

Innovation/cancer

Le pouvoir du flux sanguin dans la localisation des métastases.

La force du flux sanguin influe sur le déplacement des cellules métastatiques, leur adhésion aux parois des vaisseaux sanguins, la formation et la localisation des métastases. C'est ce qu'a mis en lumière, pour la première fois, l'équipe «Tumor Biomechanics» au sein de l'unité Inserm 1109, université de Strasbourg. Ces résultats sont publiés dans la revue *Developmental Cell* datée du 9 avril 2018.

Les cellules tumorales circulantes (CTC) se détachent parfois d'une tumeur et sont alors transportées dans le flux sanguin pour former des tumeurs secondaires appelées métastases, dans d'autres organes. Celles-ci sont souvent létales. À ce jour, les mécanismes qui déterminaient la position d'arrêt de ces CTC n'étaient que peu compris.

Or, ces CTC se fixent majoritairement dans des zones vasculaires où le flux sanguin atteint une vitesse d'écoulement faible, c'est le cas des vaisseaux capillaires, qui sont les plus fins des vaisseaux sanguins. En exploitant les nombreux avantages de l'embryon du poisson-zèbre, mais aussi de la souris, l'équipe coordonnée par Jacky Goetz a découvert qu'en perturbant la force du flux sanguin dans ces zones particulières de petits vaisseaux, cela permettait d'empêcher l'arrêt des cellules métastatiques ou de les forcer à s'arrêter dans d'autres régions vasculaires.

Dans un deuxième temps les chercheurs se sont intéressés au passage des CTC de la région intravasculaire vers les tissus, où elles forment alors les métastases dangereuses. De façon surprenante, ils ont observé que les CTC étaient capables d'endoctriner le vaisseau, et ses cellules endothéliales composant sa paroi, pour l'obliger à les expulser par un phénomène de remodelage. Ce mécanisme nouveau contraste avec le dogme qui décrivait la CTC comme capable d'activement traverser la paroi. Cette observation révèle par ailleurs que le vaisseau est également actif dans le processus d'extravasation, à l'origine de métastases. Des expériences complémentaires ont démontré que lorsque la vitesse du flux sanguin est suffisante, la paroi endothéliale se remodèle afin d'expulser les cellules tumorales du flux sanguin et de favoriser l'extravasation.

En collaboration avec plusieurs équipes allemandes, l'équipe strasbourgeoise a confirmé la corrélation entre le flux sanguin et les régions métastatiques dans le cerveau chez plusieurs patients atteints de différents cancers. Pour cela ils ont comparé la position des métastases et une cartographie par tomodensitométrie du degré de perfusion dans tout le cerveau indiquant la force du flux sanguin. **La relation entre cette force et les localisations préférentielles des métastases a pu être démontrée.**

Cette découverte offre de nouvelles perspectives, actuellement explorées par l'équipe de Jacky Goetz, pour réduire le risque d'apparition des métastases en bloquant cette étape cruciale de remodelage vasculaire.

► Source

Hemodynamic forces tune the arrest, adhesion and extravasation of circulating tumor cells

Gautier Follain¹⁻⁴, Naël Osmani¹⁻⁴, Ana Sofia Azevedo¹⁻⁴, Guillaume Allio¹⁻⁴, Luc Mercier¹⁻⁴, Matthia A. Karreman⁵, Gergely Solecki⁶, Maria Jesus Garcia-Leon¹⁻⁴, Olivier Lefebvre¹⁻⁴, Nina Fekonja¹⁻⁴, Claudia Hille⁷, Vincent Chabannes⁸, Guillaume Dollé⁸, Thibaut Metivet⁸, François Der Hovsepian⁸, Christophe Prudhomme⁸, Angélique Pichot^{1,2,4}, Nicodème Paul^{1,2,4}, Raphaël Carapito^{1,2,4}, Siamak Bahram^{1,2,4}, Bernhard Ruthensteiner⁹, André Kemmling¹⁰, Susanne Siemonsen¹¹, Tanja Schneider¹¹, Jens Fiehler¹¹, Markus Glatzel¹², Frank Winkler⁶, Yannick Schwab⁵, Klaus Pantel⁷, Sébastien Harlepp^{2,13-14}, Jacky G. Goetz^{1-4*}

¹INSERM UMR_S1109, Strasbourg, F-67200, France.

²Université de Strasbourg, Strasbourg, F-67000, France.

³LabEx Medalis, Université de Strasbourg, Strasbourg, F-67000, France.

⁴Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, F-67000, France.

⁵Cell Biology and Biophysics Unit, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, 69117, Germany.

⁶Department of Neurooncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, 69120, Germany and Clinical Cooperation Unit Neurooncology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, 69120, Germany.

⁷Institute of Tumor Biology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, Hamburg, 20246, Germany.

⁸LabEx IRMIA, CEMOSIS, Université de Strasbourg, Strasbourg, F-67000 France.

⁹Zoologische Staatssammlung München, Munich, 81247, Germany.

¹⁰Department of Neuroradiology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, 23535 Lübeck, Germany

¹¹Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany

¹²Center for Diagnostics, Institute of Neuropathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany

¹³CNRS UMR7504, Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg (IPCMS), Strasbourg, F-67000, France.

¹⁴LabEx NIE, Université de Strasbourg, Strasbourg, F-67000, France.

Developmental Cell. 9 avril 2018.

► Contact chercheur

Jacky Goetz

Unité Inserm 1109 « Immuno Rhumatologie moléculaire », Groupe
«Biomécanique de la tumeur / Tumor Biomechanics»

tel. +33 7 78 67 66 26 - jacky.goetz@inserm.fr - www.goetzlab.com

► Contact presse

Emilie Denat-Turgis

Inserm Est

tel. : 03 88 10 86 47 - 06 75 65 18 84 - emilie.denat-turgis@inserm.fr