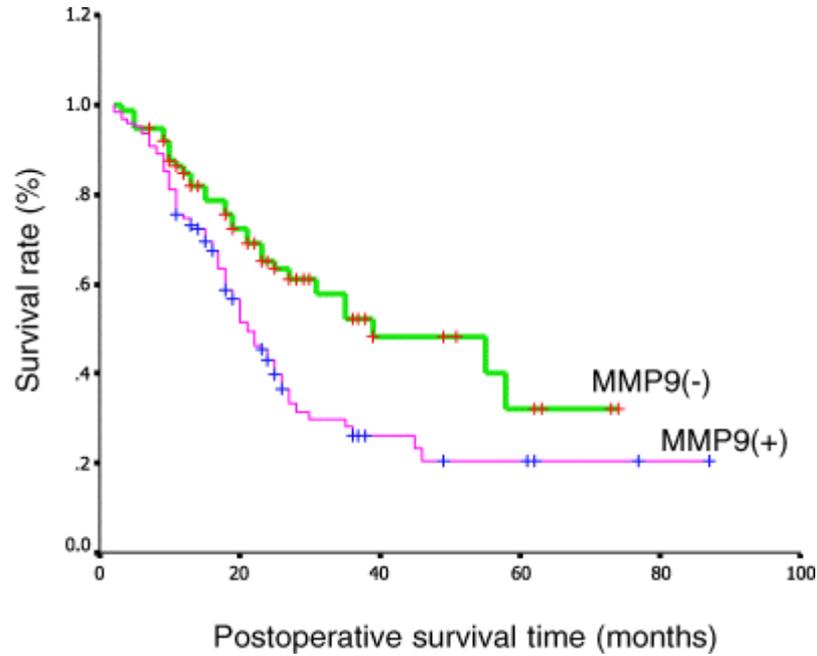
Pronostic du cancer du sein et contenu en urokinase



Probability of disease-free survival in relation to uPA antigen content of breast cancer tissue extracts.

Cut-off value of uPA obtained by maximising likelihood function by Cox regression analysis.

Examen 2006



Examen 2006

- MMP = Matrix MetalloProtease
- 1-Cette courbe décrit le pourcentage de malades survivants (1=100%) en fonction du temps après une intervention chirurgicale suivant qu'ils « sont MMP9 positifs ou négatifs ».
- Décrivez brièvement
 - - quels patients ont été étudiés
 - - comment ces résultats ont pu être obtenus
 - -à quelle famille appartient MMP9
- 2- On veut maintenant savoir si il existe une relation de cause a effet entre la MMP9 et la survenue de métastases. Quelles expériences pourriez-vous mettre en place ?
- 3-Par quels mécanismes la MMP9 peut favoriser les métastases ?

MOBILITE DES CELLULES TUMORALES ET METASTASES / ROLE DES INTEGRINES (2)

Arguments expérimentaux

- ↑ expression intégrines → ↓ pouvoir métastasant expérimental de plusieurs lignées cellulaires. (↑ intégrine → ↑ différenciation et ↓ prolif.)

- Exemples :

- La transfection de l'intégrine $\alpha v \beta 3$ dans des lignées de mélanome diminue leur invasivité in vivo
- L'injection à la souris de peptides RGD en même temps que les cellules tumorales tumorales prévient la survenue de métastases

MOBILITE DES CELLULES TUMORALES ET METASTASES / ROLE DES INTEGRINES (2)

Mais Exemples inverses

- Problème :

Relation mobilité/expression intégrine

Relation prolifération, différenciation/expression intégrine

- Conclusion : Pas de résultats clairs chez les malades sur le pronostic. Résultat différent pour chaque intégrine

CADHERINES ET CANCERS (3)

