

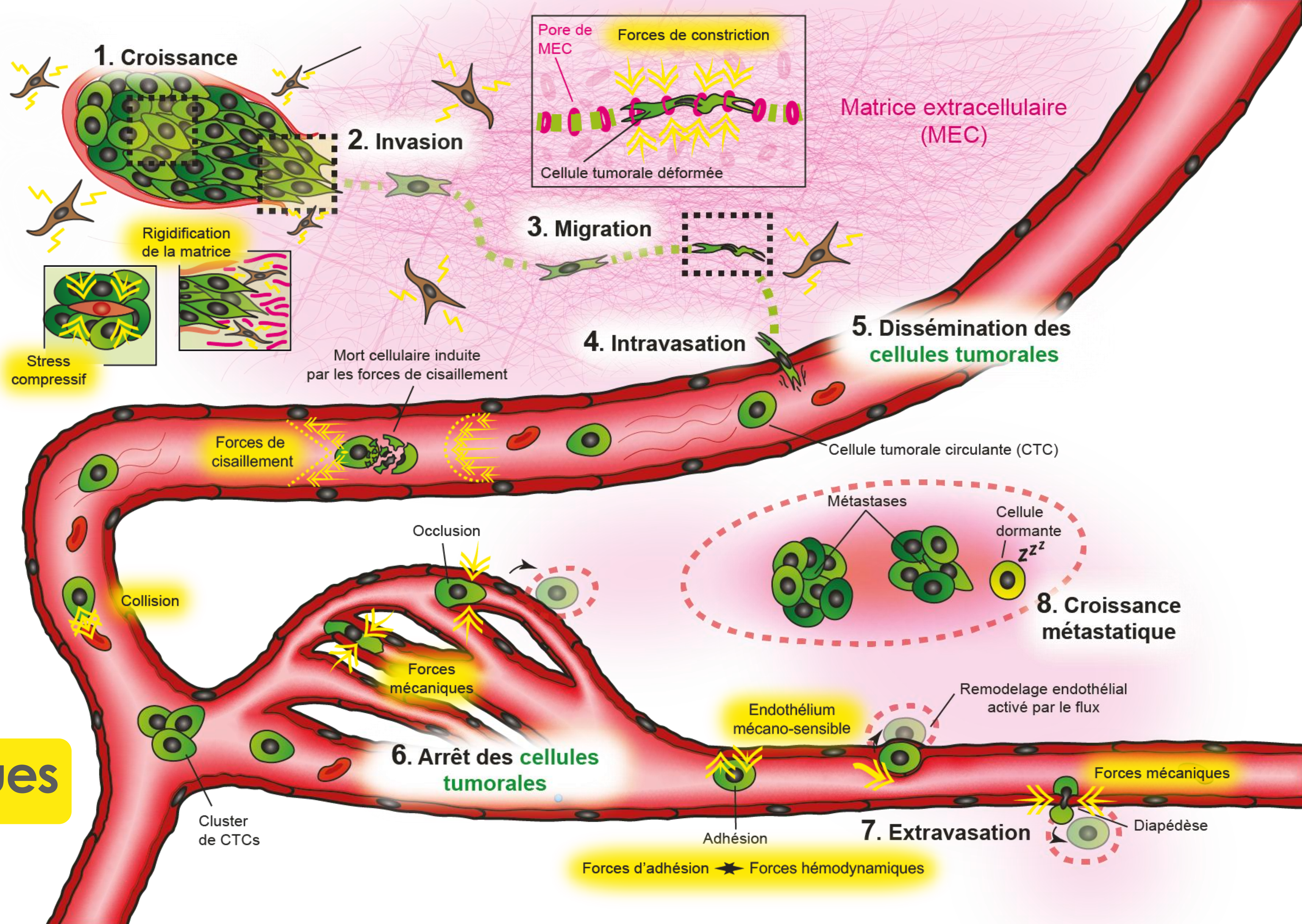
# La viscoélasticité des cellules tumorales orchestre les étapes intravasculaires du développement métastatique

Tumor Biomechanics Lab - INSERM UMR\_S 1109

Valentin Gensbittel - 4ème année de thèse

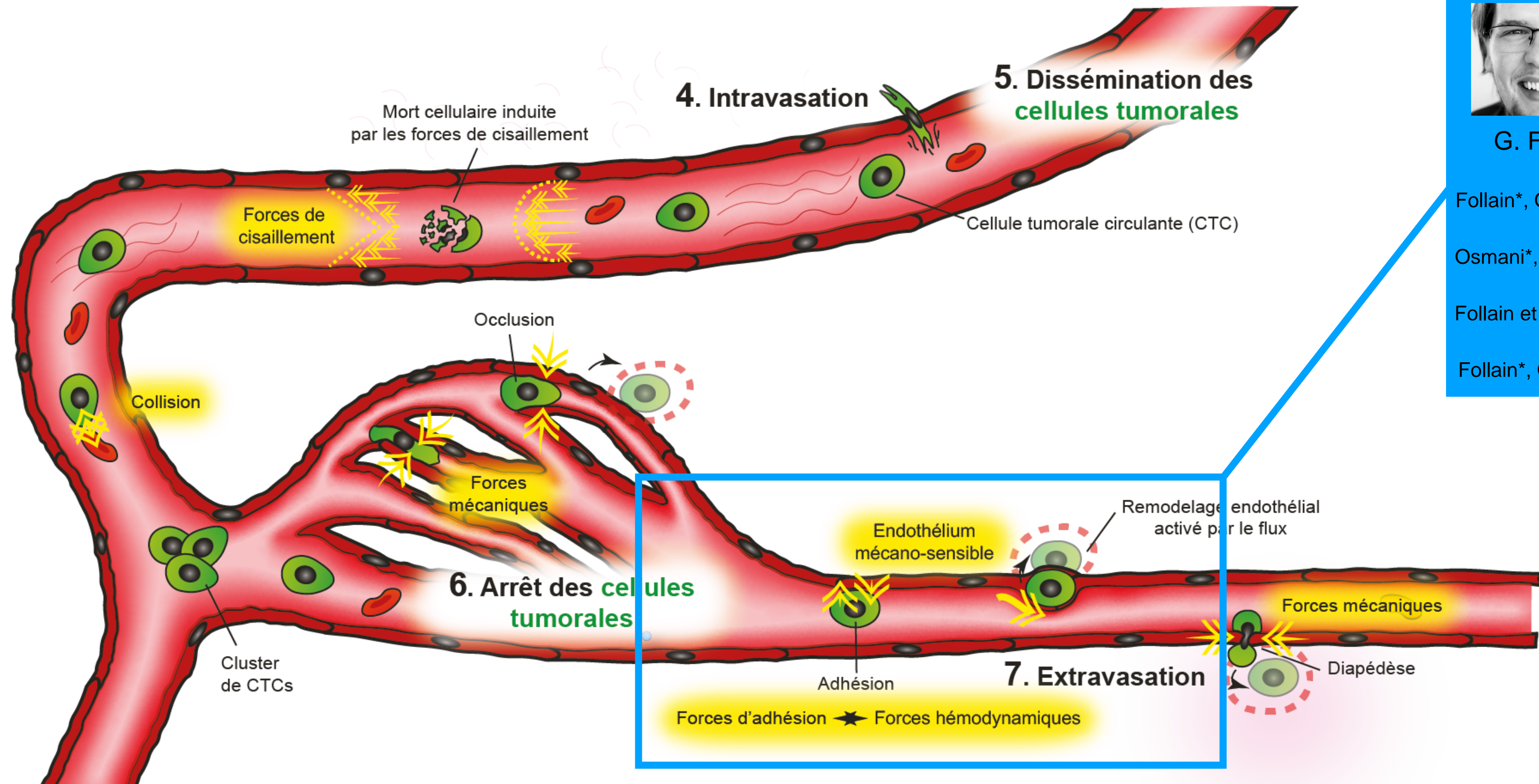
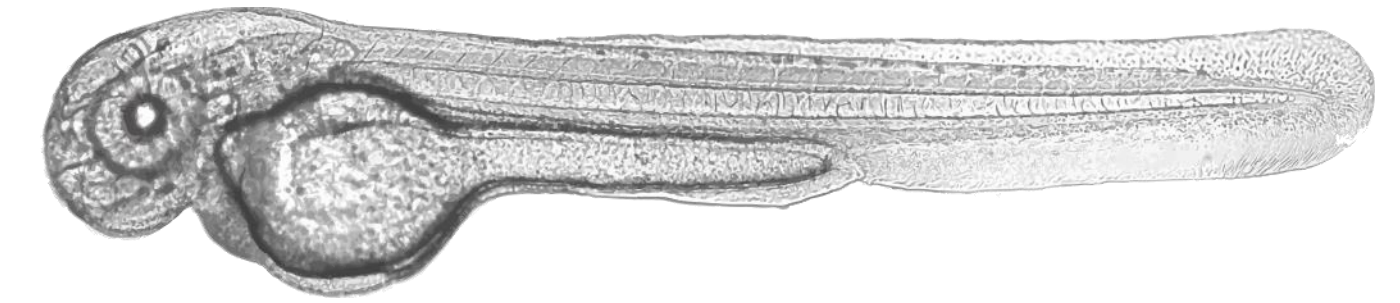
Directeur de thèse : J. Goetz

# La cascade métastatique



# Étapes intravasculaires : circulation, arrêt, extravasation

Embryon de poisson-zèbre



G. Follain

N. Osmani

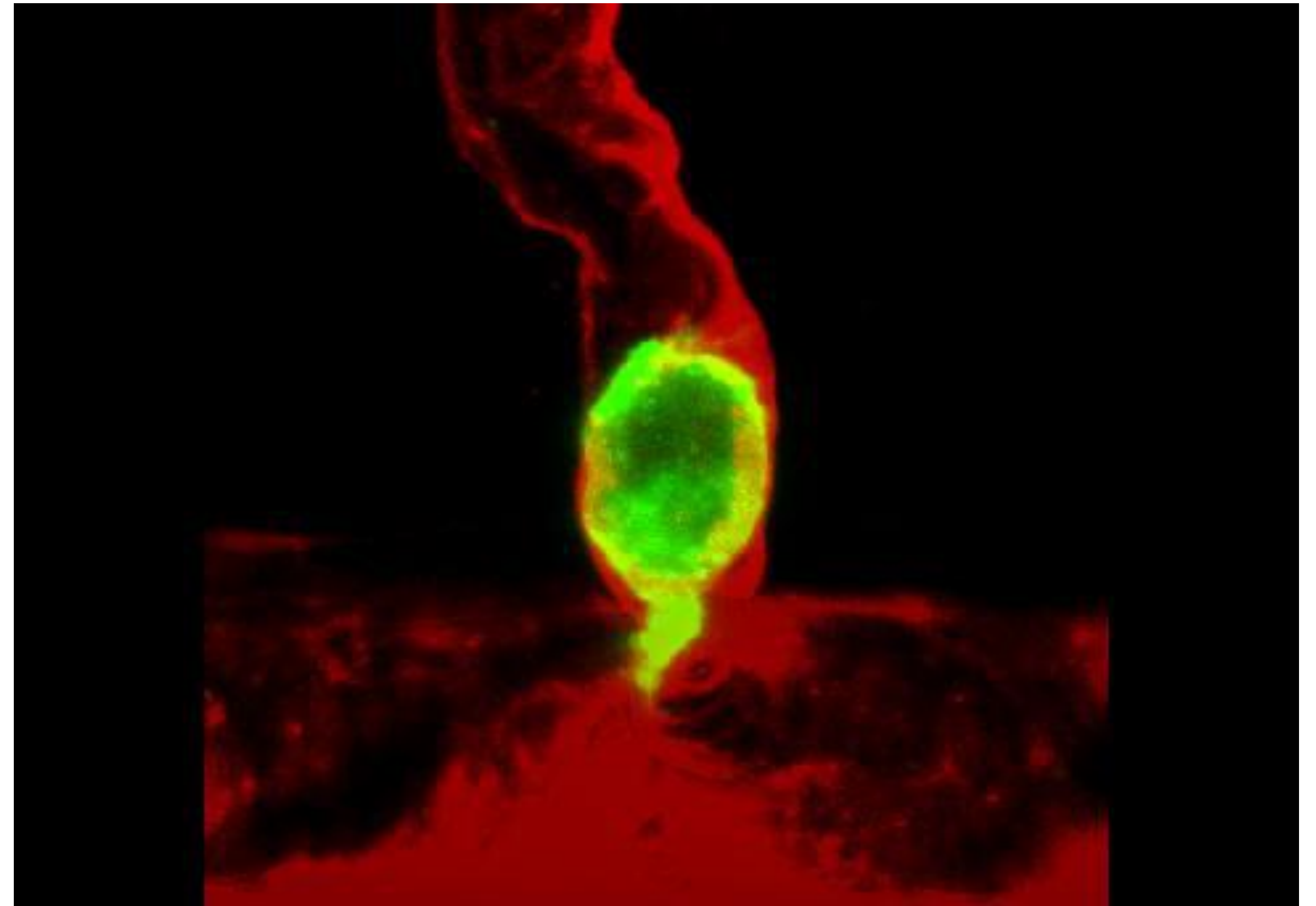
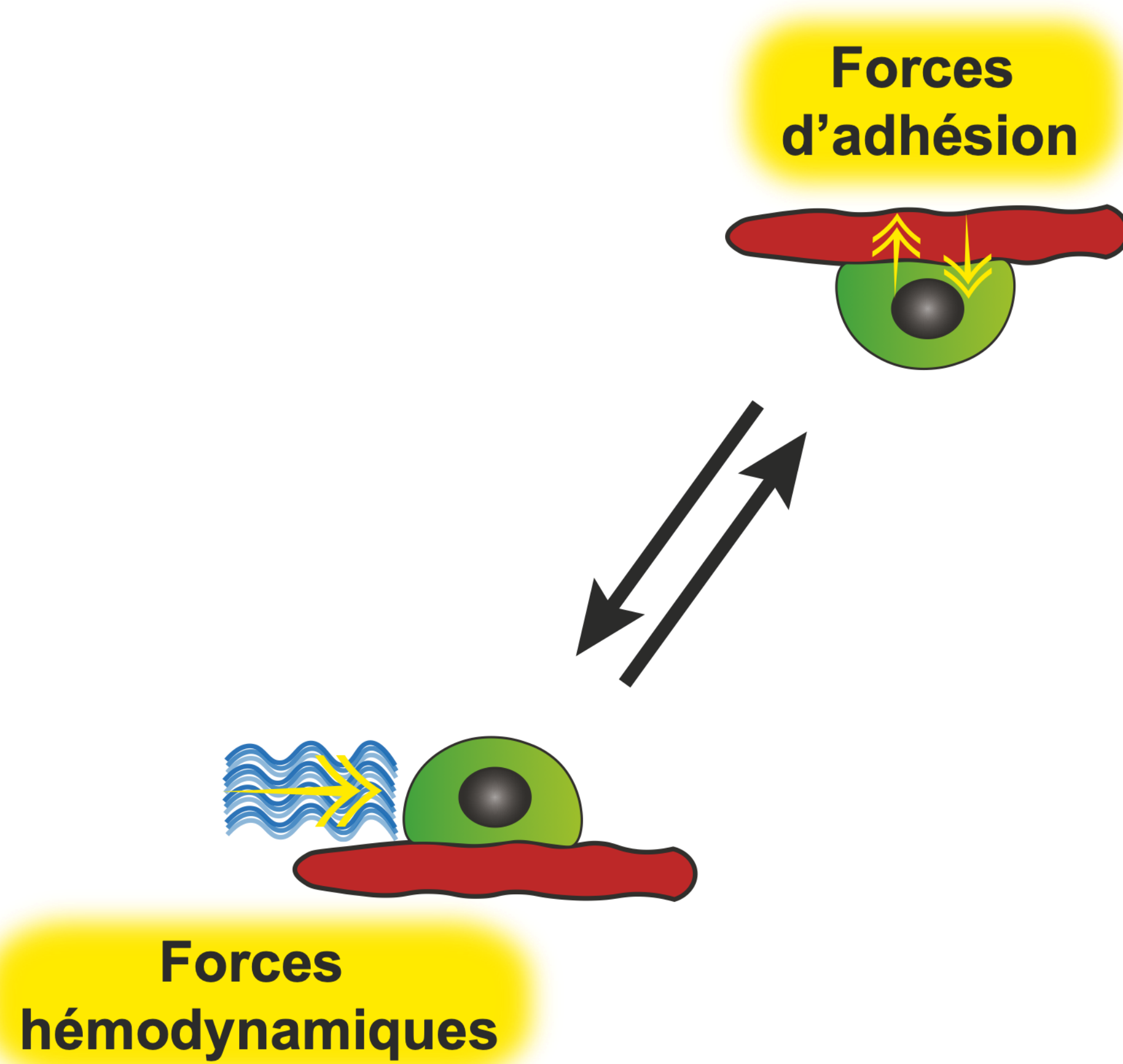
Follain\*, Osmani\* et al. *Dev Cell* 2018

