

Utiliser des molécules anti-inflammatoires pour empêcher le développement de métastases dans le cancer du sein

Laurie Fortin, Julie Girouard, Gervais Bérubé et Carlos Reyes-Moreno

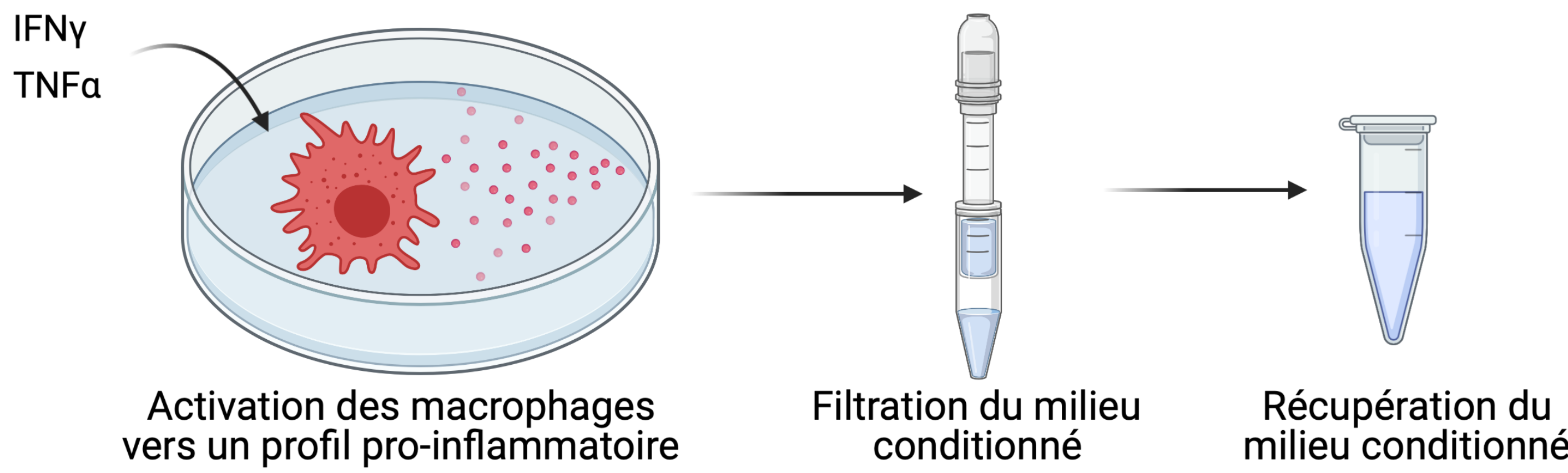
Introduction

Saviez-vous que le taux de survie, sur 5 ans, de patients atteints de cancer du sein métastatique est de 27 % et qu’il diminue à 13 % sur 10 ans? ¹ Dans les cas de cancer du sein, la présence de métastases est la première cause de mortalité². Pour pouvoir créer les métastases, les cellules cancéreuses doivent entreprendre une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), qui leur permettra de se déplacer pour coloniser d’autres tissus. Plusieurs études ont démontré un lien entre la TEM et la présence de macrophages dans le microenvironnement tumoral. En effet, dans les cas de cancer du sein avec un mauvais pronostic, il y a souvent une accumulation de macrophages dans la tumeur³. Les macrophages sécrètent des facteurs pro-inflammatoires qui permettent aux cellules cancéreuses d’entreprendre la TEM⁴. De nouvelles molécules anti-inflammatoires, nommées DABs, ont montré un potentiel anti-métastatique et antitumoral dans un modèle murin du cancer de la vessie, mais des études antérieures effectuées au laboratoire permettent de croire que les DABs pourraient aussi être utilisées pour traiter les cancers du sein. Cependant, le mécanisme d’action des DABs n’a pas encore été complètement élucidé.

Hypothèse : La molécule «leader» des DABs, DAB-1, inhibe le développement des métastases en empêchant les cellules cancéreuses d’entreprendre la TEM induite par le milieu conditionné de macrophages dans cette étude.