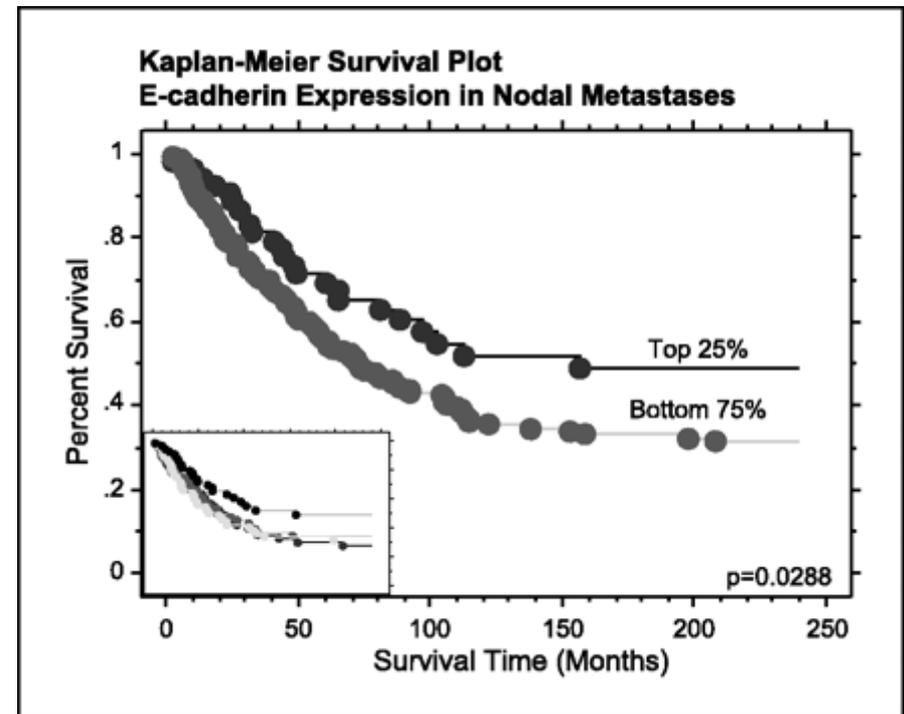
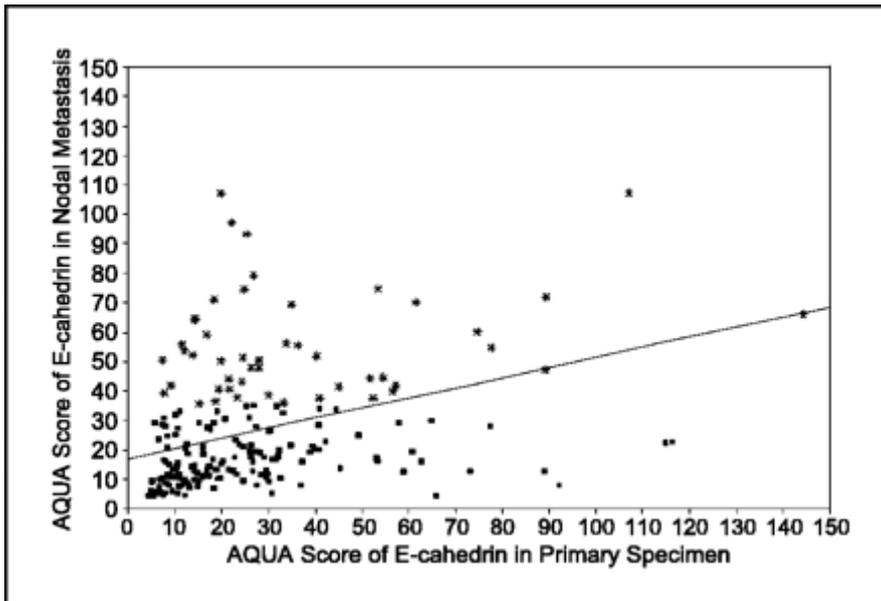
Les arguments expérimentaux in vitro et in vivo en faveur du rôle des cadhérine dans les cancers sont faibles :

Les études chez les patients sont plus concluantes

Cadhérine faible dans la tumeur est surtout corrélée à l'invasion locale (ganglions) et non à l'invasion hématogène (nécessité d'aggrégation des cellules tumorales)

Cadhérine dans le ganglion...

