



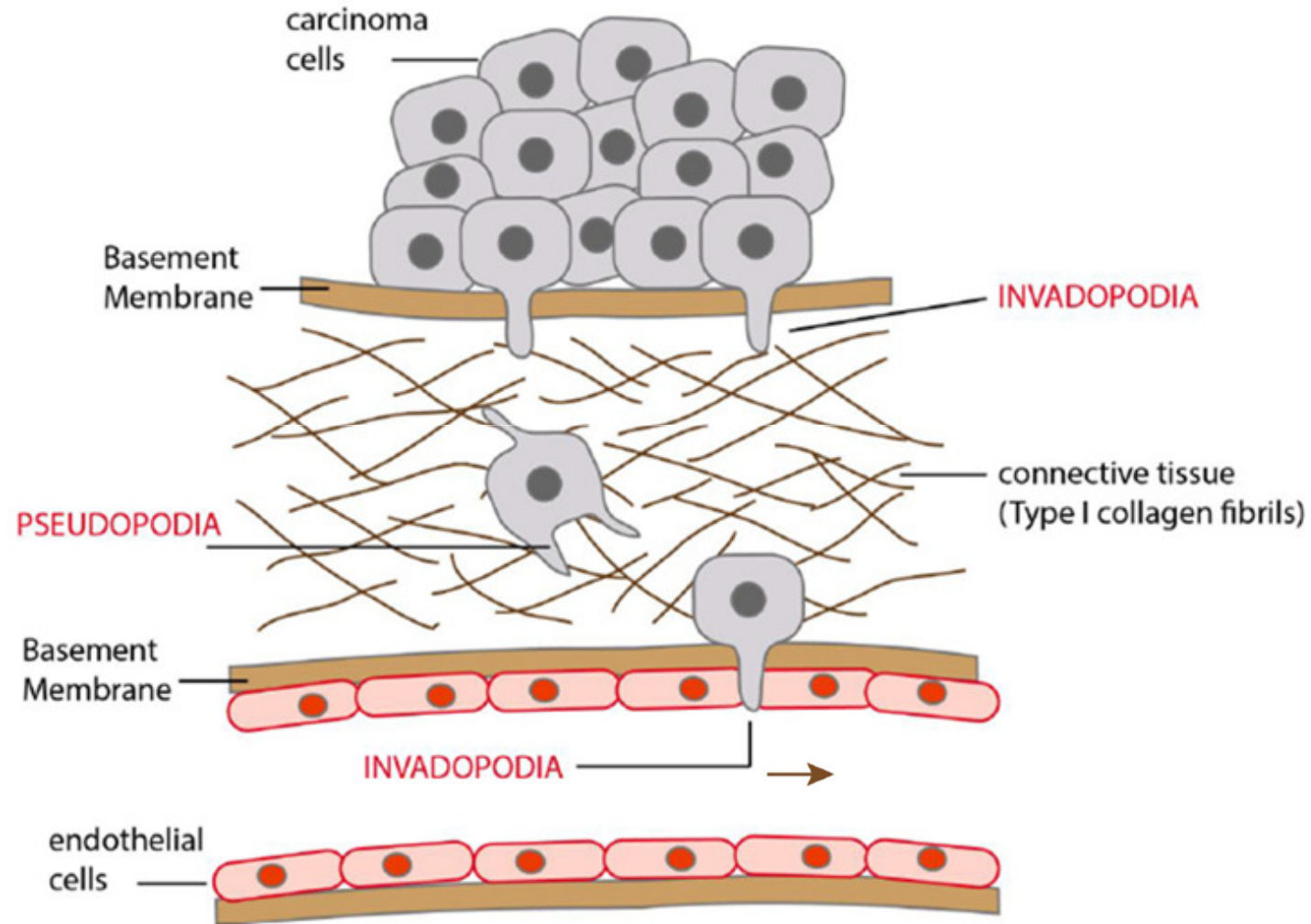
11^{ème} Forum
15 et 16 novembre 2018 à Reims

Les modifications du collagène de type I associées au vieillissement induisent une résistance du carcinome pulmonaire à l'inhibiteur de l'EGFR (Erlotinib) dans le modèle de matrice 3D