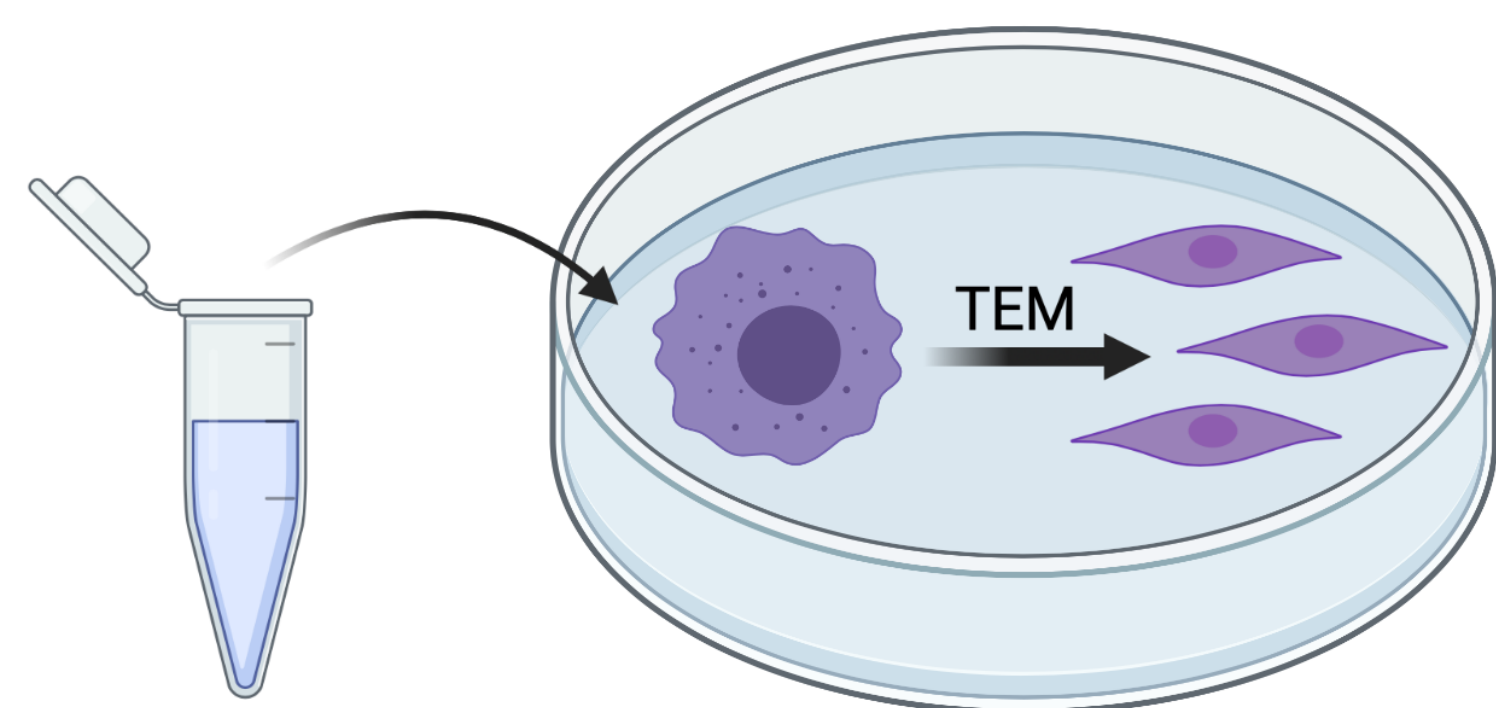
Méthodologie

- Production du milieu conditionné de macrophages :