Osmani\*, Follain\* et al. *Cell Rep* 2019

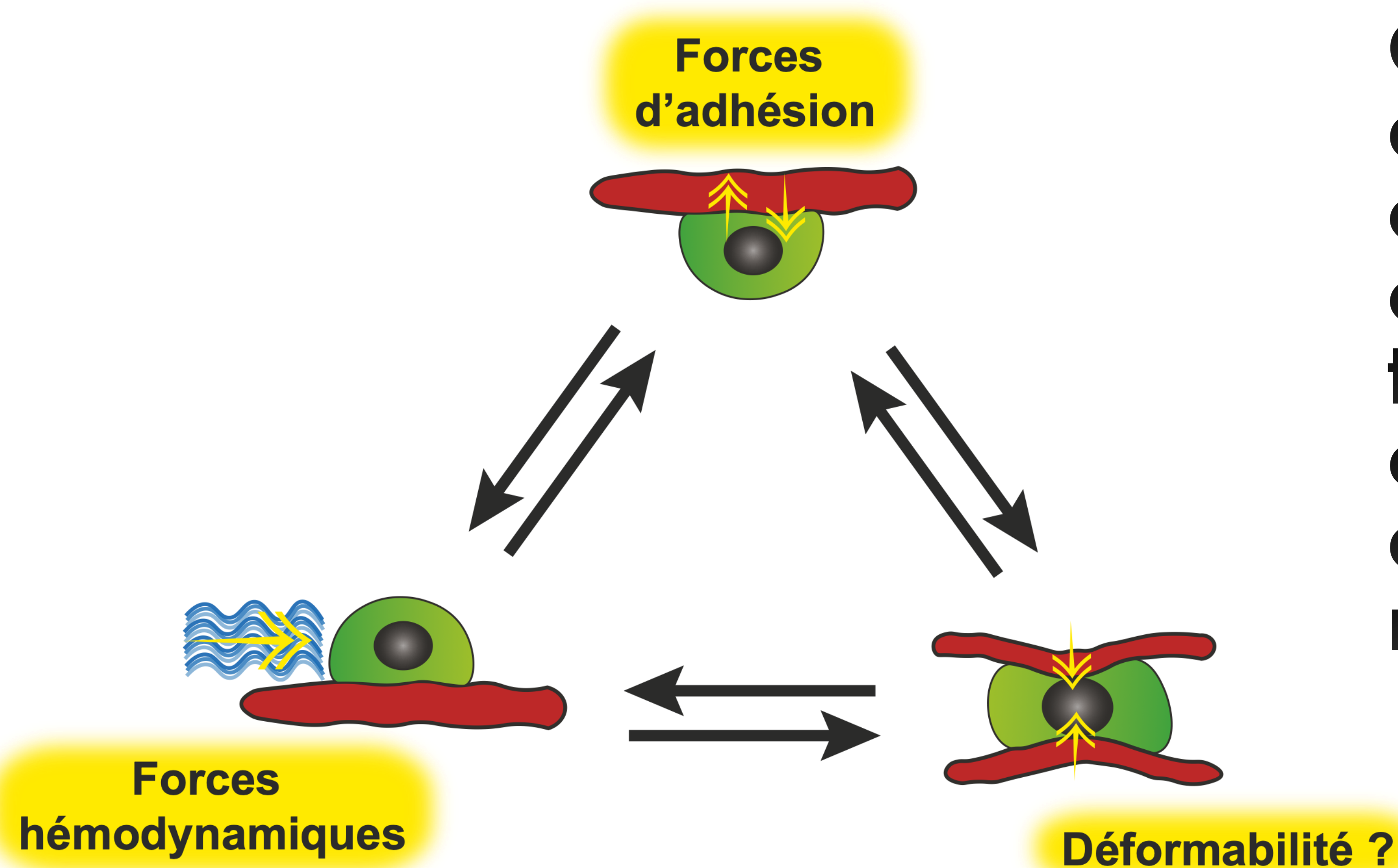
Follain et al. *NRC* 2020

Follain\*, Osmani\* et al. *Sci Rep* 2021

# Paramètres biomécaniques contribuant lors de la dissémination hémotogène



# Paramètres biomécaniques contribuant lors de la dissémination hémotogène

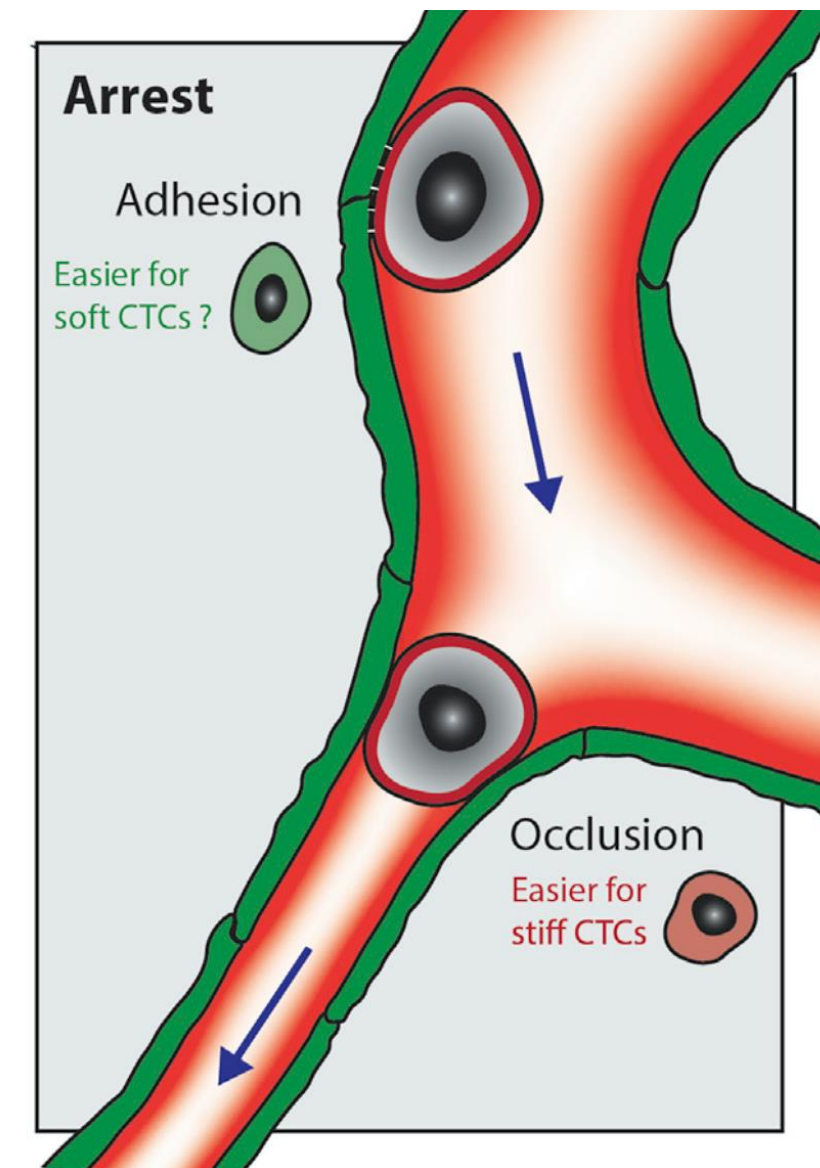


Comment la déformabilité des cellules tumorales circulantes contribue-t-elle au cours des étapes intravasculaires de la cascade métastatique ?

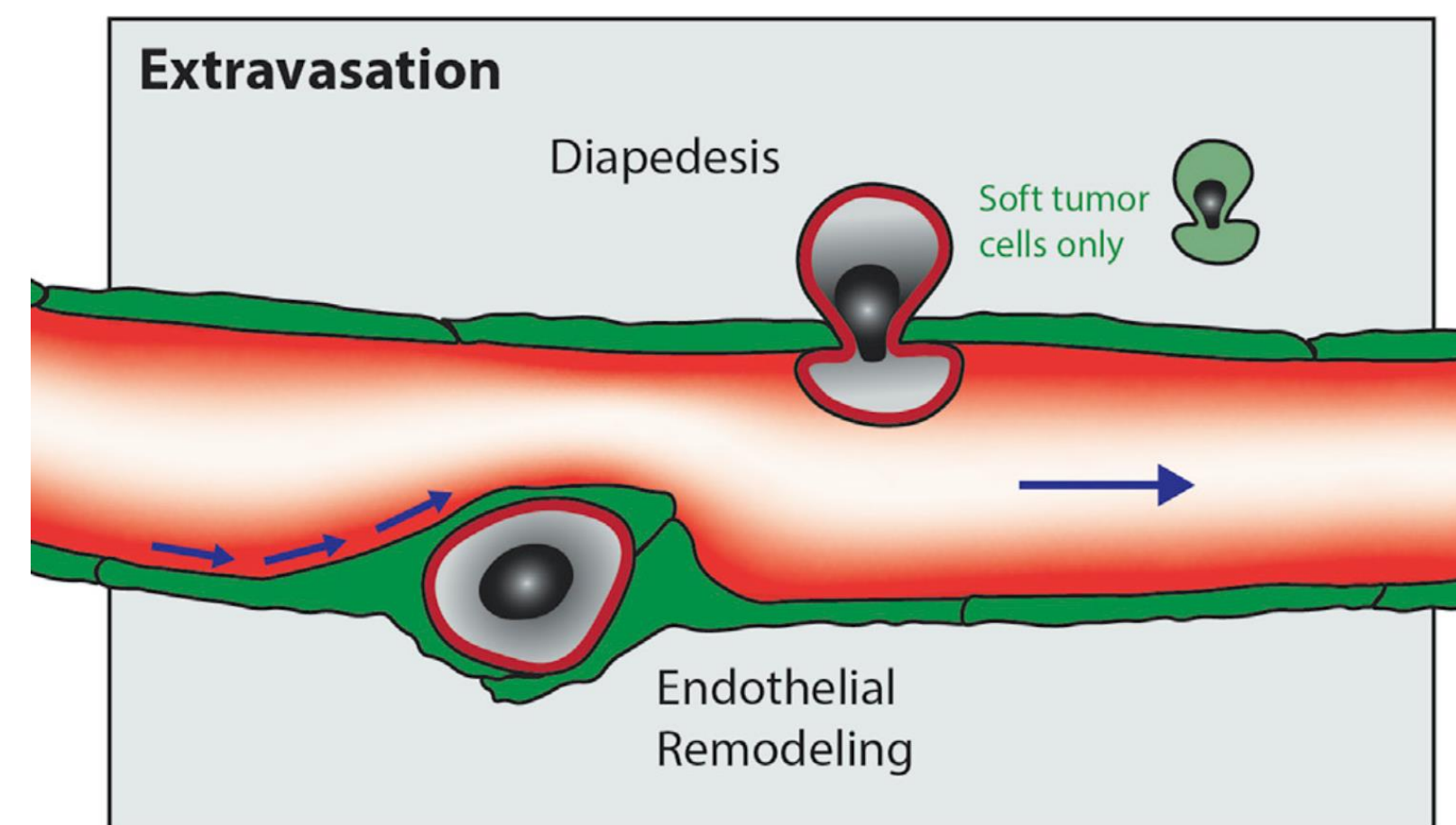
# Comment la déformabilité des CTCs contribue-t-elle au cours des étapes intravasculaires de la cascade métastatique ?