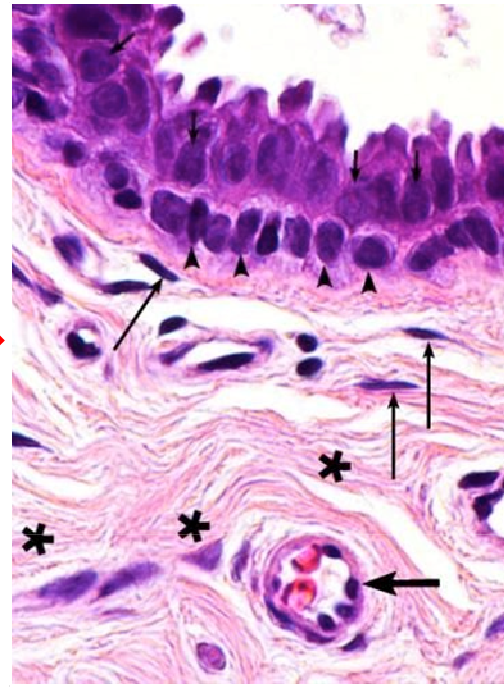
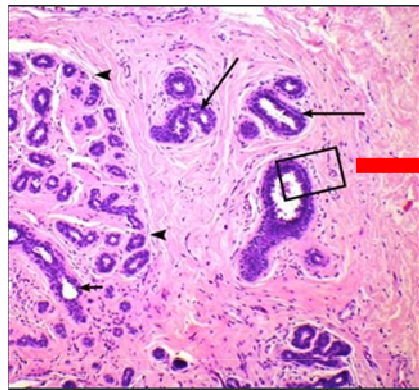
Thomas Sarazin*, Charles Saby, Laurence Van-Gulick, Guillaume Collin, Emilie Buache et Hamid Morjani