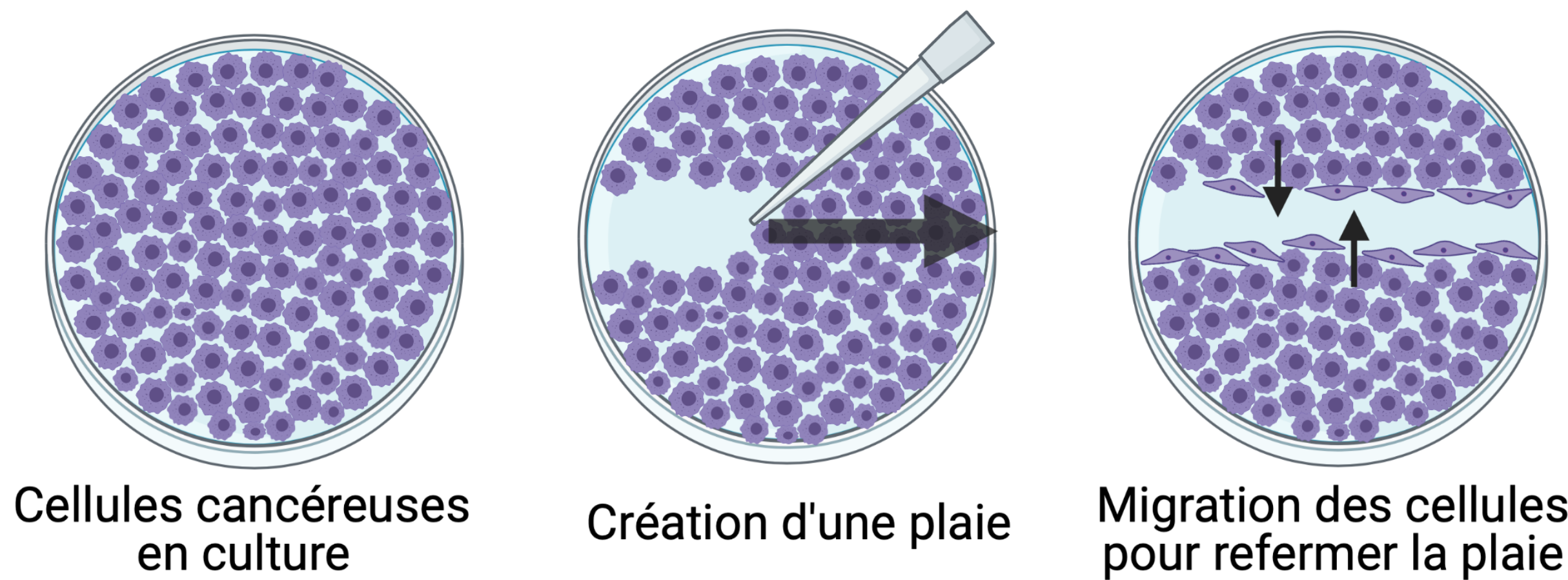


- Culture des cellules cancéreuses avec le milieu conditionné pour induire la TEM :

- Observation du changement de morphologie



- Test de migration des cellules cancéreuses :



- Lignées cellulaires utilisées :

- Monocytes THP-1, différenciés en macrophages
- Cellules cancéreuses du sein MCF-7 et MDA-MB-231