## Hypothèses:

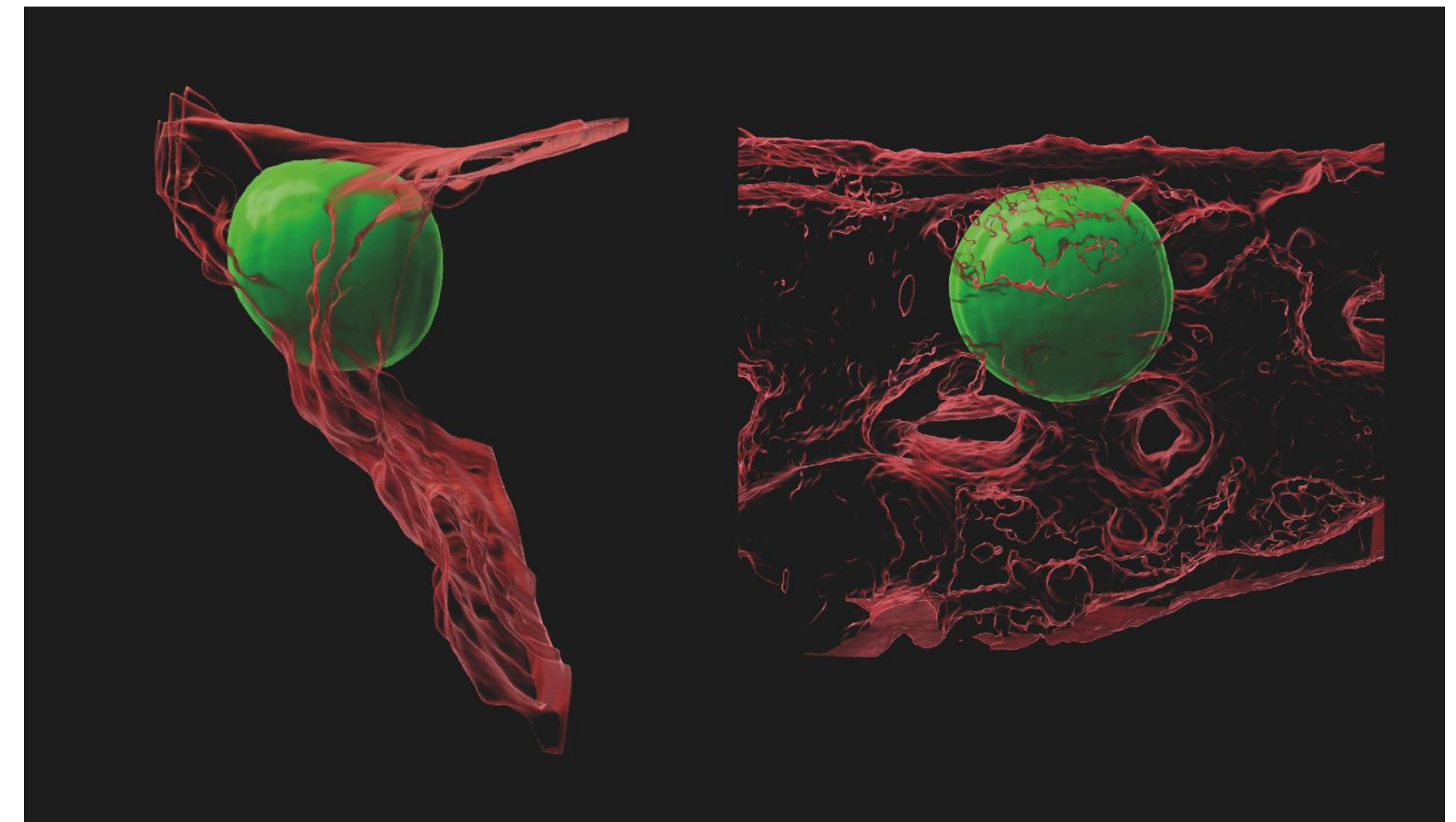
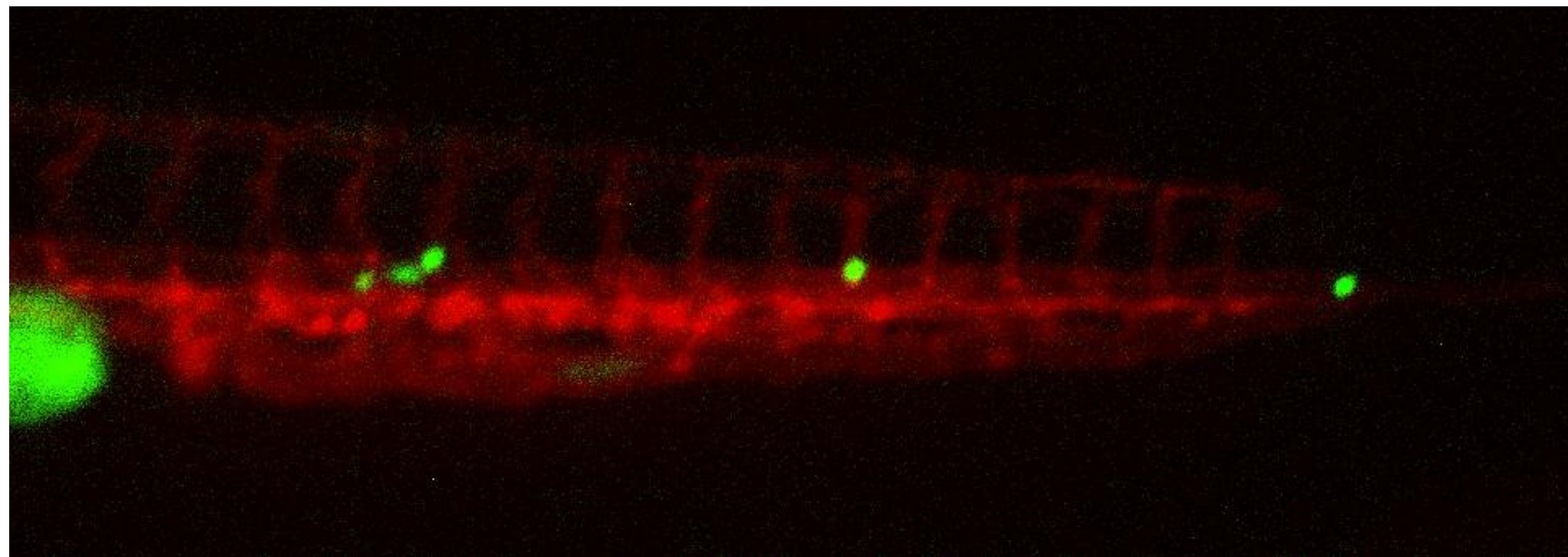
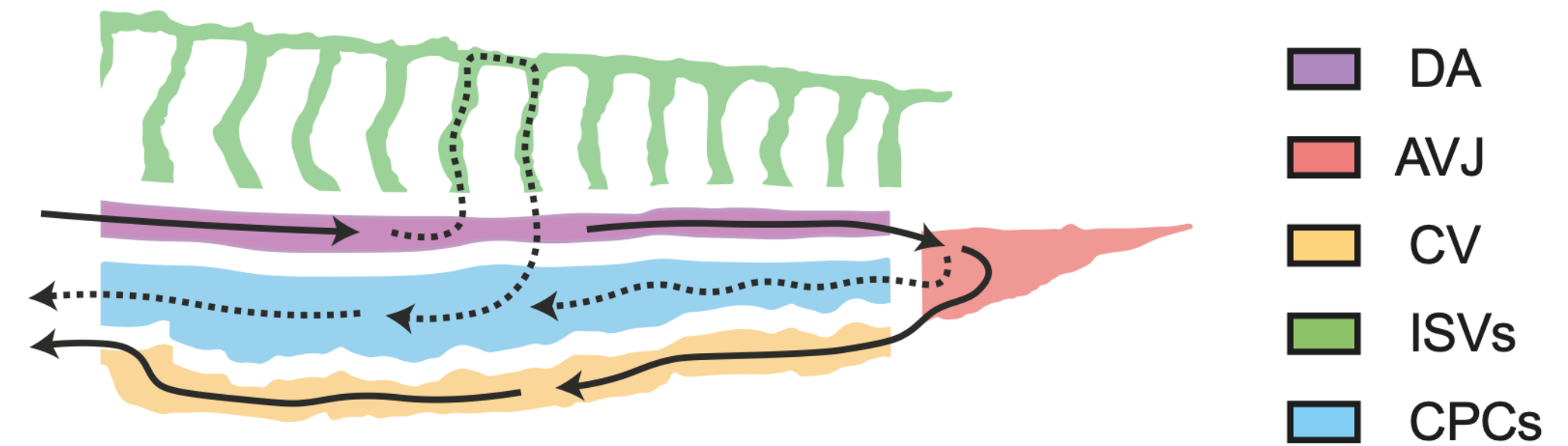
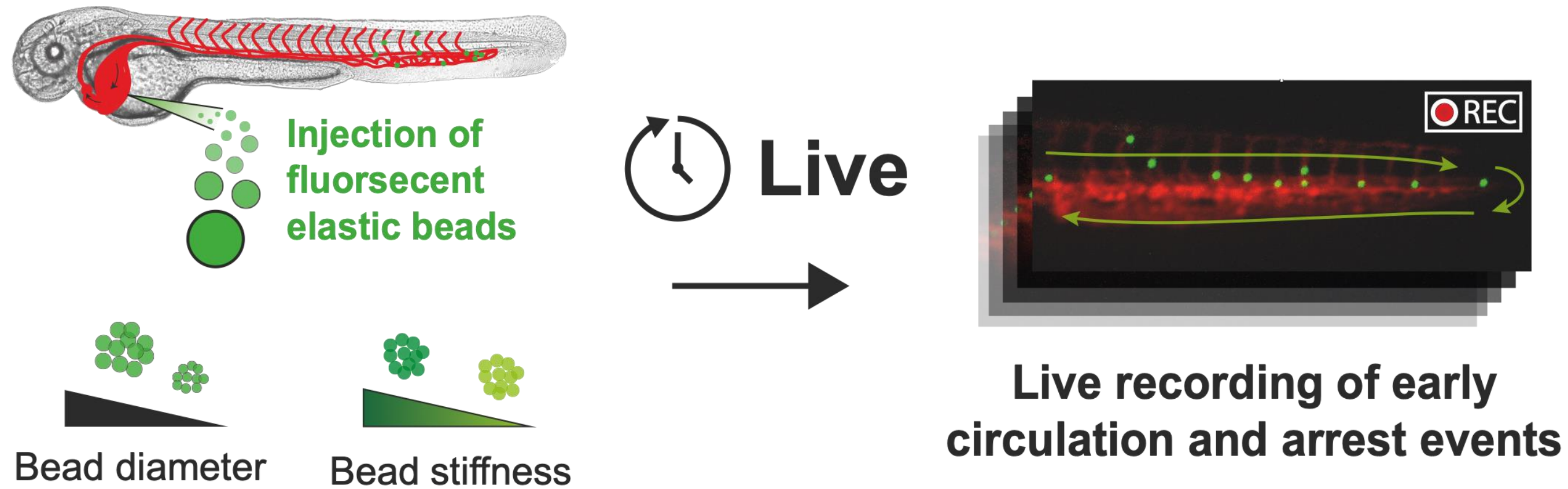
- Une déformabilité accrue pourrait altérer les schémas de circulation et d'arrêt des CTCs



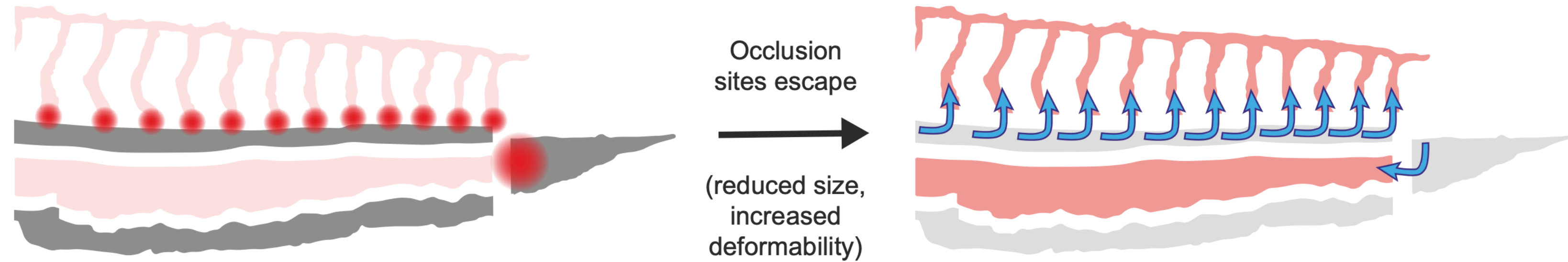
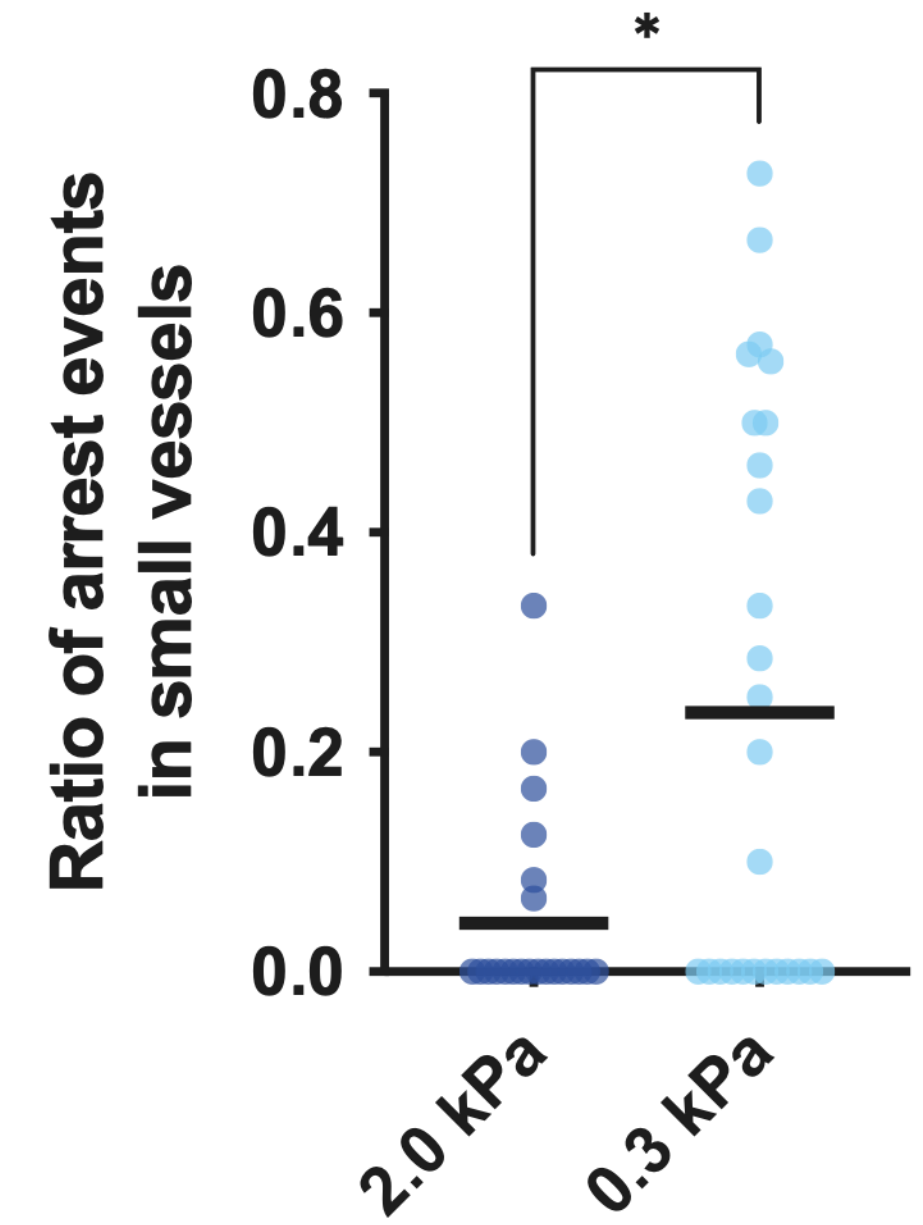
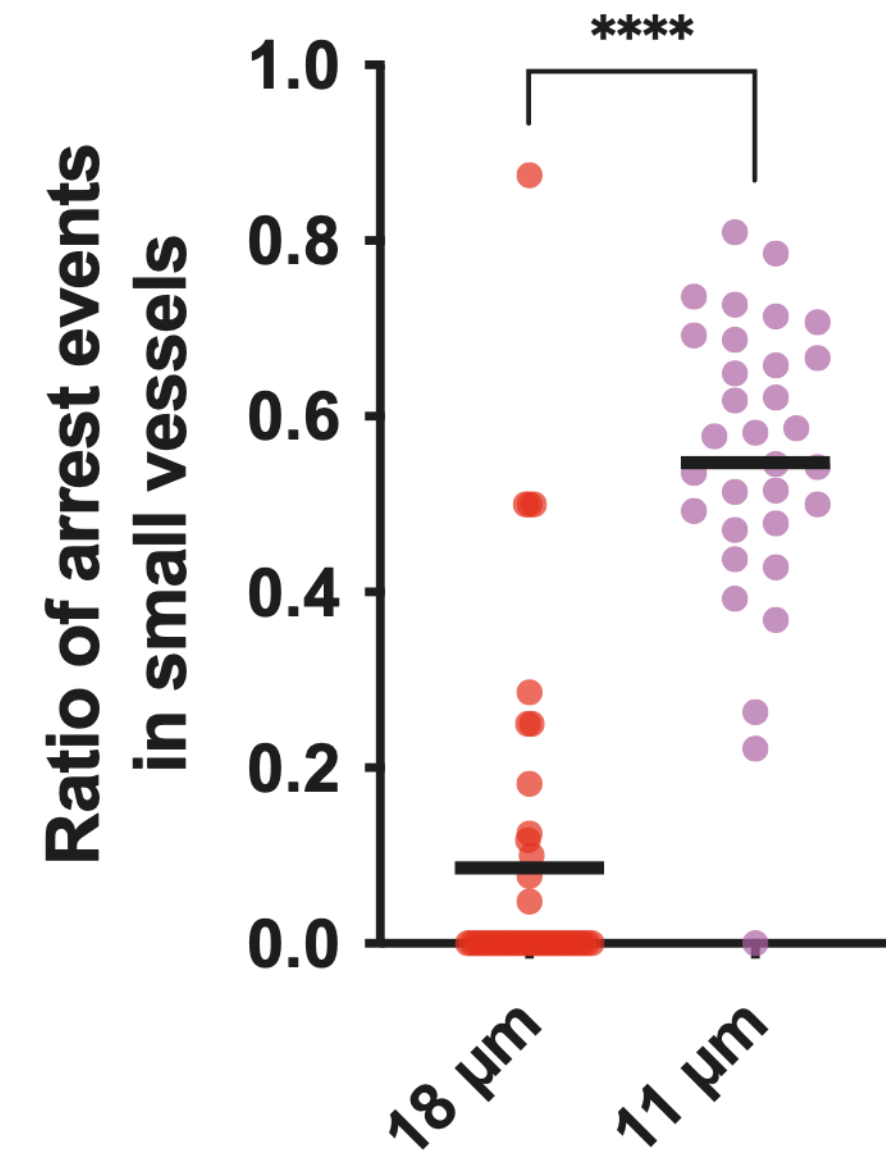
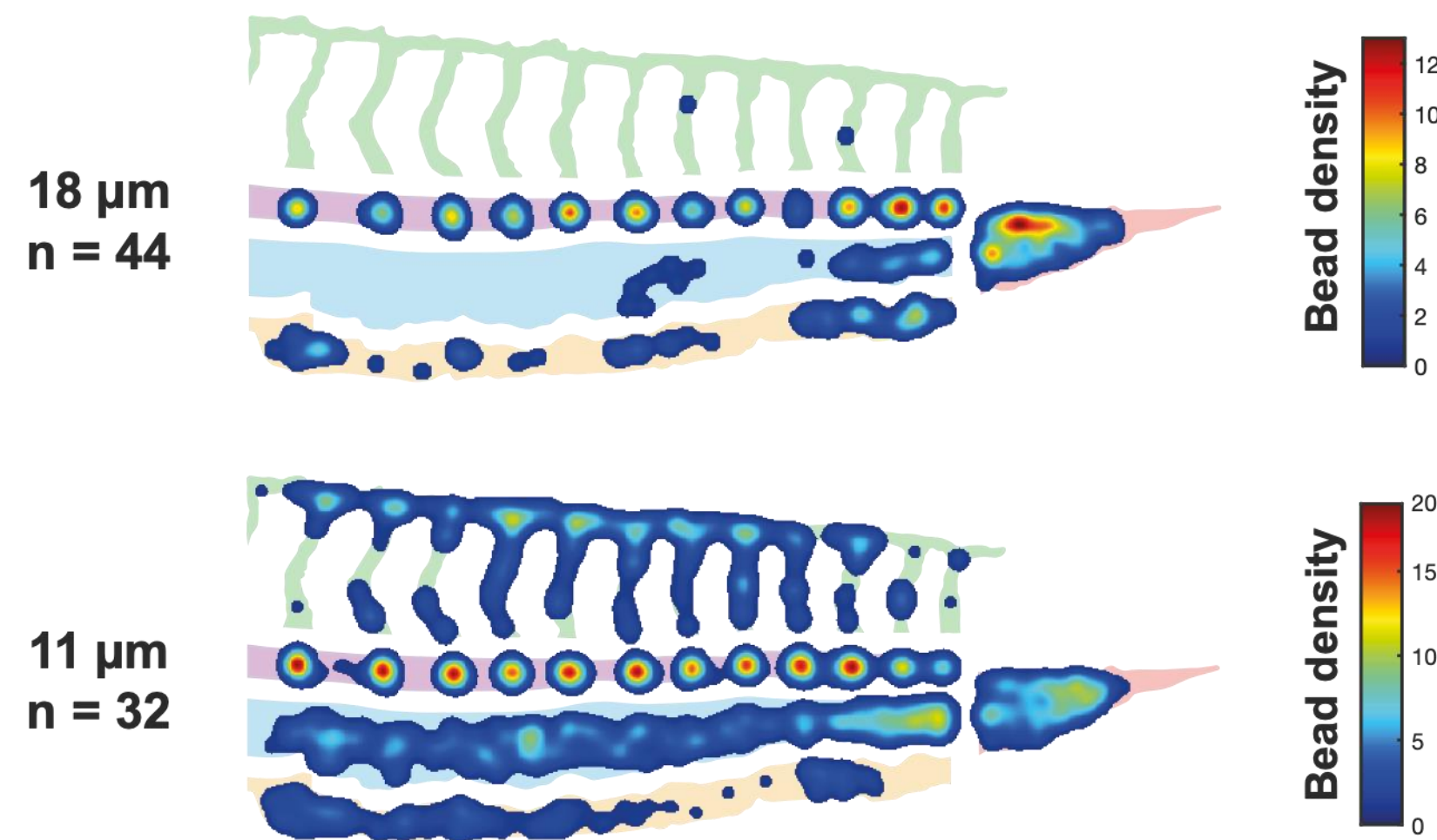
- Une déformabilité accrue pourrait améliorer l'extravasation via diapédèse.