*Unité de recherche depuis sept 2017 : MEDyC – Unité CNRS UMR7369

Collagène de type I et progression tumorale

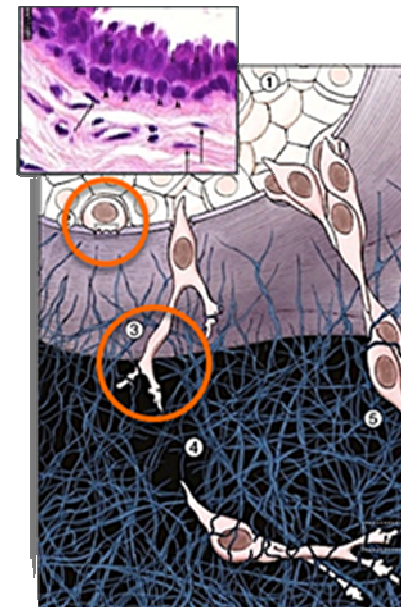


Collagène de type I et progression tumorale

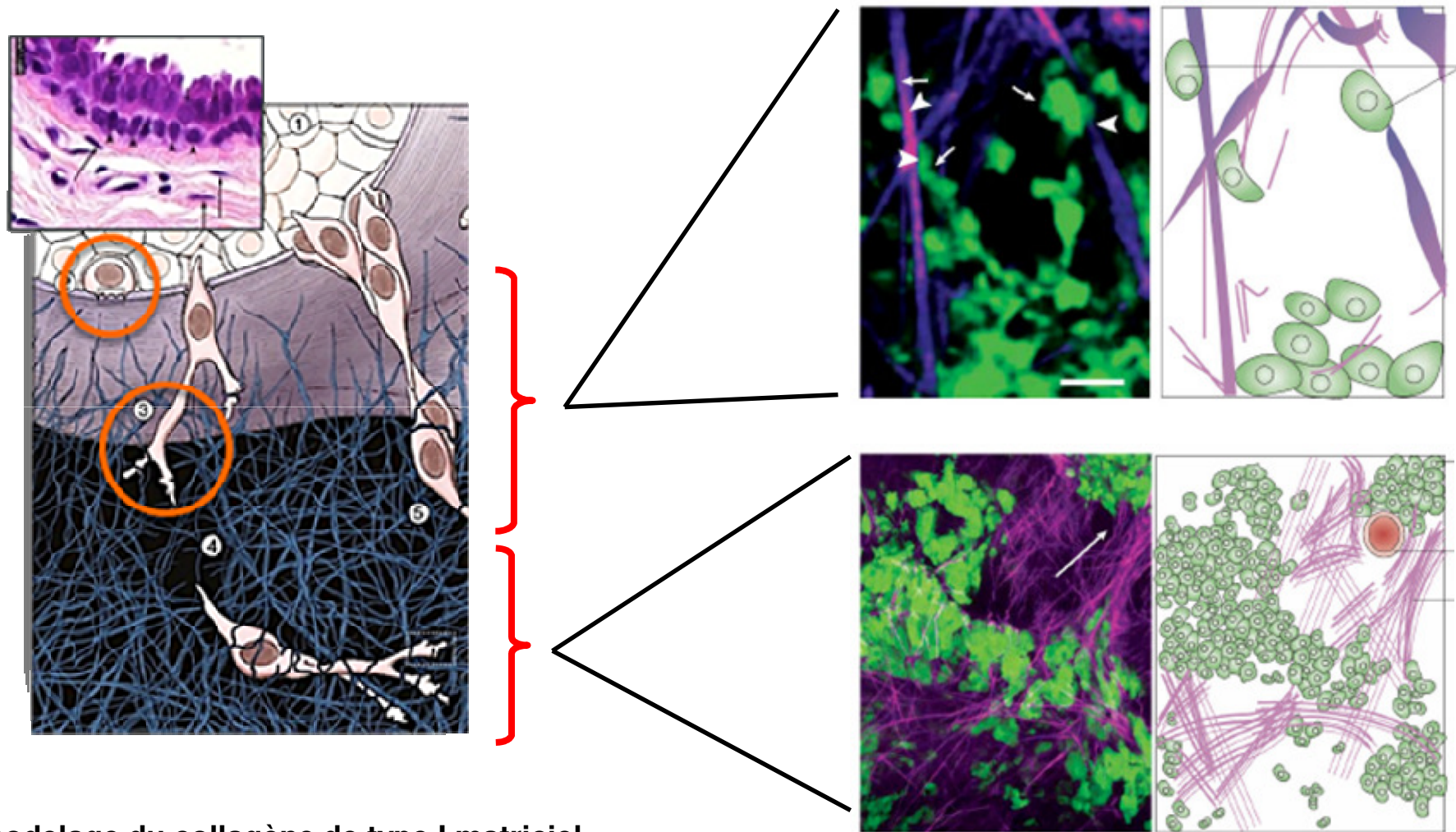


- Cellules épithéliales
- Cellules myoépithéliales
- Membrane basale

Stroma riche en
Collagène de type I



Collagène de type I et progression tumorale



- Remodelage du collagène de type I matriciel
- Synthèse, dégradation, cross-links, diamètre et longueur des fibres
- Pression (densité), rigidité (élasticité), topologie (alignement)

Vieillesse et remodelage du Collagène de type I

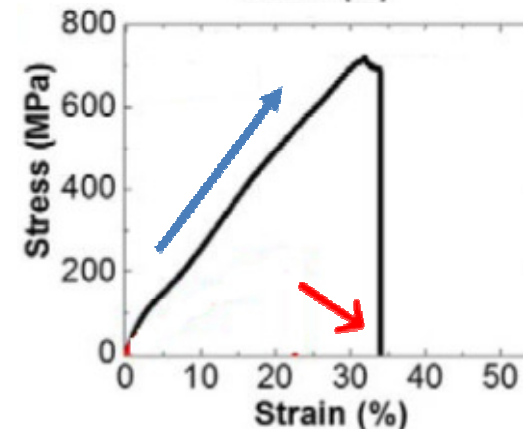
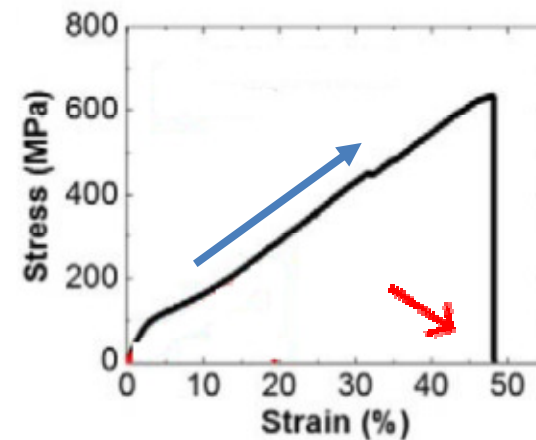
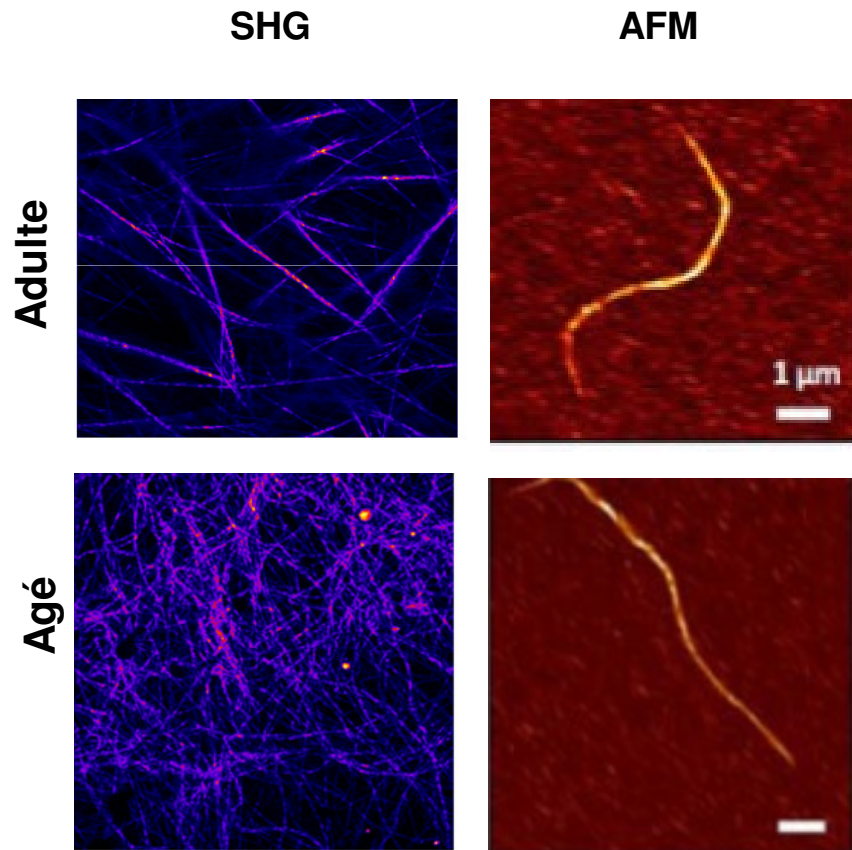
- Demi-vie longue (15 ans).
- Modifications post-traductionnelles non enzymatiques.
- Produits de glycation avancée (AGE).