Résultats

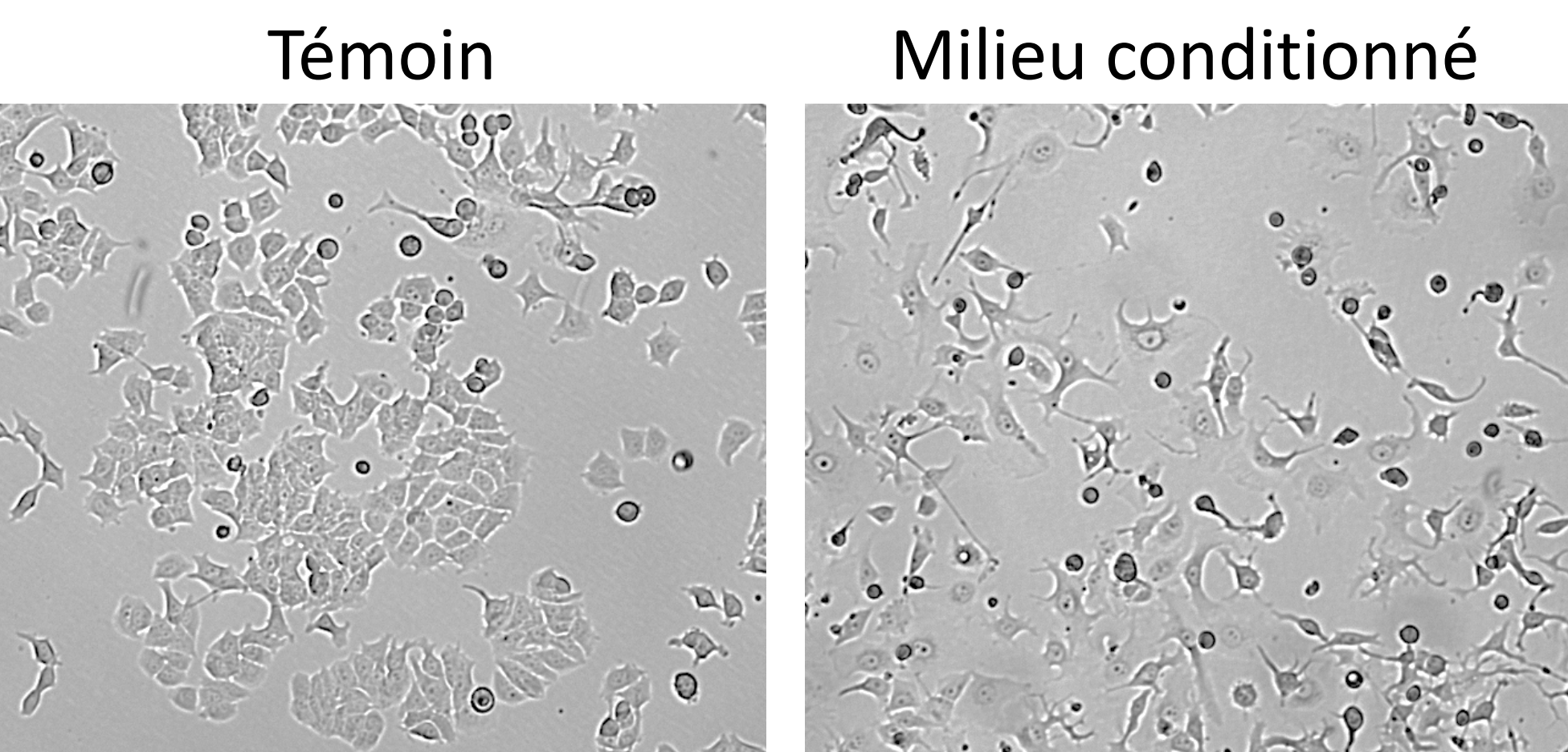


Figure 1 : Le milieu conditionné de macrophages induit un changement de morphologie de la lignée cellulaire MCF-7. Les cellules adoptent une forme plus allongée, ce qui est observé lors de la TEM. Les photos ont été prises après 4 jours en culture.