# Utilisation de billes élastiques de polyacrylamide pour modéliser des CTCs



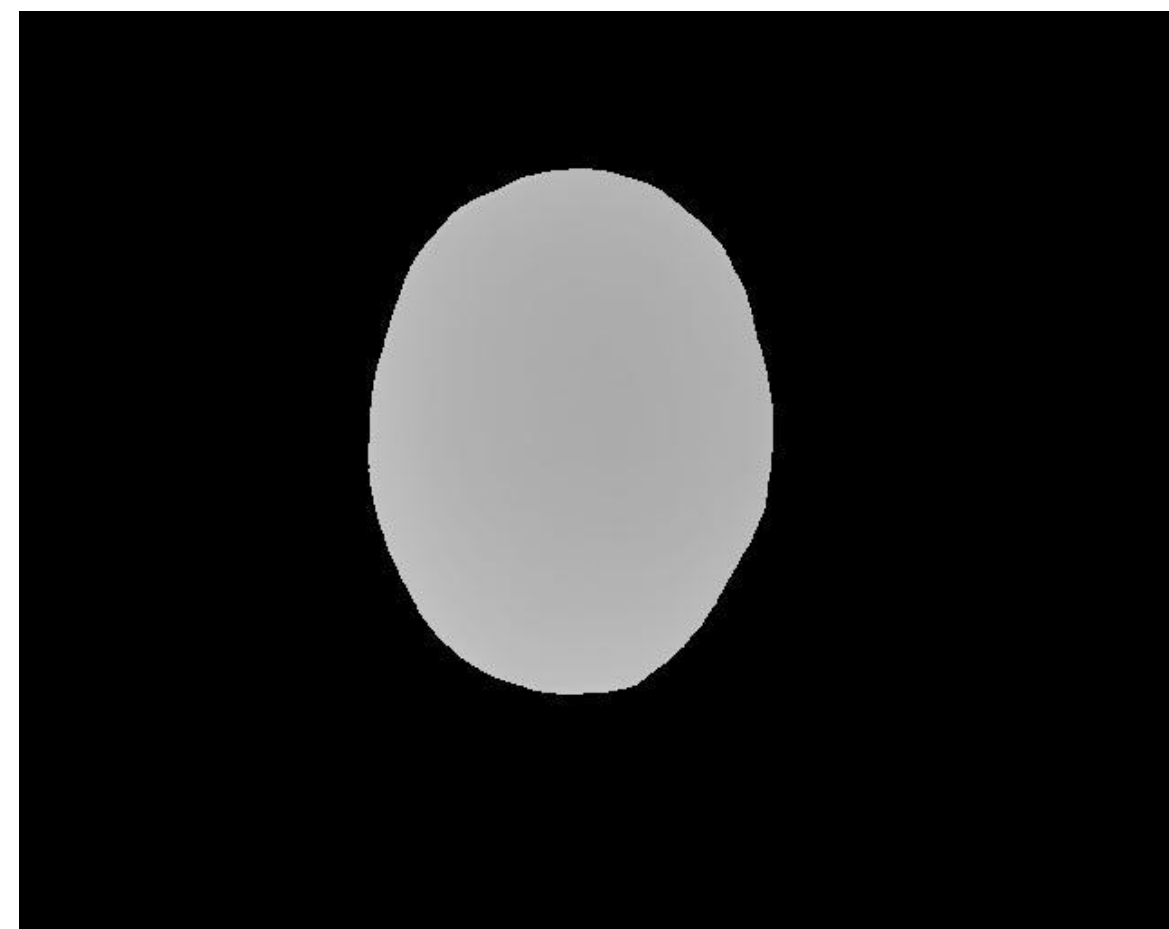
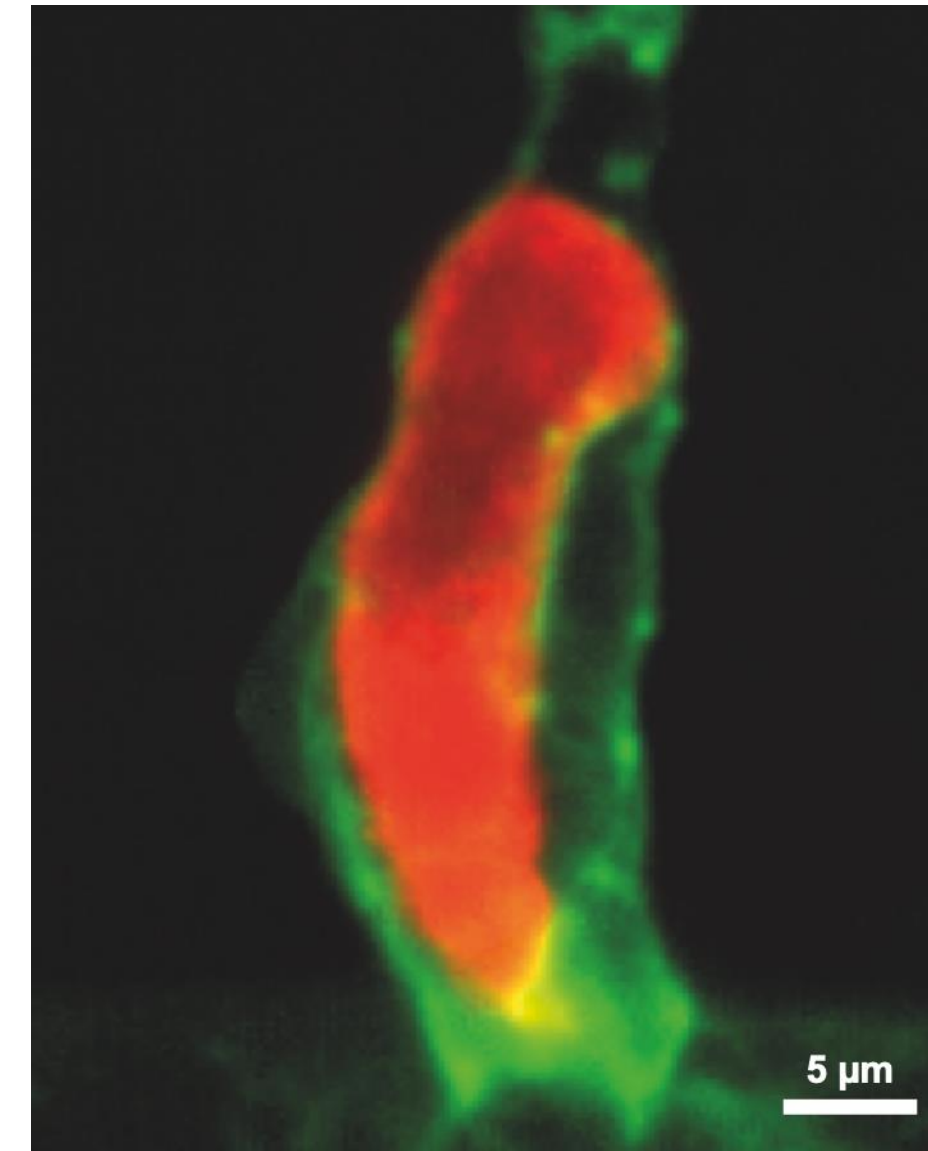
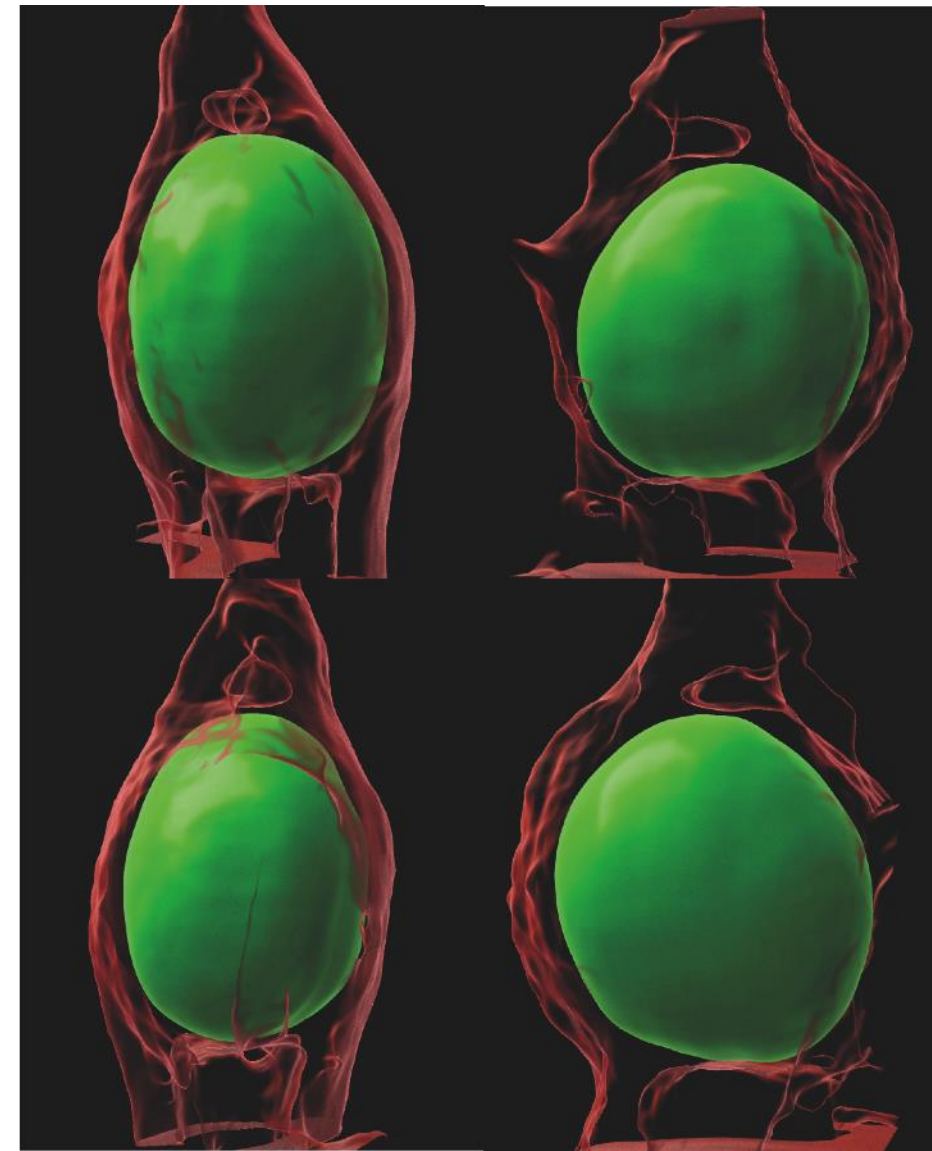
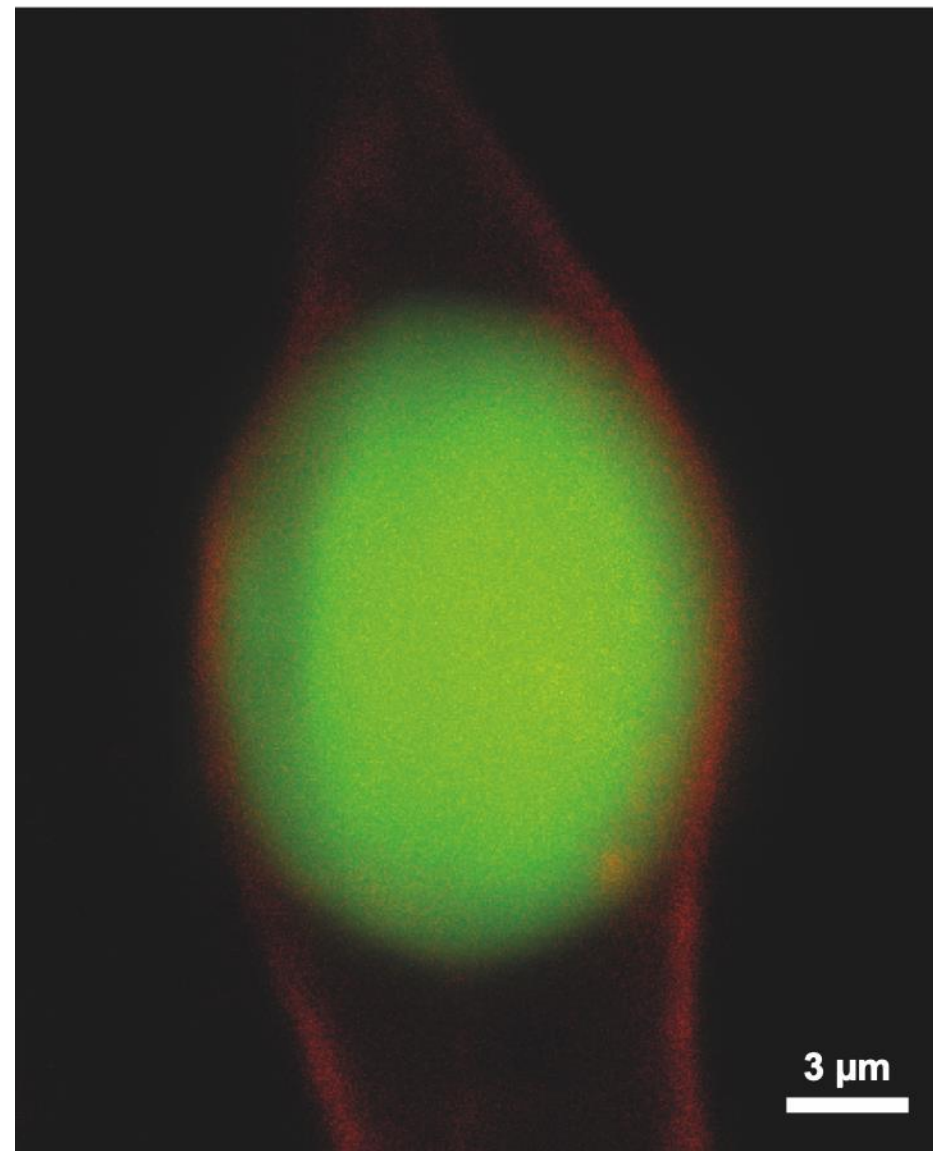
# Un diamètre réduit ou une déformabilité accrue favorisent l'accès aux vaisseaux à petits diamètres