↗ du taux des AGE

↗ des cross-links

↘ diamètre et longueur des fibres

↗ de la rigidité



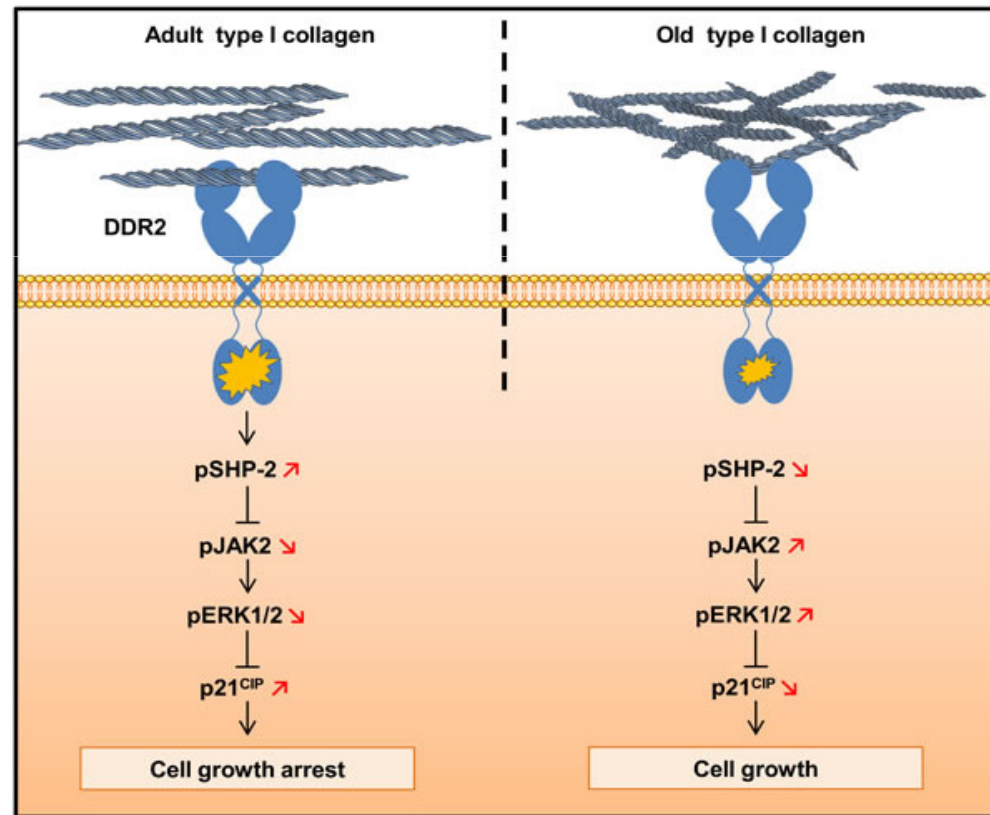
Guilbert M et al., J. Biomed Optics 2014;19(11):111612.

Panwar et al., J Biol Chem 2015 290(38):23291-306

➤ Travaux antérieurs (1)

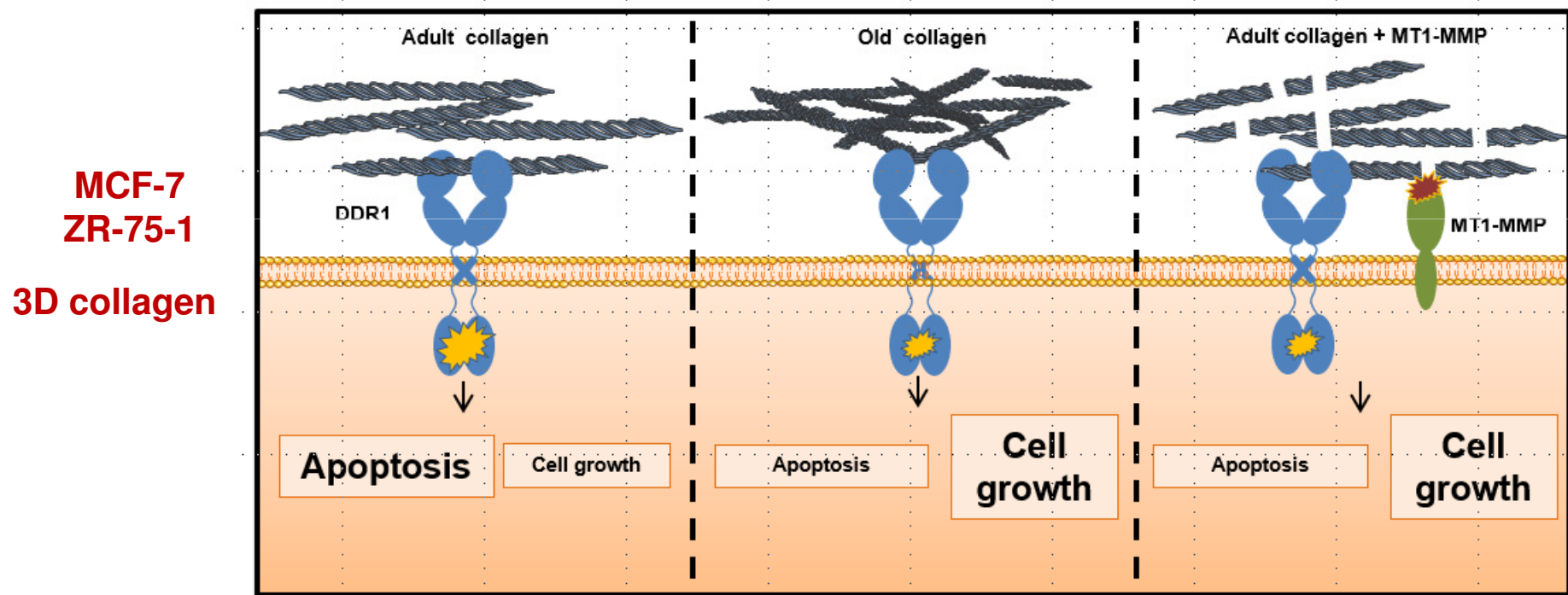
Type I collagen aging impairs discoidin domain receptor 2-mediated tumor cell growth suppression