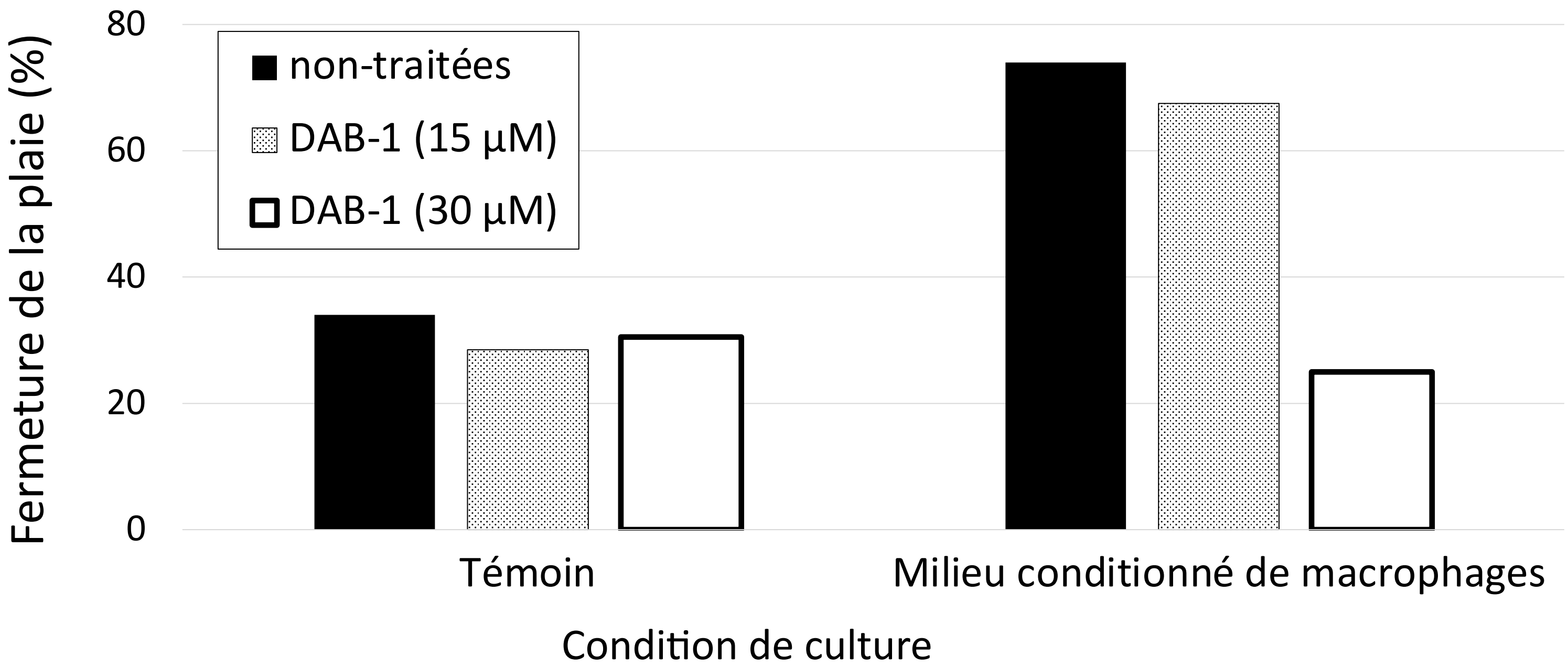


Figure 2 : Un traitement de DAB-1 à 30 µM inhibe la migration induite par le milieu conditionné de macrophages dans la lignée cellulaire MCF-7.