● Main occlusion sites    ■ Large vessel regions    ■ Small vessel regions    ↗ Occlusion site breakthrough and small vessel access



# Billes élastiques vs cellules viscoélastiques

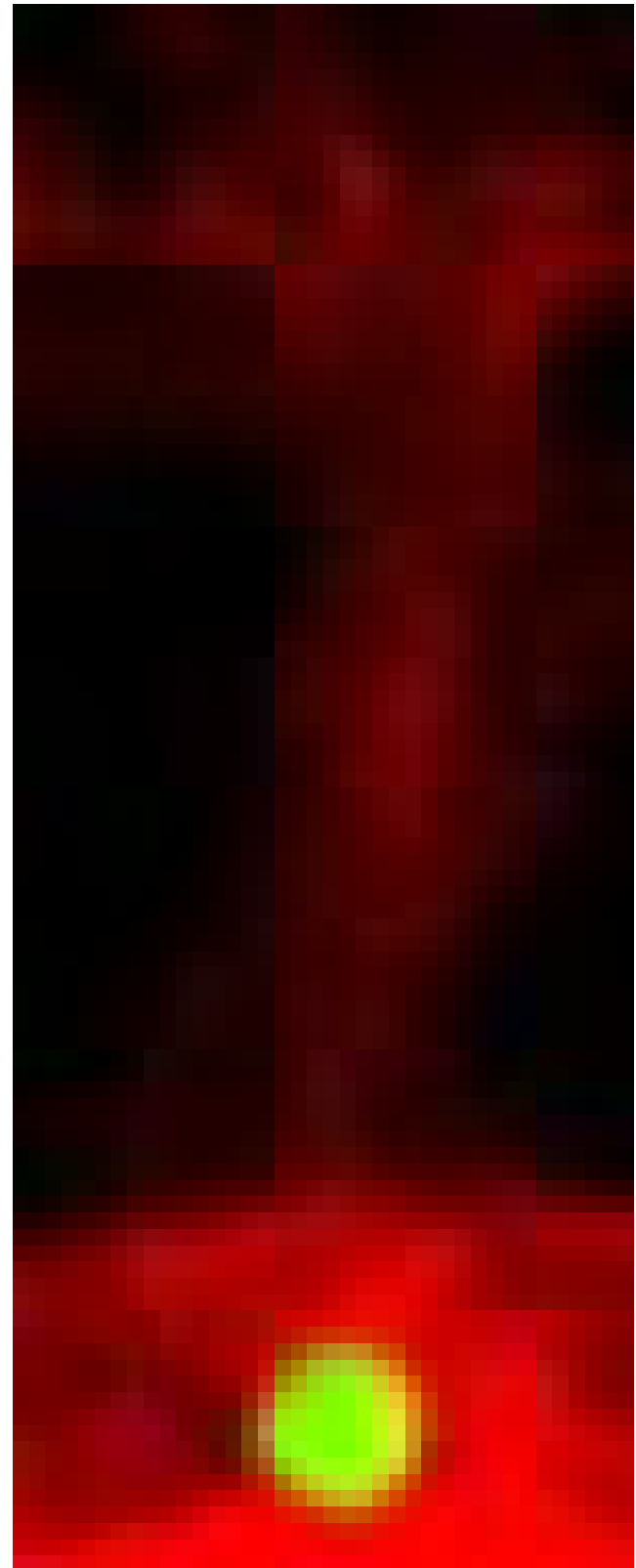


Bille

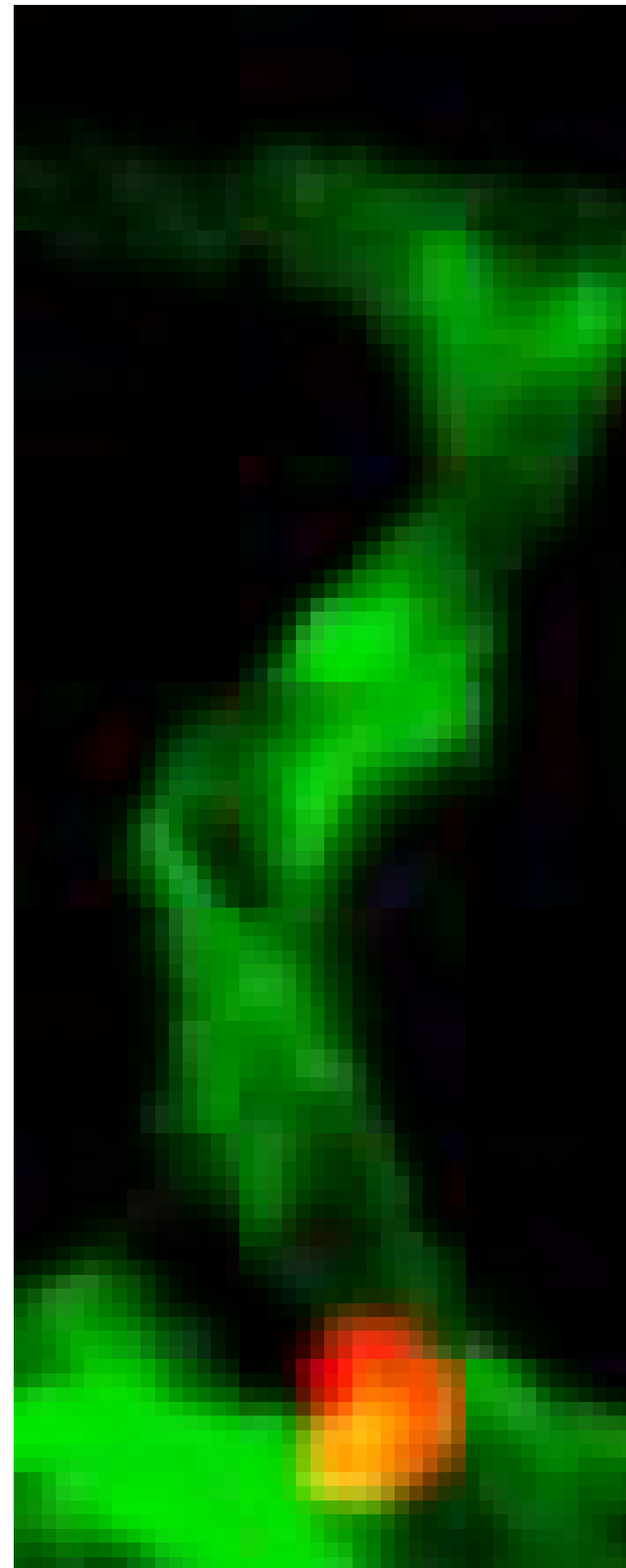


Cellule

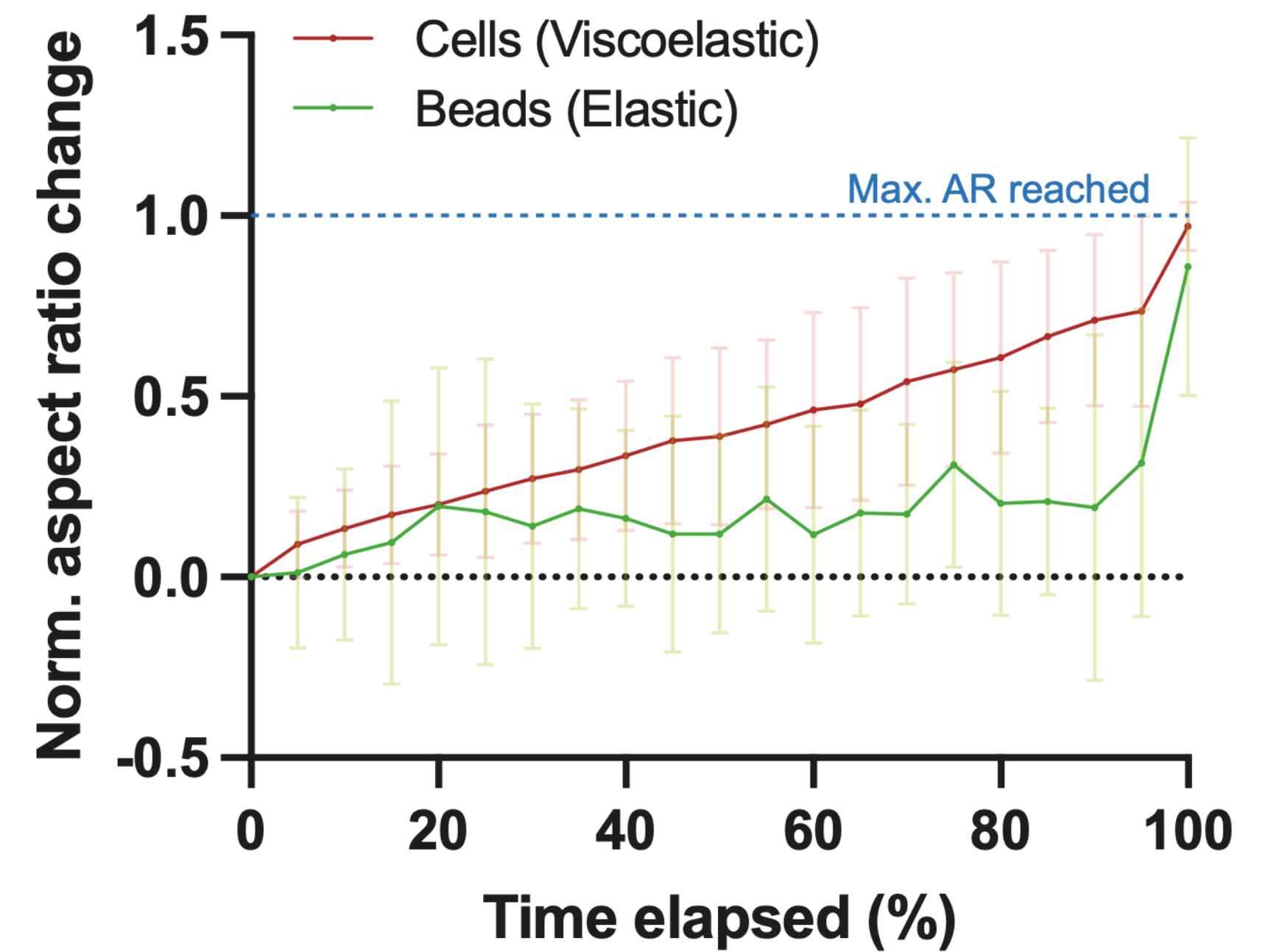
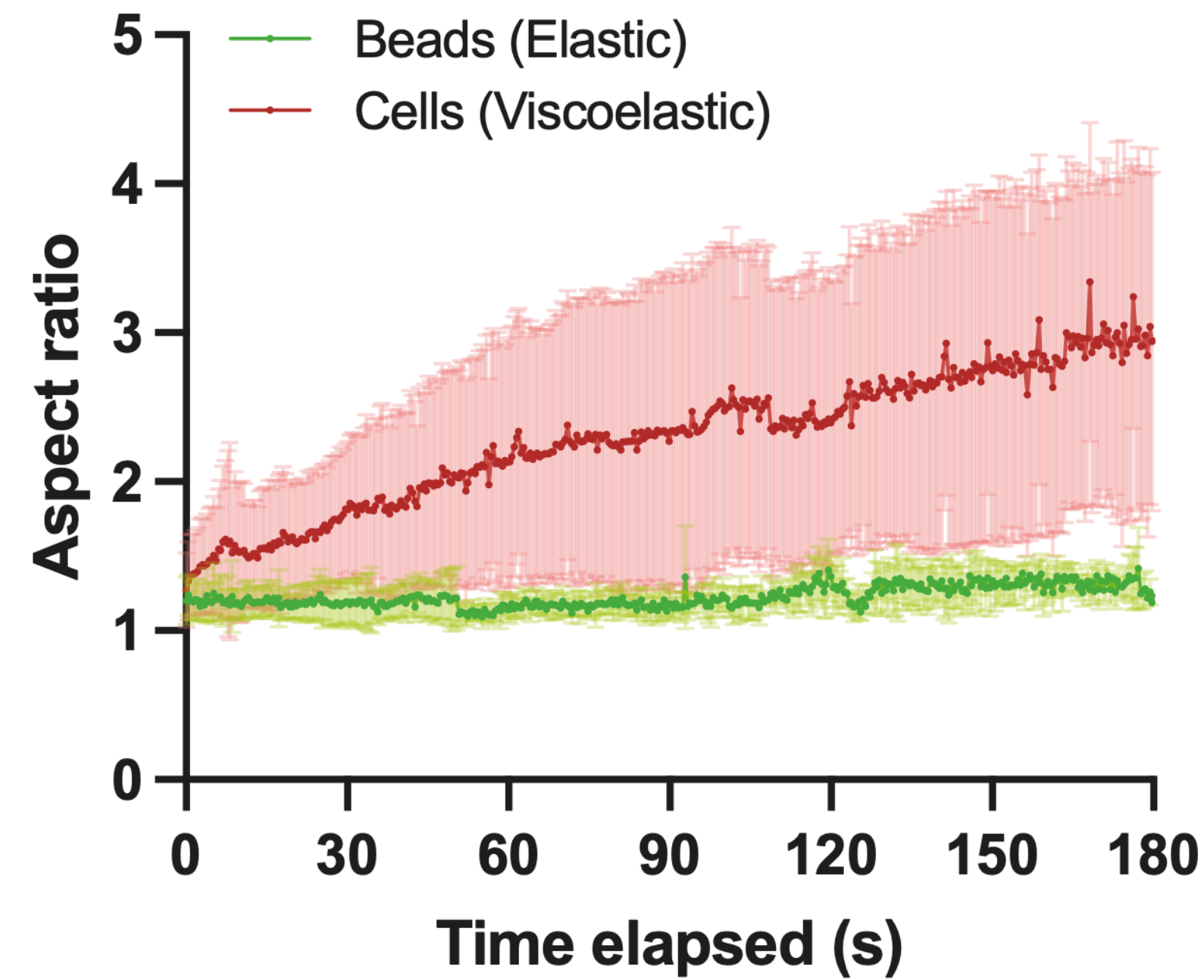
# Les CTCs en appellent à leur viscosité pour se déformer progressivement et accéder aux vaisseaux à petits diamètres