Fibrosarcoma
HT-1080
A204
3D collagen



➤ Travaux antérieurs (2)

Age-related modifications of type I collagen impair DDR1-induced apoptosis in non-invasive breast carcinoma cells



Saby C., Rammal H., Magnien K., Buache E., Brassart-Pasco S., Van-Gulick L., Jeannesson P., Maquoi E., Morjani H.
Cell Adh Migr. 2018;12(4):335-347

Impact du vieillissement sur la sensibilité du carcinome pulmonaire à l'inhibiteur de l'EGFR (Erlotinib) dans le modèle de matrice 3D

Rationnel ?



Le Plan cancer 2014-2019 prévoit d'améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer, notamment en s'appuyant sur une recherche clinique renforcée pour cette population.

Aujourd'hui, environ 1 à 2% de la population âgée de 75 à 85 ans est incluse dans des essais cliniques en cancérologie.



Ceci nécessite par conséquent le développement de modèles expérimentaux proches du modèle *in vivo* et appropriés aux caractéristiques des patients pour les études pré-cliniques !

Modèle de culture en matrice 3D

Collagène de type I extrait de tendons de queues de **rats** :

- **Adultes** (8 semaines).
- **Agés** (96 semaines).

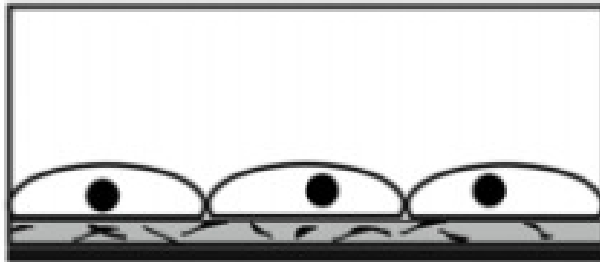
Type de culture :

- **Matrice 3D** → [collagène] = 1,5 mg/ml.
- **Coating 2D** → [collagène] = 35 µg/ml (5 µg/cm²).

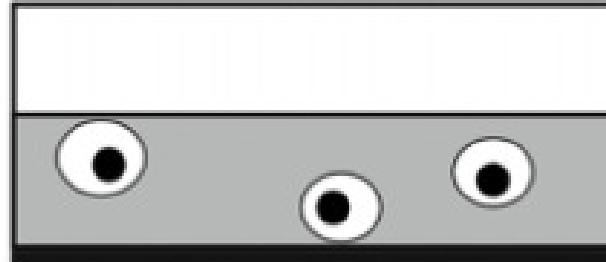
Lignées tumorales pulmonaires :