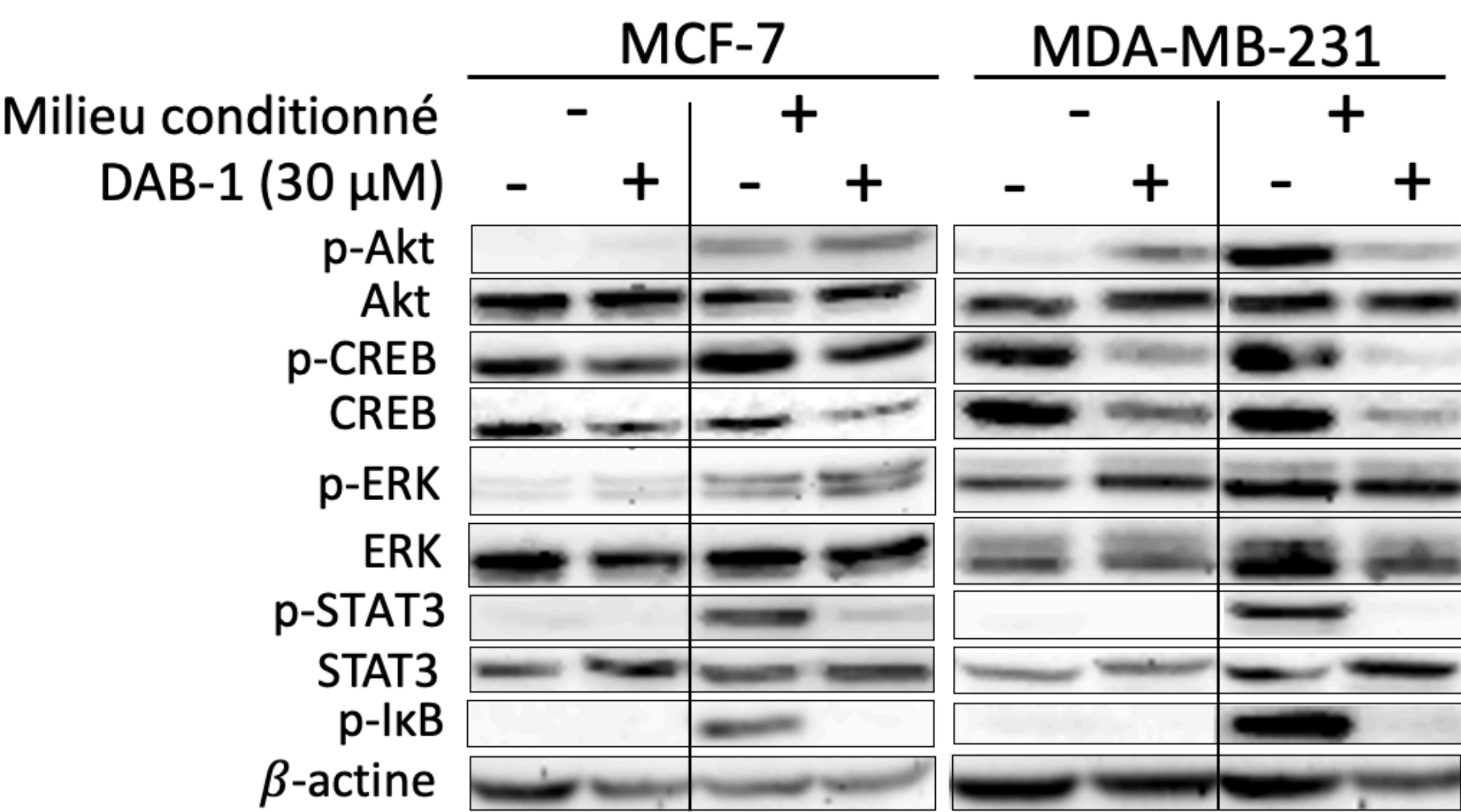


Figure 3 : Études de signalisation sur les cellules cancéreuses MCF-7 et MDA-MB-231. Un traitement de DAB-1 à 30 µM inhibe plusieurs voies de signalisation pro-tumorales qui sont soit activées par le milieu conditionné de macrophages ou qui sont déjà actives.

Conclusion et perspectives

- Le milieu conditionné de macrophages pro-inflammatoires permet d’induire la TEM dans les cellules MCF-7.
- DAB-1 (30 µM) inhibe la migration des MCF-7 induite par le milieu conditionné. Il inhibe aussi l’activation des voies STAT3 et NFκB dans les MCF-7 et MDA-MB-231, en plus d’inhiber l’activation de la voie Akt et l’expression de p-CREB/CREB dans les MDA-MB-231.
- On ne peut pas conclure sur l’effet exact de DAB-1. On ne sait toujours pas si le traitement de DAB-1 empêche les cellules d’entreprendre la TEM ou s’il agit plutôt sur les résultats de la TEM. Cela sera vérifié par des expériences futures..

Remerciements



Pre Céline Van Themsche

Références

- 1— Westphal T. et al., *Memo* 11 (3), 172-179, (2018)
- 2— Redig AJ. et al., *J. Intern. Med.* 274, 113-126 (2013)
- 3— Condeelis J. et al., *Cell*, 124, 263-266 (2006)
- 4— Bednarczyk RB et al., *Oncotarget*, 9, 24272-82 (2018)