Bille

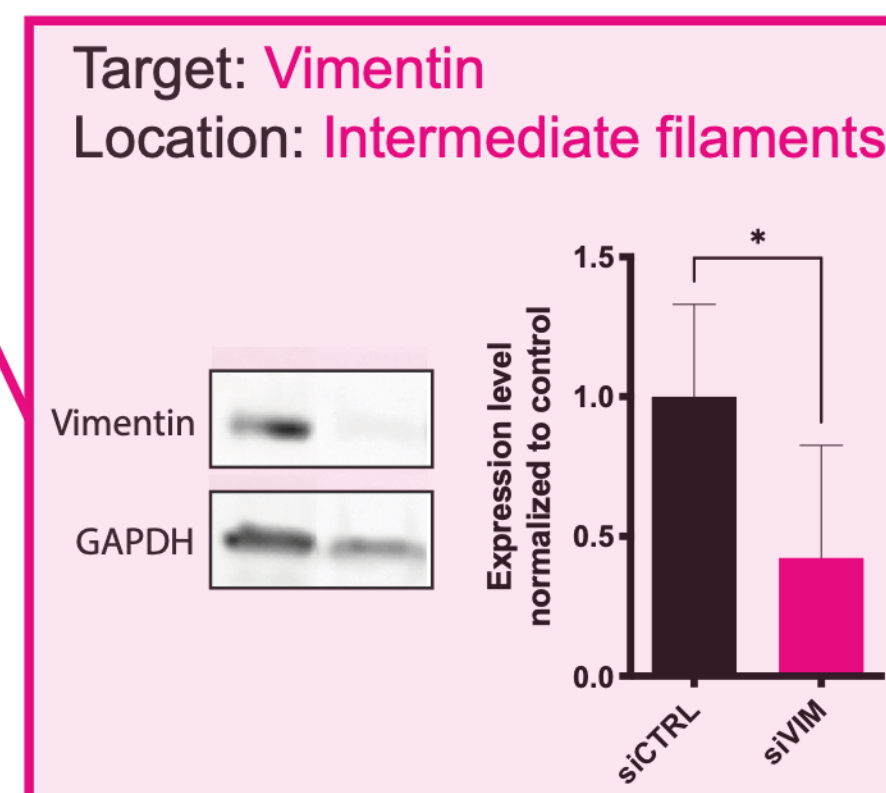
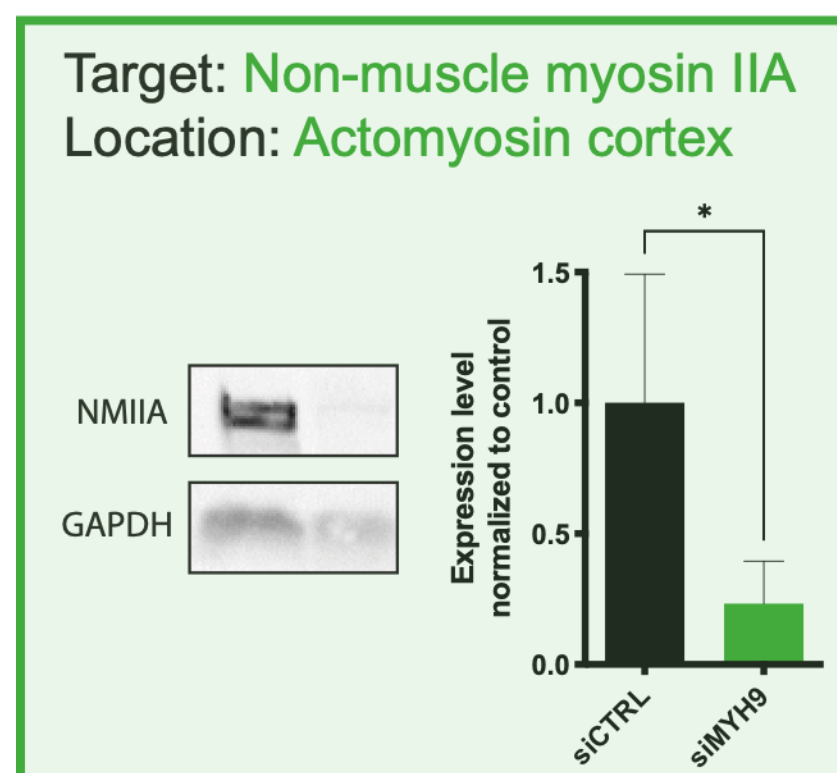
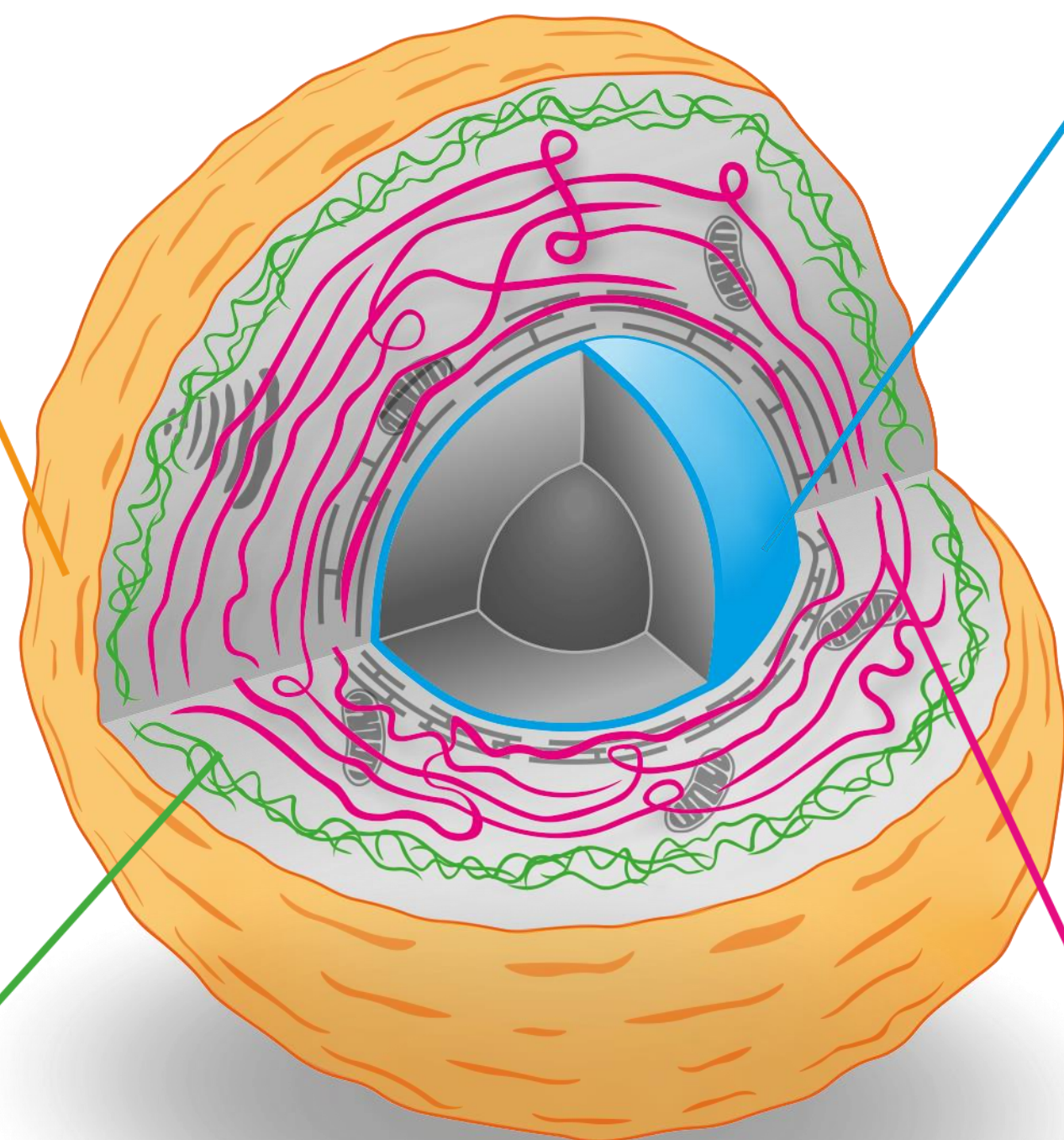
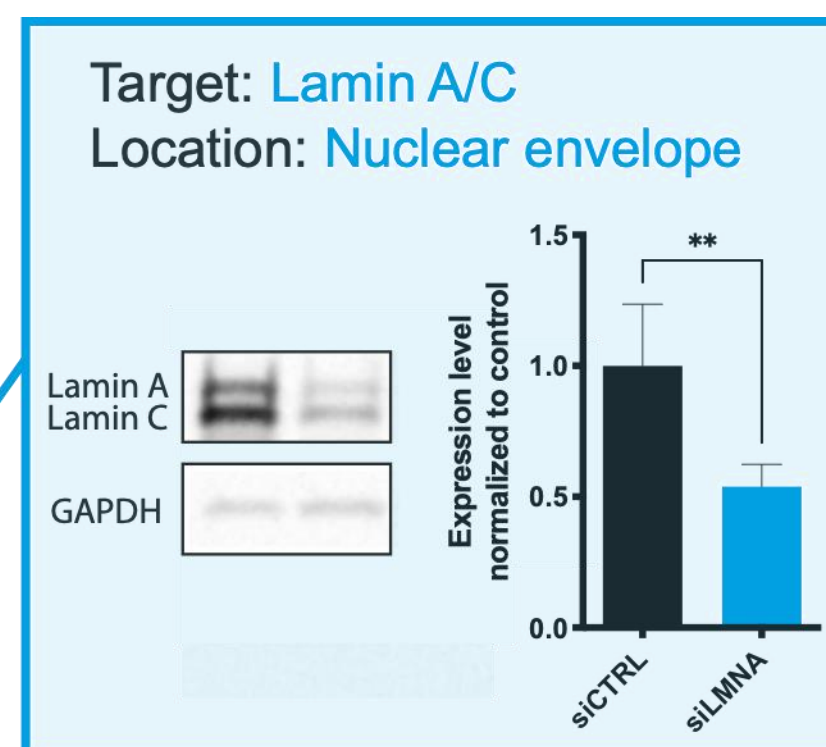
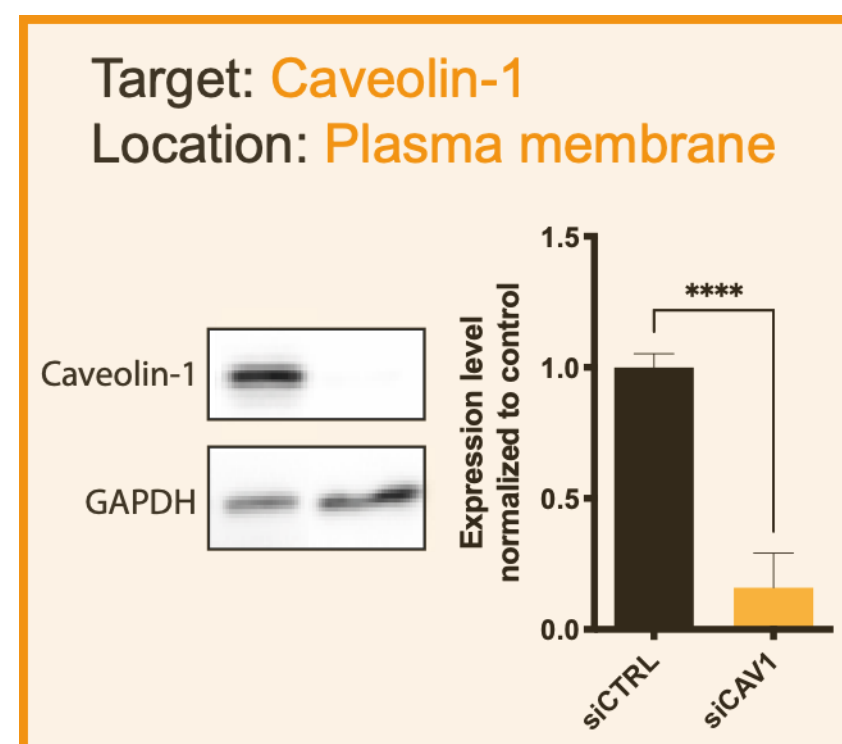