- **A549**
- **BZR**

Coating 2D

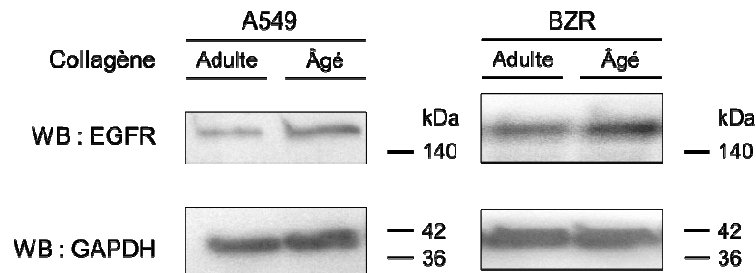


3D

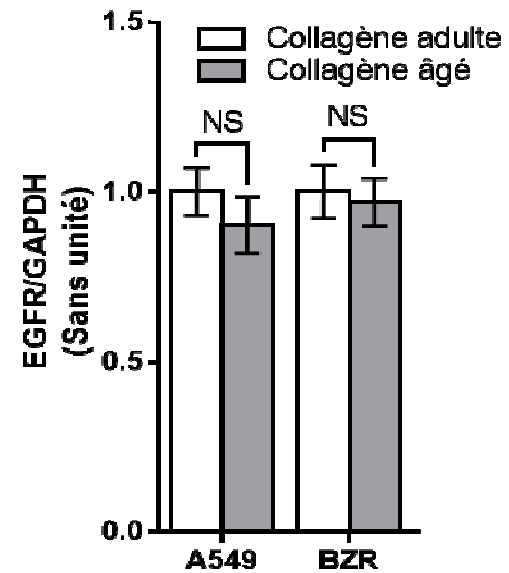
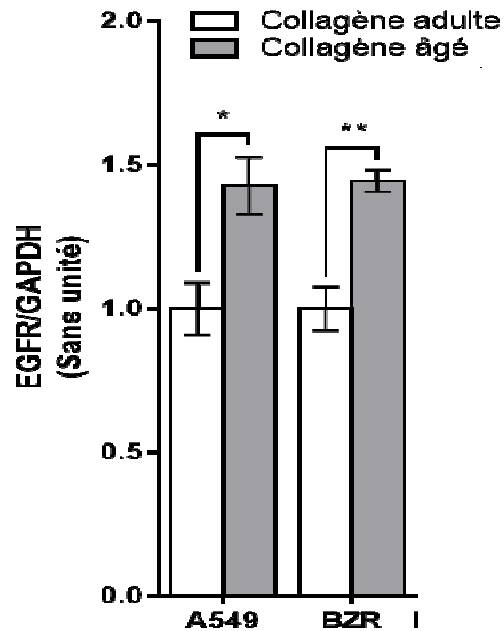
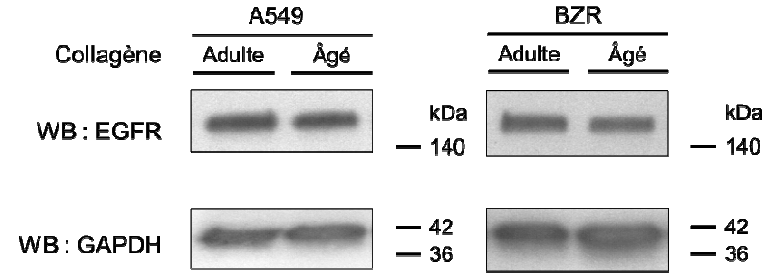


