

Titre du sujet proposé : Analyse du rôle des cellules stromales mésenchymateuses (MSC) dans la carcinogénèse

Directeur de thèse: Gwendal Lazennec, gwendal.lazennec@inserm.fr – 04 99 63 60 27

INSERM U844

Web: <http://gwendal.lazennec.free.fr> et <http://u844.free.fr/>

Projet:

Les cancers du sein et de la prostate ont lieu souvent au niveau osseux et à un degré moindre dans d'autres organes tels que le poumon, le foie ou le cerveau. La métastase est un processus en plusieurs étapes qui implique l'invasion des tissus environnants par les cellules de la tumeur primaire, la pénétration des vaisseaux sanguins, la migration dans la circulation sanguine et finalement l'établissement d'une tumeur dans la moëlle osseuse. Dans beaucoup de cas, la présence de cellules cancéreuses dans la circulation sanguine n'implique pas forcément la formation de métastases car l'établissement des cellules tumorales à un site distant nécessite un terrain favorable (théorie "seed and soil"). L'établissement de métastases nécessite donc une interaction entre les cellules tumorales et les cellules de la moëlle osseuse, et notamment les cellules stromales mésenchymateuses (MSC). Le dialogue entre cellules tumorales et MSC peut être même plus complexe car les MSC de la moëlle osseuse peuvent aussi migrer vers la tumeur primaire.

Dans ce dialogue entre les deux types cellulaires, des facteurs solubles sont absolument indispensables pour permettre la croissance rapide de la tumeur, son échappement du site primaire et son établissement dans la moëlle osseuse. La migration des MSCs vers la tumeur primaire est certainement également conditionnée par des facteurs sécrétés par les cellules tumorales. Parmi les facteurs qui stimulent l'angiogénèse, le départ des cellules tumorales de la tumeur primaire et leur établissement dans la moëlle, un certain nombre de chimiokines et de récepteurs de chimiokines ont été identifiés comme jouant un rôle crucial.

Le but du projet est de comprendre le rôle des MSC dans le développement de la tumeur primaire et la formation de métastases osseuses. Nous analyserons le dialogue entre MSC et cellules tumorales via la voie des chimiokines et de leurs récepteurs dans les différentes étapes de la métastase, allant de l'angiogénèse, du passage des cellules tumorales dans la circulation jusqu'à l'établissement des cellules tumorales dans la moëlle osseuse. Les MSC présentes dans des tumeurs primaires de patients et de souris sont caractérisées et leur phénotype et leurs capacités de différenciation seront comparés à ceux de patients et de souris sains. En utilisant des modèles in vivo de carcinogénèse, nous déterminerons la capacité des MSCs à migrer vers la tumeur primaire et à moduler la croissance tumorale, l'angiogénèse et la métastase. En utilisant les données issues du dialogue entre cellules tumorales et MSC, nous développerons une stratégie de thérapie cellulaire basée sur l'utilisation MSC avec un tropisme amélioré capables de délivrer au site tumoral des molécules suicide.