Niveau de cadérine E dans la métastase ganglionnaire et survie



Si le niveau de cadhérine E est élevé dans le ganglion (top 25%),
la survie est meilleur

CD 44 ET METASTASES

Base théorique

Adhésion à l'acide hyaluronique mobilité

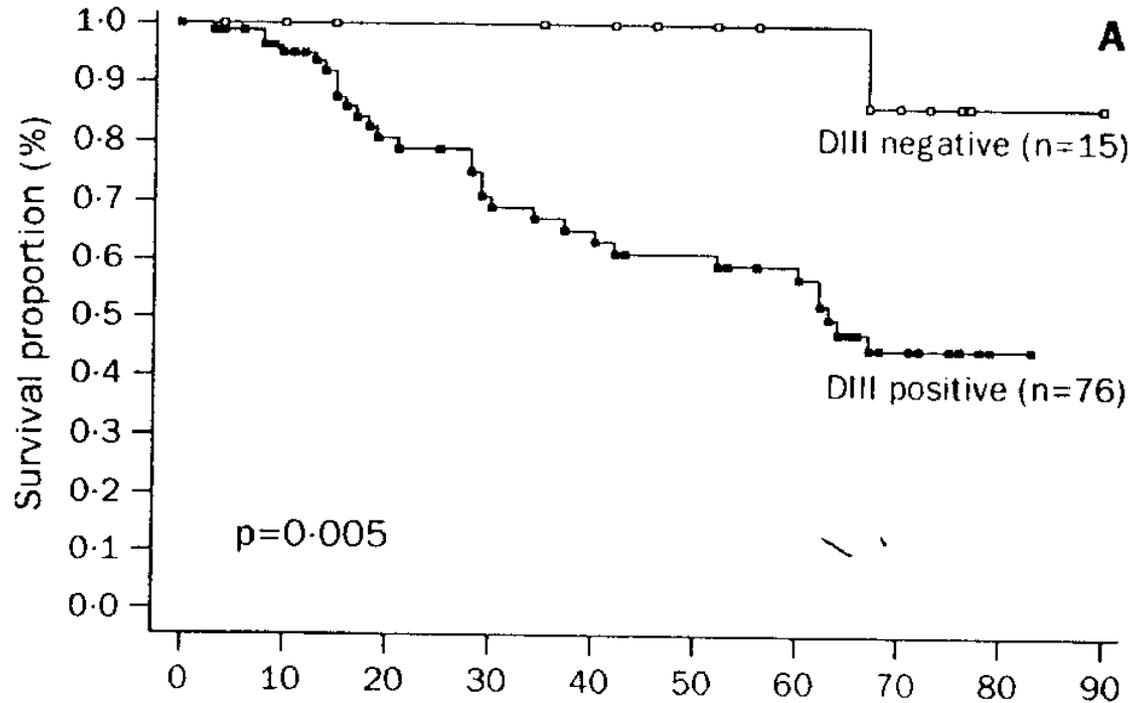
Expérimental

Dans les lignées cellulaires d'adénocarcinome de rat,
l'expression de CD44v ↑ le pouvoir métastasant

La transfection de lignées avec CD44v leur confère la
capacité de métastaser chez le rat

L'injection d'anticorps antiCD44v, en même temps qu'une
lignée tumorale chez le rat → ↓ métastases