Le vieillissement du collagène induit une augmentation de l'expression de l'EGFR

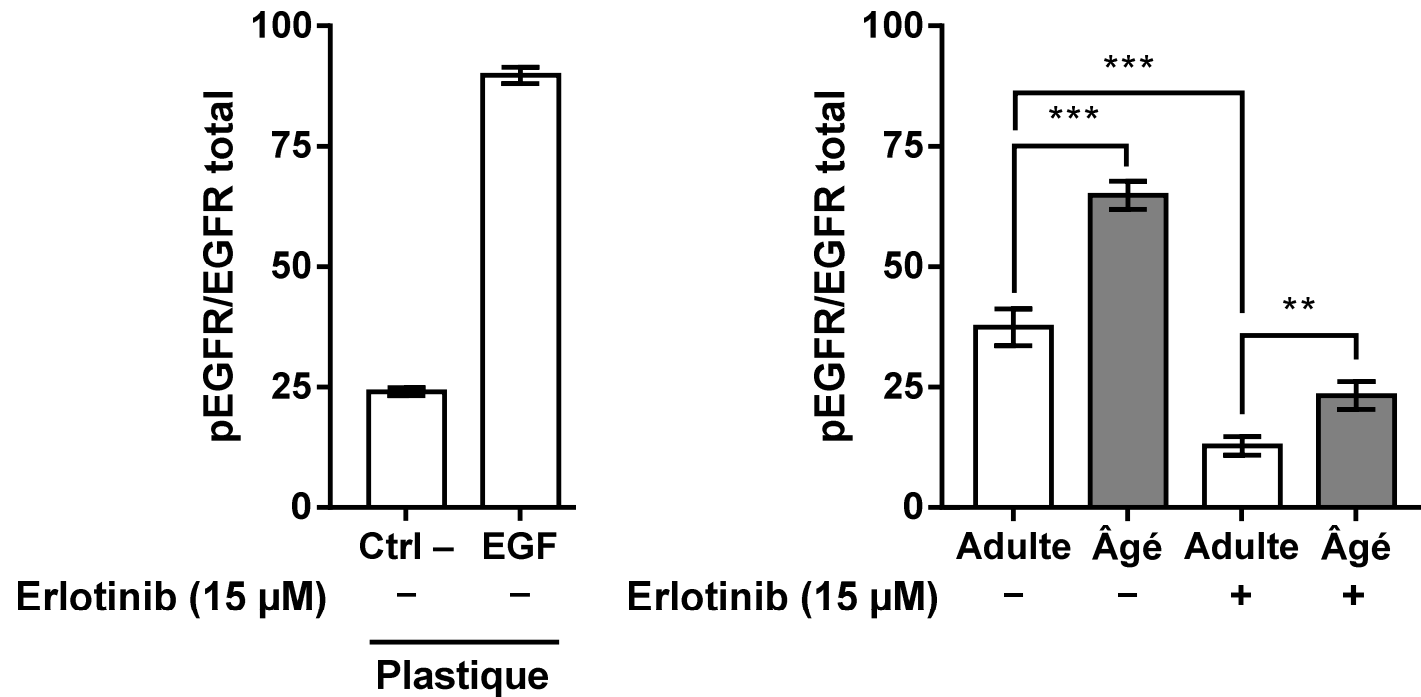
3D



Coating 2D



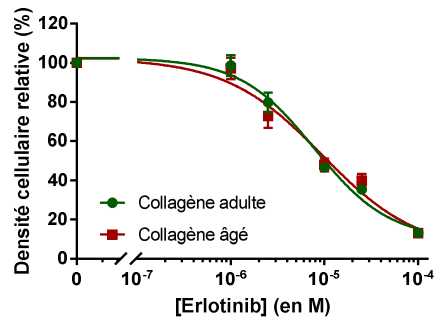
Le vieillissement du collagène induit une augmentation de l'activation de l'EGFR en matrice 3D



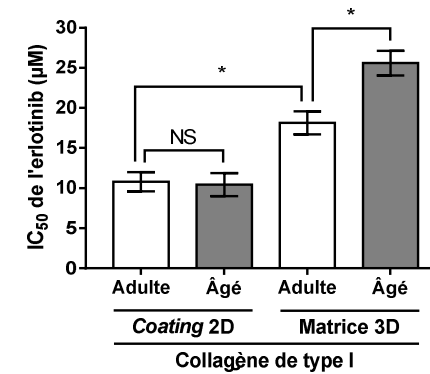
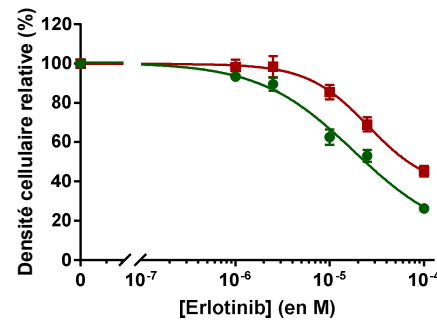
Le vieillissement du collagène induit une résistance à l'effet cytotoxique de l'Erlotinib

A549

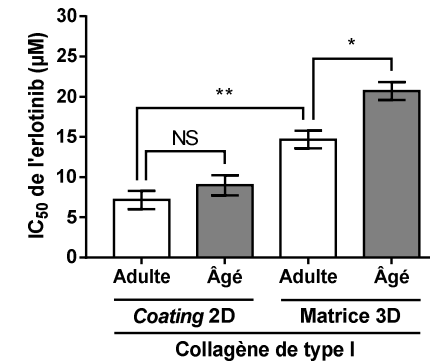
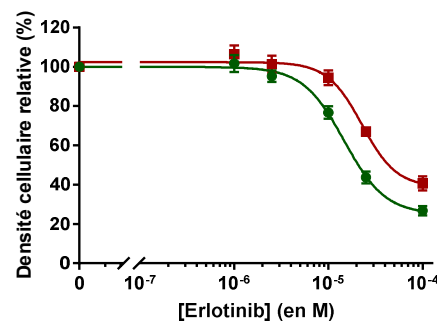
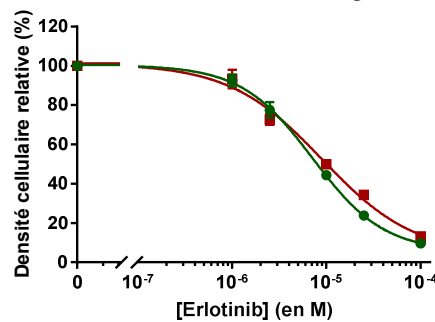
Coating 2D



3D



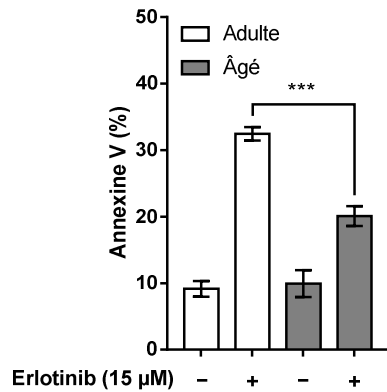
BZR



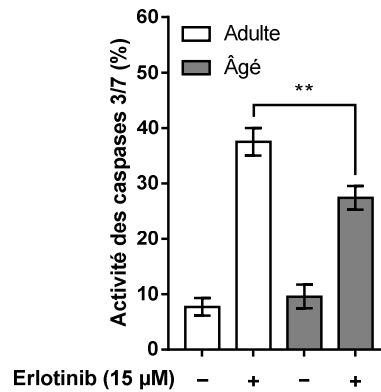
Le vieillissement du collagène induit une résistance à l'apoptose induite par l'Erlotinib