Cellule

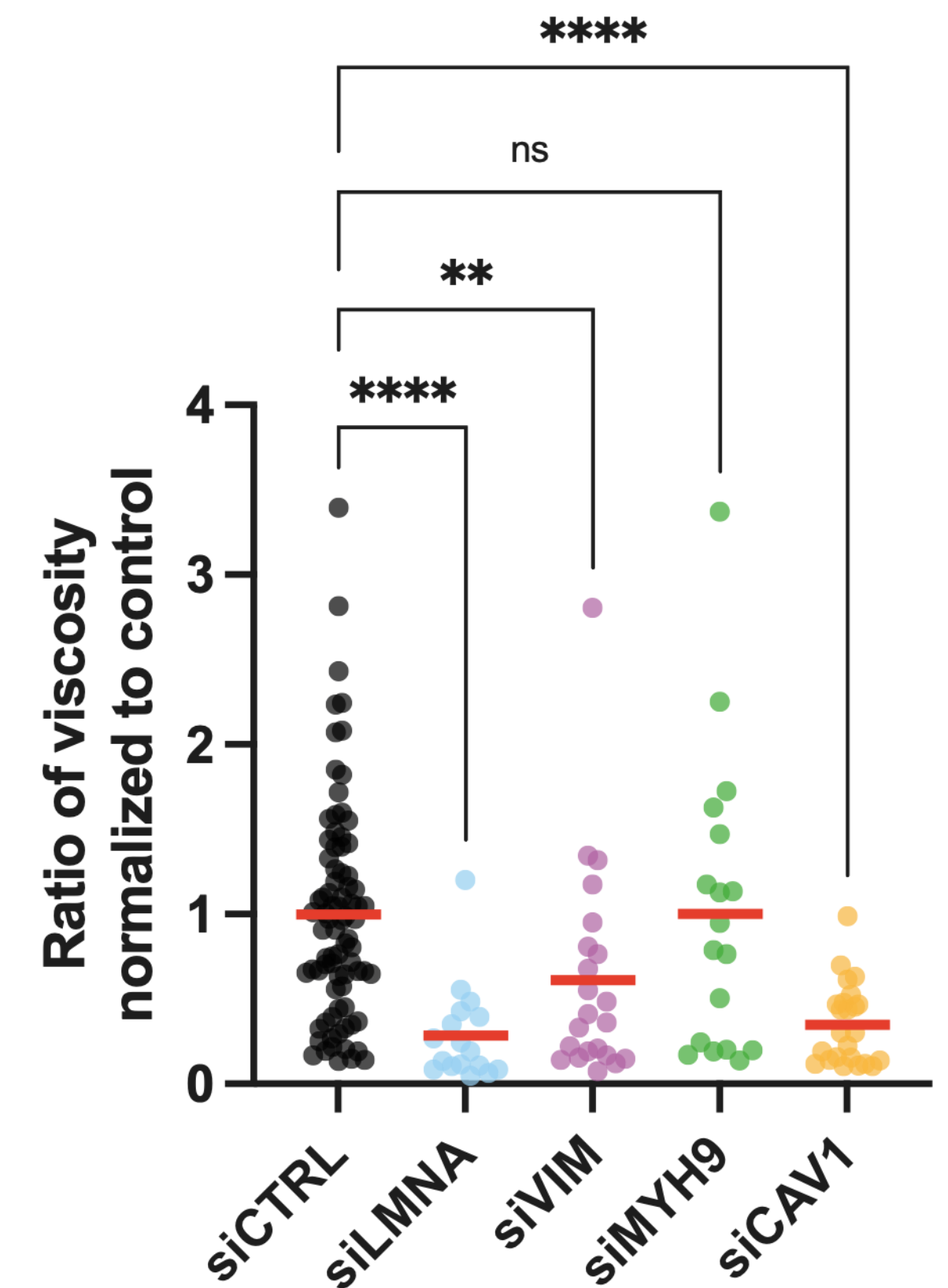
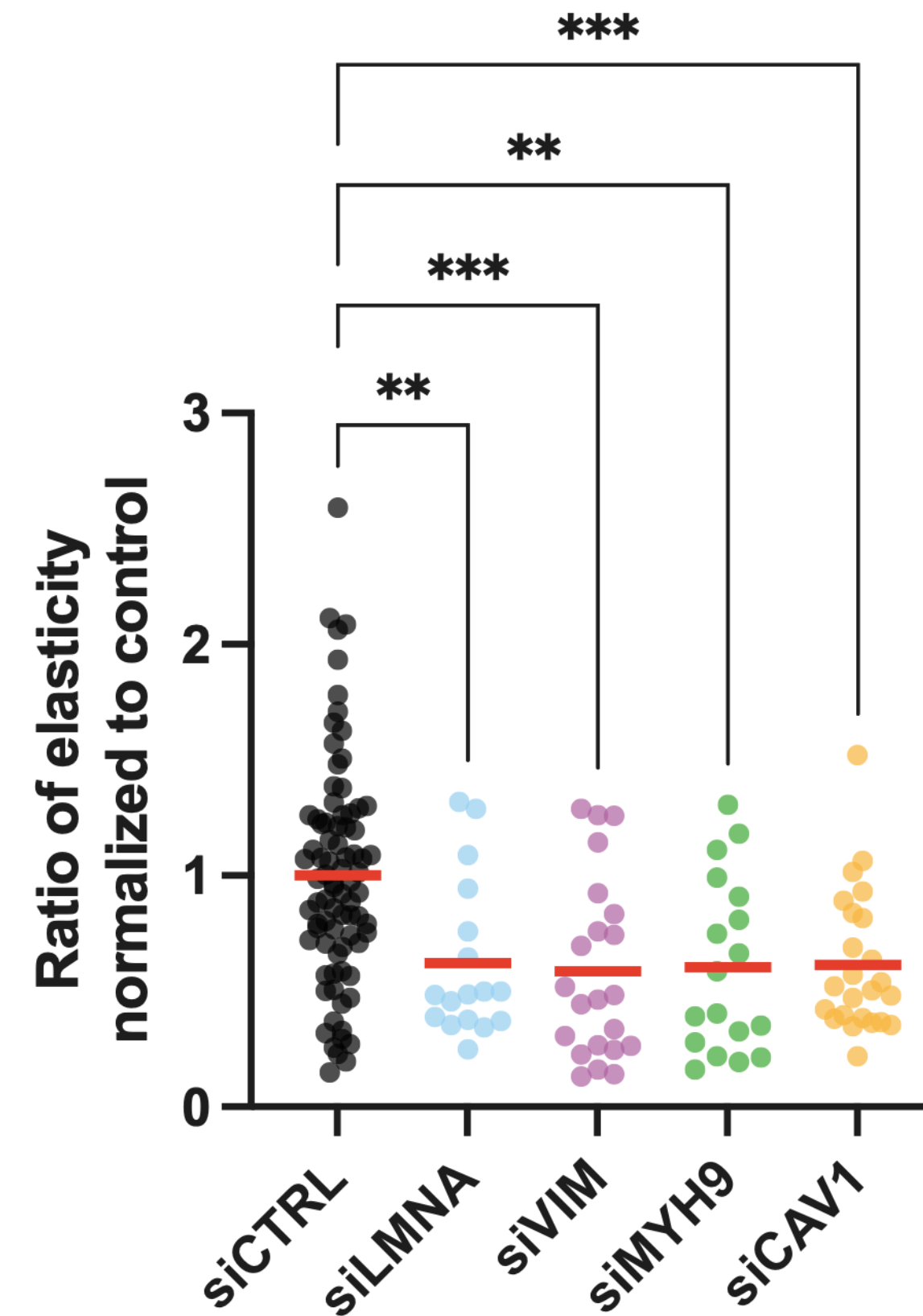
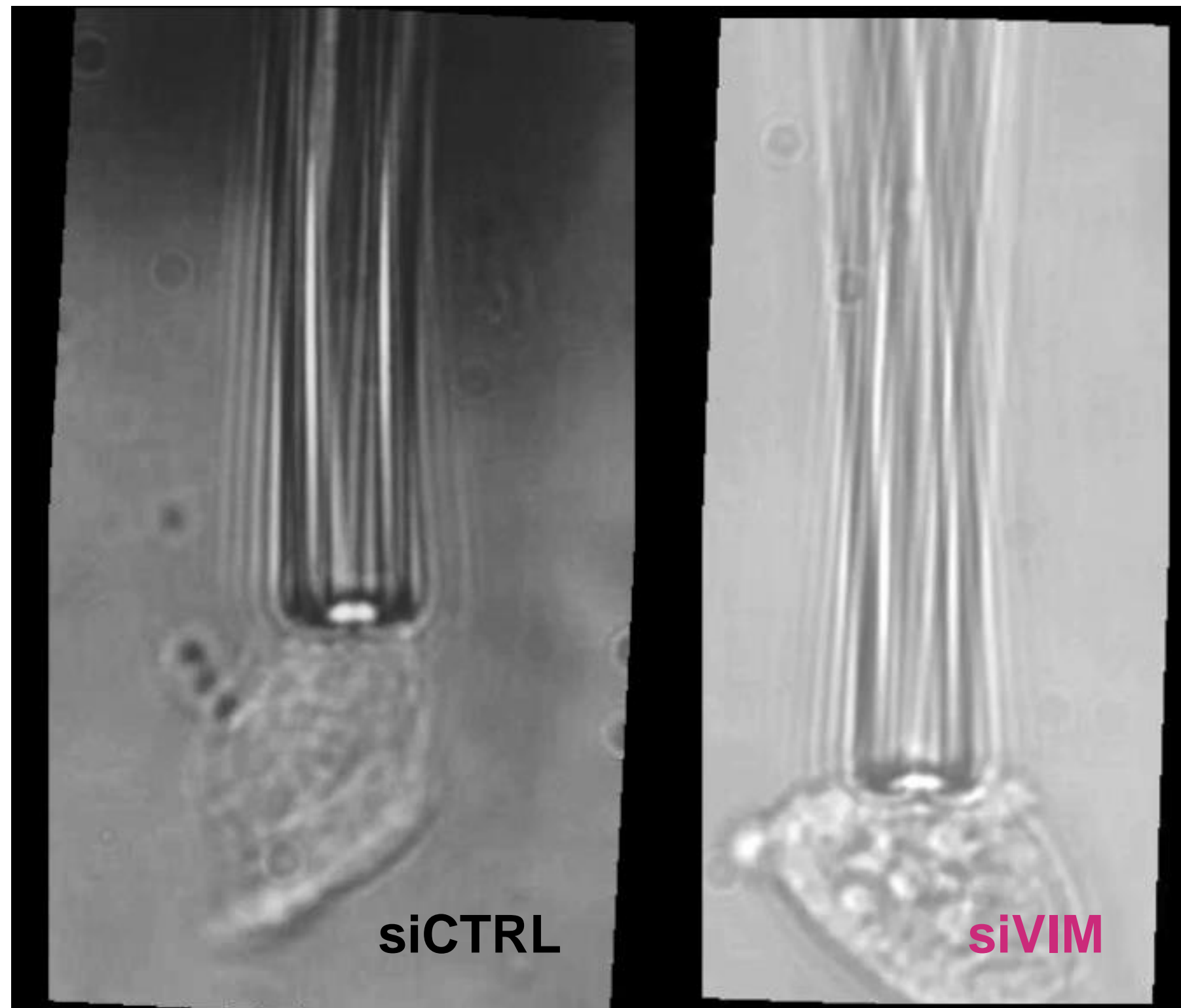


# Altération des propriétés viscoélastiques de cellules tumorales

## Cellule tumorale D2A1

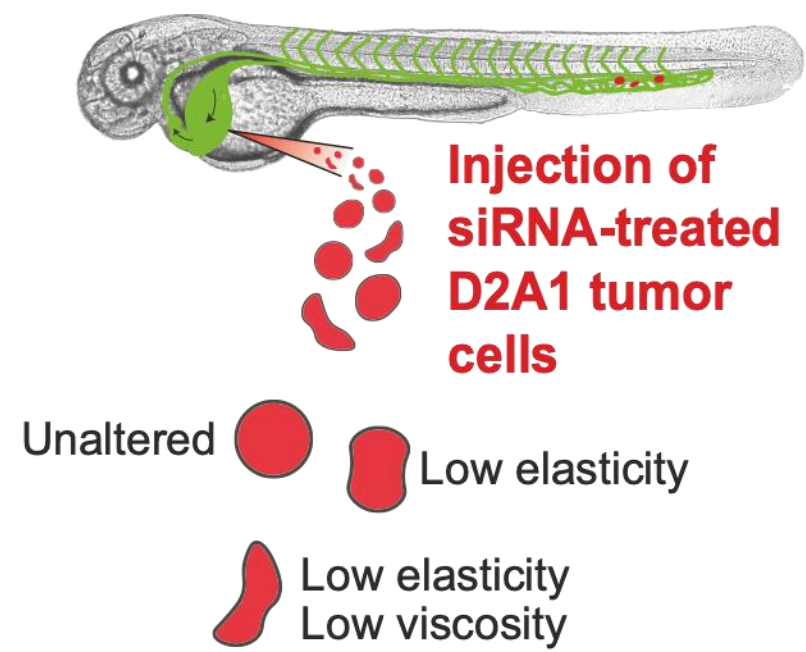


# Altération des propriétés viscoélastiques de cellules tumorales

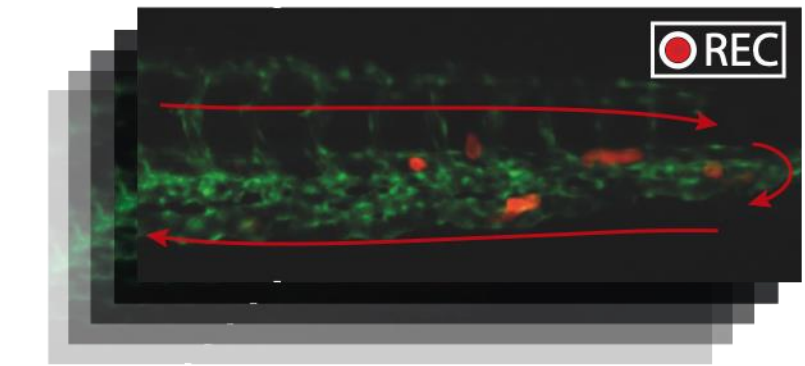


Élasticité réduite : **siMYH9** / Élasticité et viscosité réduite : **siLMNA**, **siVIM**, **siCAV1**