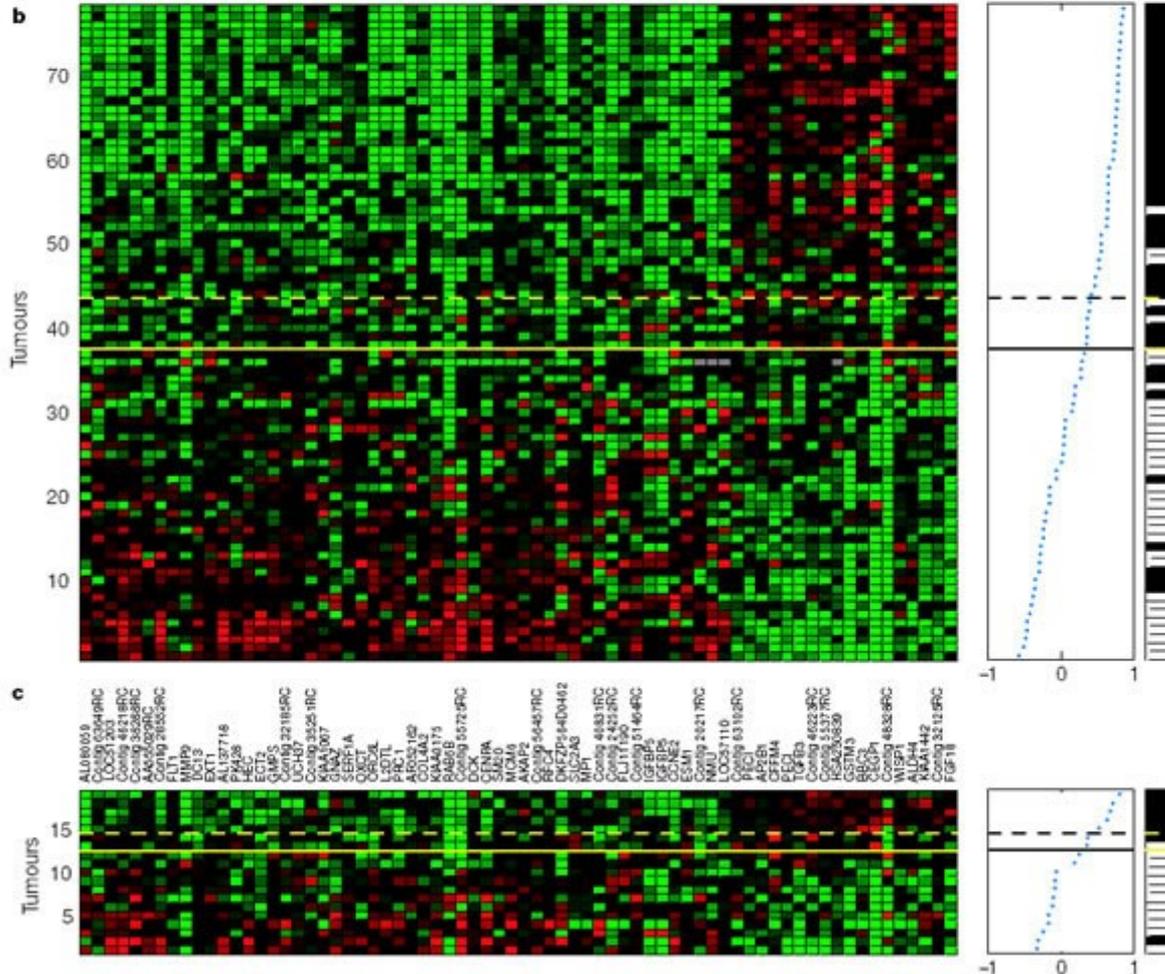
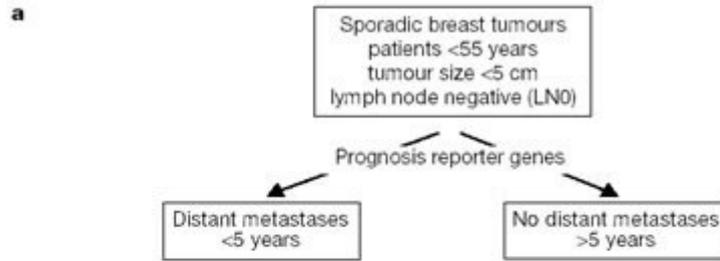
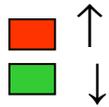
CD 44 ET METASTASES



Chez l'homme CD44v (DIII) est exprimé dans les tumeurs coliques et dans les cancers du sein qui vont métastaser

Modifications associées au pouvoir métastasant ↑ des cancers humaines

| | <i>Cancer du poumon</i> | <i>Cancer du sein</i> | <i>Cancer du côlon</i> | <i>Cancer de la prostate</i> | <i>Mélanome malin</i> |
|--|---|--|---------------------------|------------------------------|--|
| Gènes métastatiques | | | | | |
| Variants d'épissage CD44 | — | ↑ de v3-4 | ↑ de v6 | ↓ de H | ↑ de v3 |
| Molécules d'adhérence | ↓ de $\alpha6\beta4$ ↓ de $\alpha v\beta3$ | ↓ de $\beta1$ ↑ de $\alpha v\beta3$ ↓ de E-cadhérine | ? | ? | ↓ de $\alpha5\beta1$ expression ectopique de $\alpha IIb\beta3$ |
| Enzyme dégradant la matrice (MEC) | ↑ de uPa | ↑ de uPA, uPAR et MMP2 | ↑ de uPA, uPAR et MMP2 | ↑ de uPA, uPAR et MMP2 | ↑ de uPA uPAR et MMP2 |



Chaque colonne représente un gène et chaque ligne un patient

Bon pronostic

Mauvais pronostic

Définition de 70 Gènes qui sont associés au pronostic