Annexine V

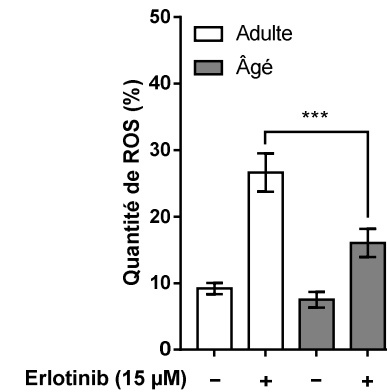
A549



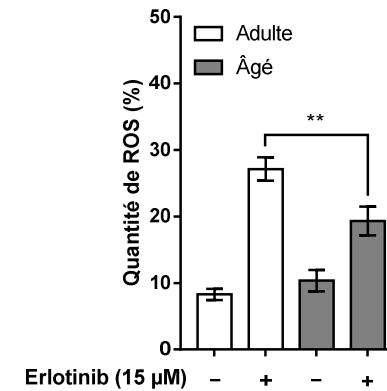
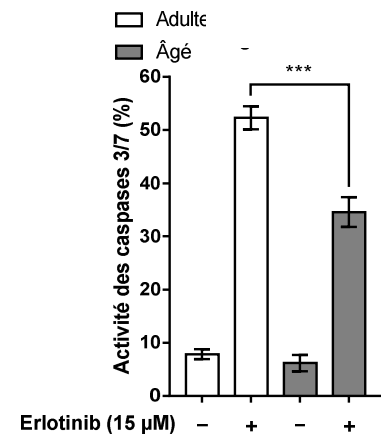
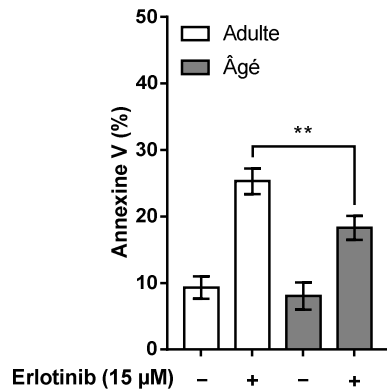
Caspases 3 et 7



ROS

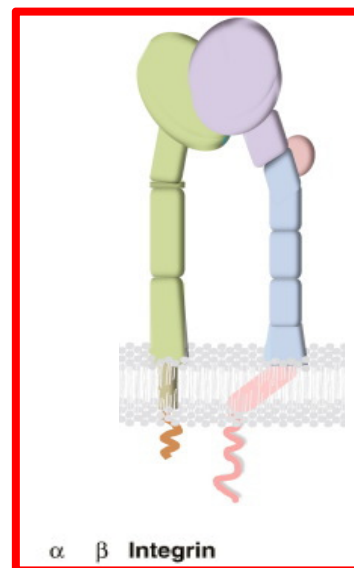


BZR

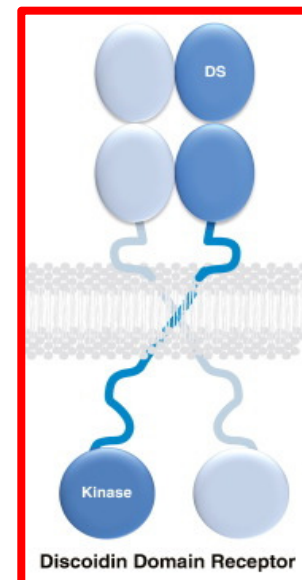


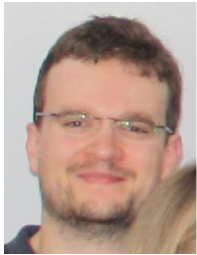
Conclusion

- Ces données montrent l'importance du contexte tumoral dans les études pré-cliniques de nouvelles thérapies ciblées (**vieillessement**).
- Le modèle de culture en matrice 3D est incontournable pour les études *in vitro*.
- Ces données devraient être validées sur d'autres modèles cellulaires, présentant notamment les **mutations activatrices de l'EGFR ainsi que celles qui sont à l'origine des résistances**.
- Identifier le **récepteur membranaire du collagène de type I** dont l'activation pourrait être sensible au remodelage du collagène au cours du vieillissement.



?





T Sarazin



C Saby



L Van-Gulick



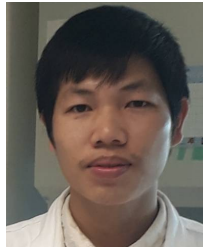
E Buache



G Collin



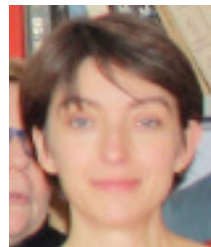
C Charpentier



L Cao Cuong



A Beljebbar



MP Courageot

Collaborations

E Maquoi
GIGA Cancer, Liège, Belgique



F Saltel
INSERM UMR1053, Bordeaux



Sophie Tartare
C3M, INSERM UMR1065, Nice



S Pasco-Brassart
S Dedieu
Aline Bennasroune
Amar Bennasroune
MEDyC, CNRS UMR7369, Reims