

Analyse des liens entre Thrombose et cancer / péritoine et fibrine

Massoud Mirshahi UMR 1275

Thrombose associée au cancer : nous avons démontré que : (i) *(Le polymorphisme nucléotidique de l'EPCR, jouait un rôle dans les thromboses* : dans les leucémies aigües myéloblastiques 50% des patients atteints de LAM et porteurs du génotype 6936AG avaient développé au moins un épisode thrombotique, contre 22% chez les patients atteints de la même pathologie mais porteurs du génotype 6936AA ($p=0,018$). ii) *la protéine C activée favorisait la migration des cellules de cancer de l'ovaire* en limitant la coagulabilité dans le microenvironnement tumoral. (iii) *le rôle procoagulant des cellules cancéreuses, par sécrétion de thrombopoïétine (TPO), régulateur du nombre de plaquettes sanguines*. Nous avons montré chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire que les cellules malignes produisaient une thrombopoïétine fonctionnelle, mise en évidence par la prolifération d'une lignée cellulaire murine Ba/F3 dépendante de la présence de TPO fonctionnelle. Ainsi, la TPO d'origine ovarienne pourrait constituer un biomarqueur clé dans la pathologie cancéreuse ovarienne. (iiii) *La couche de cellules mésothéliales modifiée par le microenvironnement tumoral favorisait le dépôt de fibrine nécessaire à l'adhésion des cellules cancéreuses*, une transition épithélio-mésenchymateuse (MET) est associée à une surexpression de néprilysine, des MMP-2 et 9, de facteur tissulaire et des cytokines telles que IL6, IL8 et HGF. L'analyse cinétique de l'interaction cancer-fibrine par micro - cinématographie a montré que les cellules cancéreuses se fixaient sur la fibrine puis pénétraient dans les dépôts de fibrine formant localement des nodules tumoraux. En conséquence, le dépôt de fibrine à la surface péritonéale sert de niche pour les cellules cancéreuses favorisant l'expansion du cancer chez les patients carcinomateux. Nous avons montré ultérieurement qu'à la surface du dépôt de fibrine, il se formait des filaments de fibrine qui du fait de la présence d'enzymes protéolytiques se détachaient du dépôt de fibrine entraînant la libération d'amas de cellules cancéreuses dans le liquide d'ascite. Dans les derniers travaux, nous avons pu identifier un polysaccharide ayant la capacité de diminuer l'interaction des cellules cancéreuses à la fibrine *in vitro* et *in vivo*.

Programme de recherche

Mécanisme moléculaire de la formation des amas cancéreux dans l'espace péritonéal :

Suite aux résultats que nous avons présentés ci-dessus concernant le rôle de la fibrine dans la dissémination des cellules cancéreuses, nous suggérons que la surexpression des serine protéases essentiellement les activateurs du plasminogène et leurs inhibiteurs (tPA, uPA, PAI-

1 et 2) via l'influence du microenvironnement pourrait intervenir dans la formation et la libération des amas des cellules malignes dans le liquide péritonéal des malades atteints de carcinose. En parallèle, la mise au point d'une technique originale pour la détection des dépôts de fibrine dans un modèle animal sera réalisée par fixation d'un fragment d'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui se fixe à la fibrine et le rend fluorescent. À cet effet, nous allons générer un plasmide codant pour une protéine de fusion correspondant à la partie du t-PA qui se fixe à la fibrine fusionnée à la GFP.

Massoud Mirshahi
mars 20 20