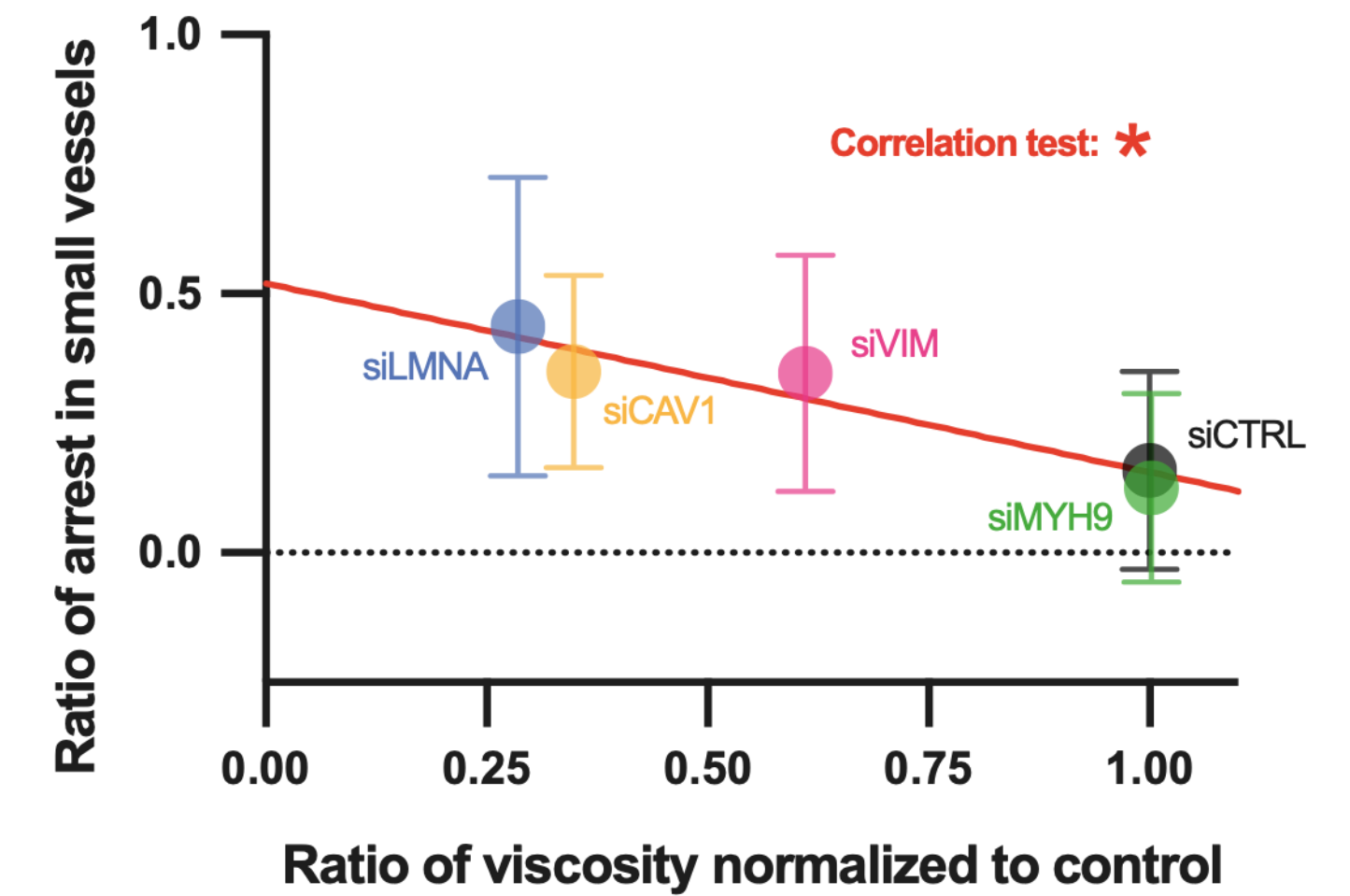
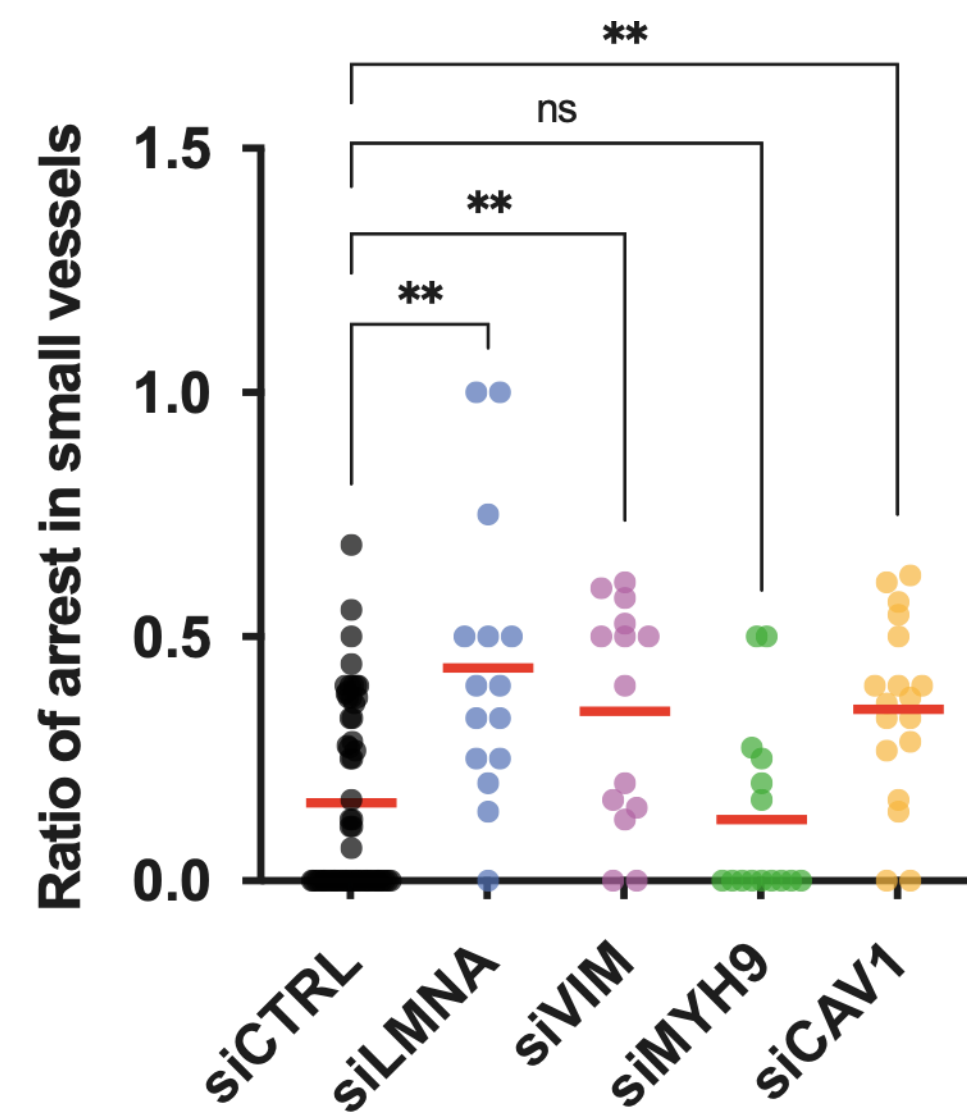
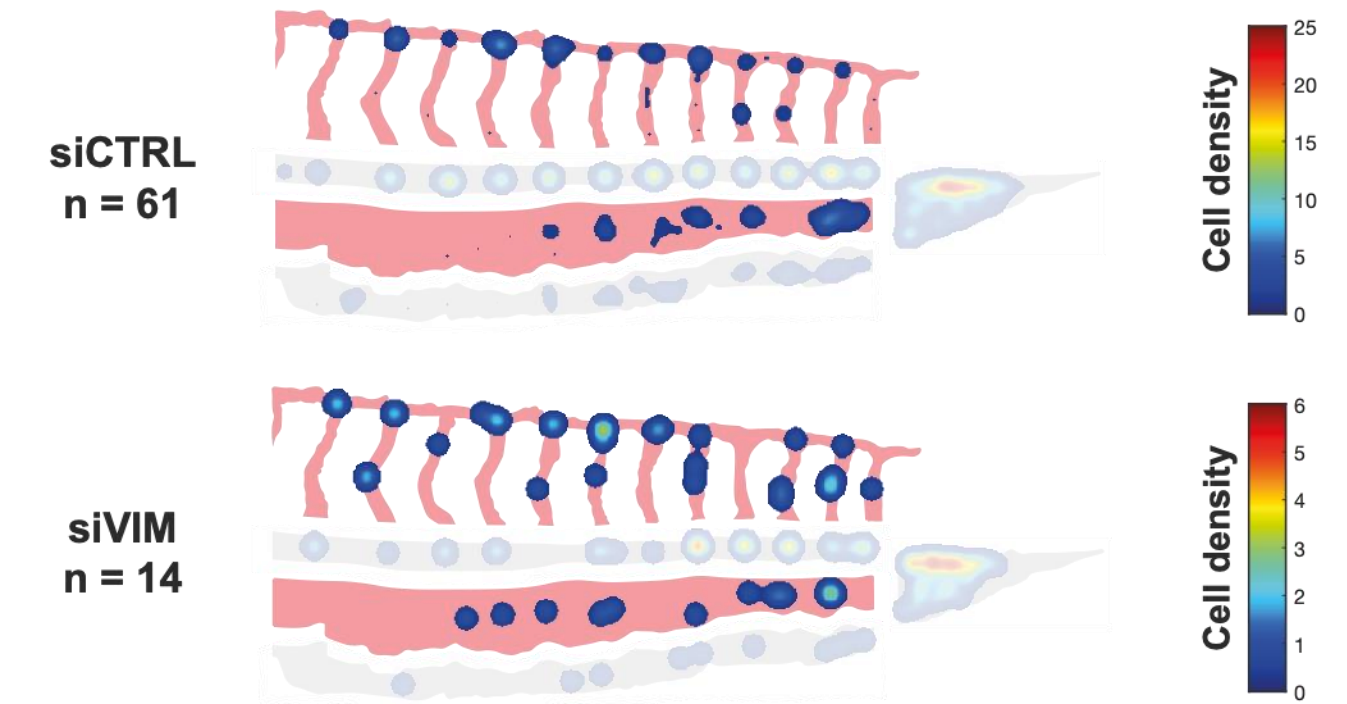
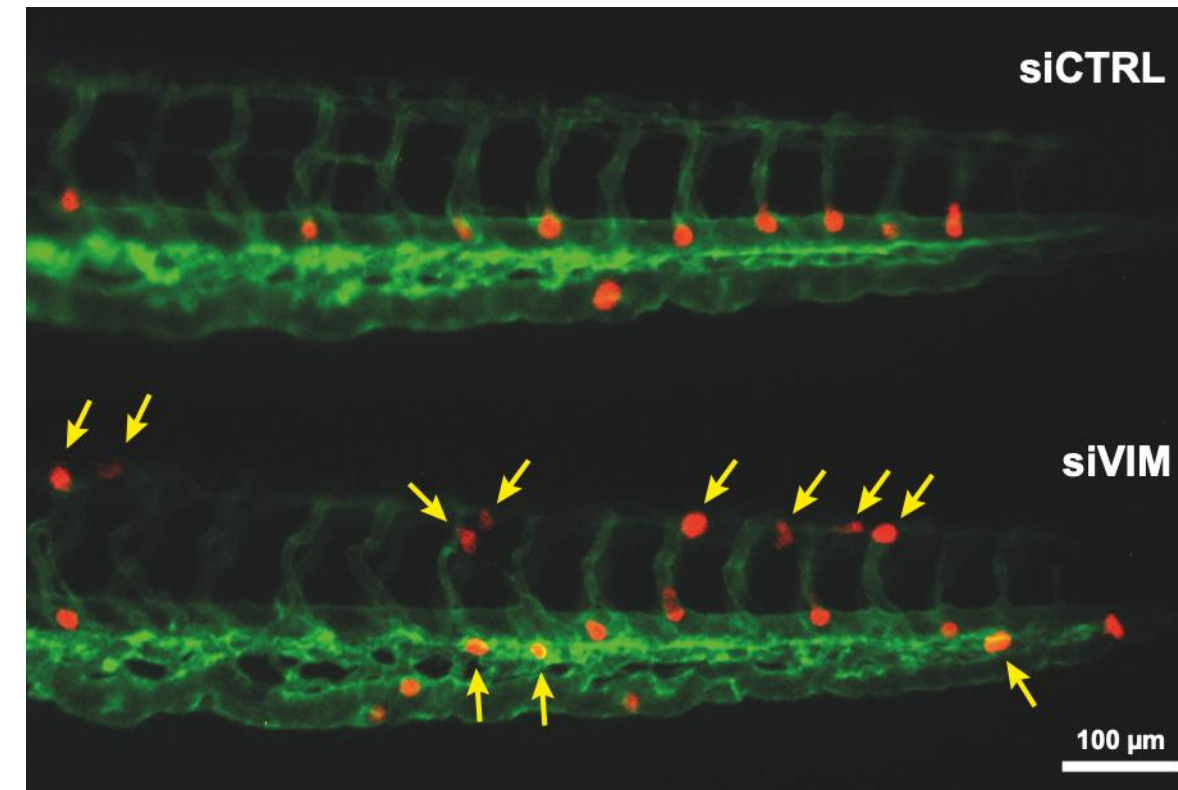
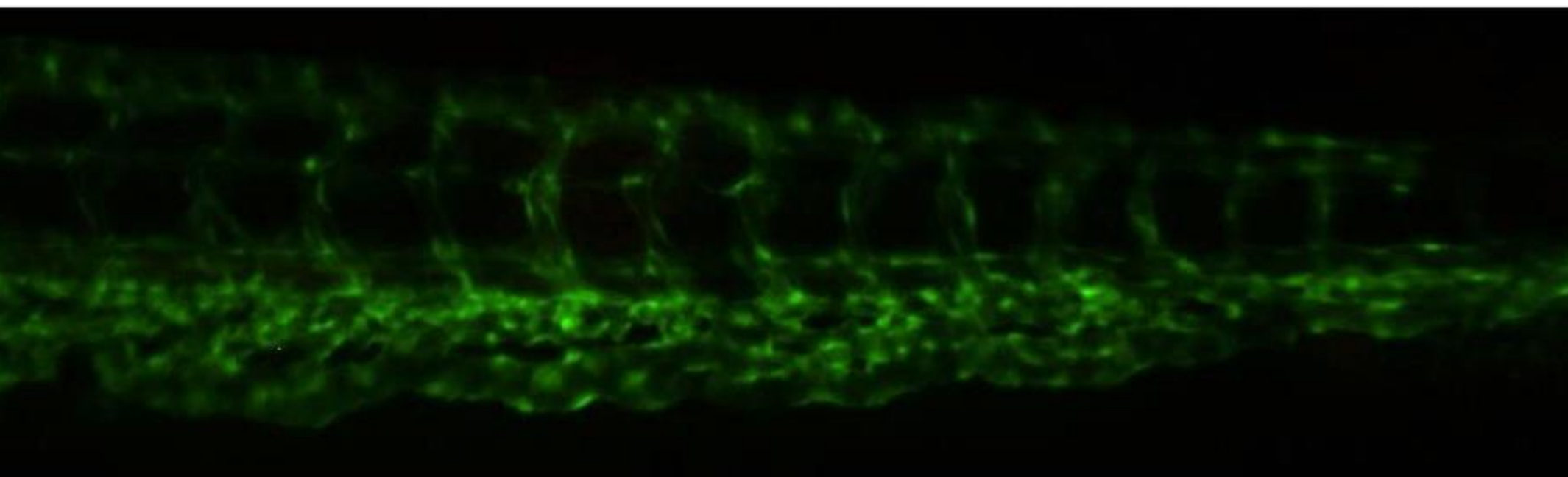
# Le niveau de viscosité des CTCs détermine leurs schémas de circulation/arrêt



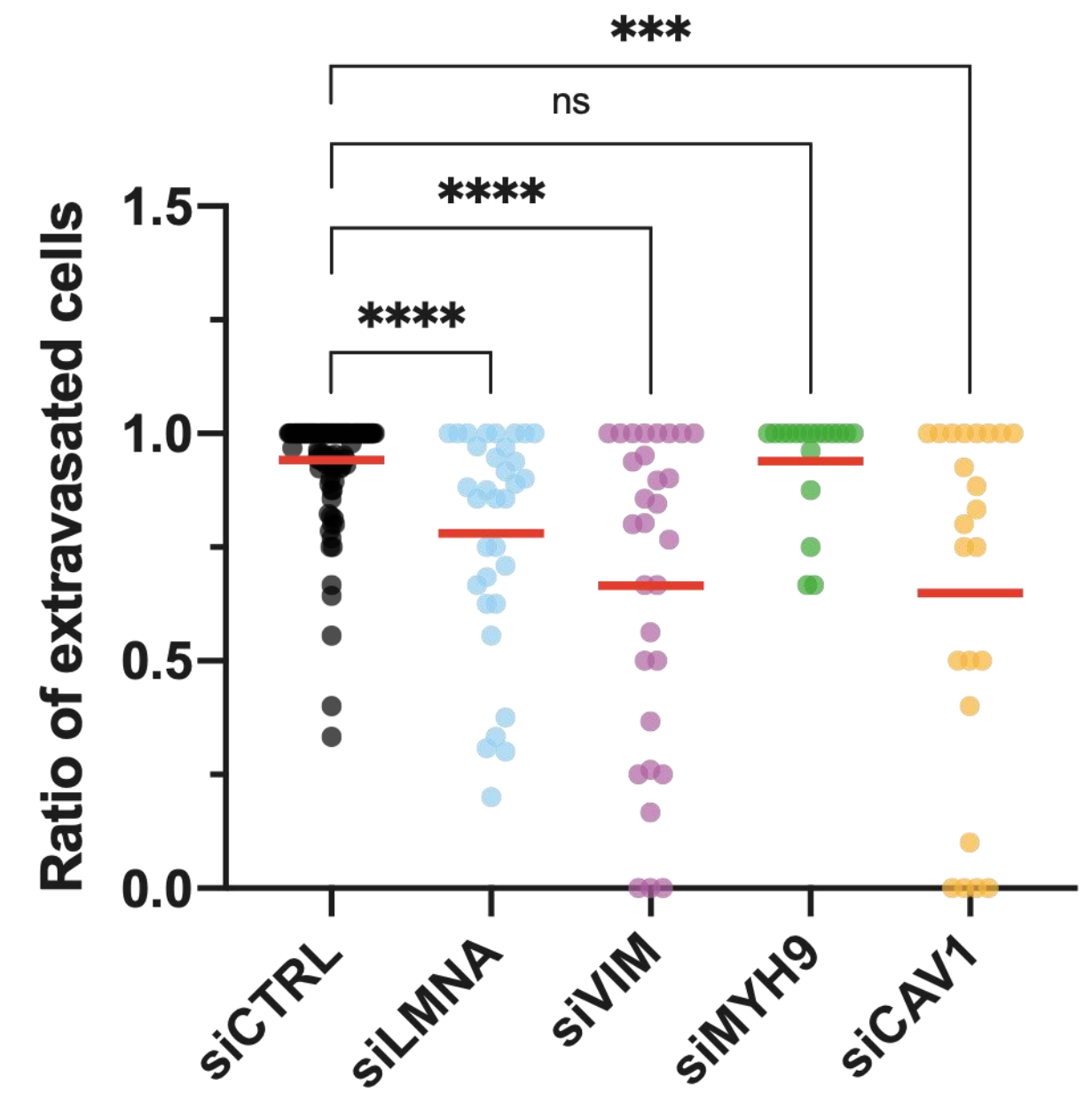
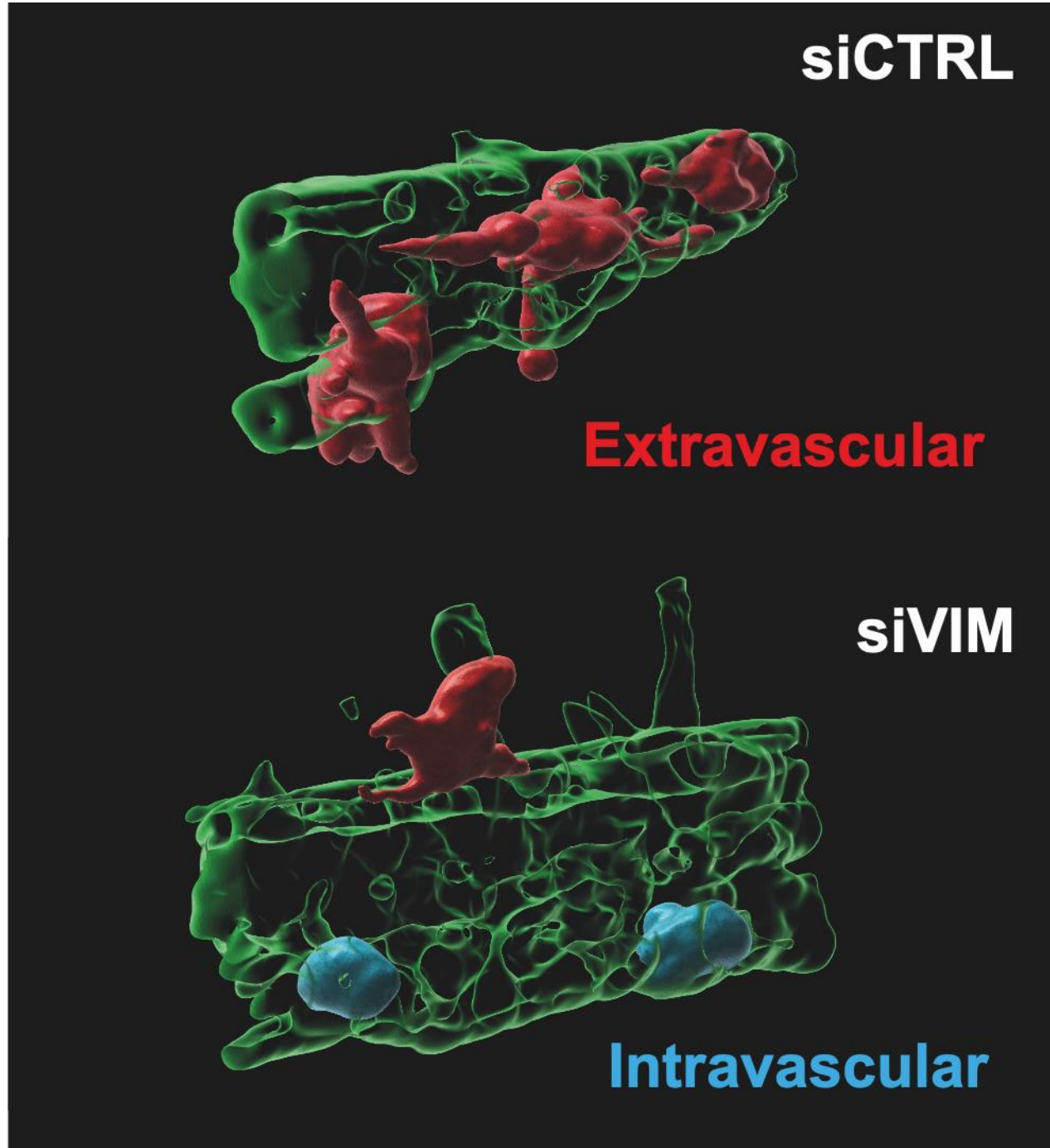
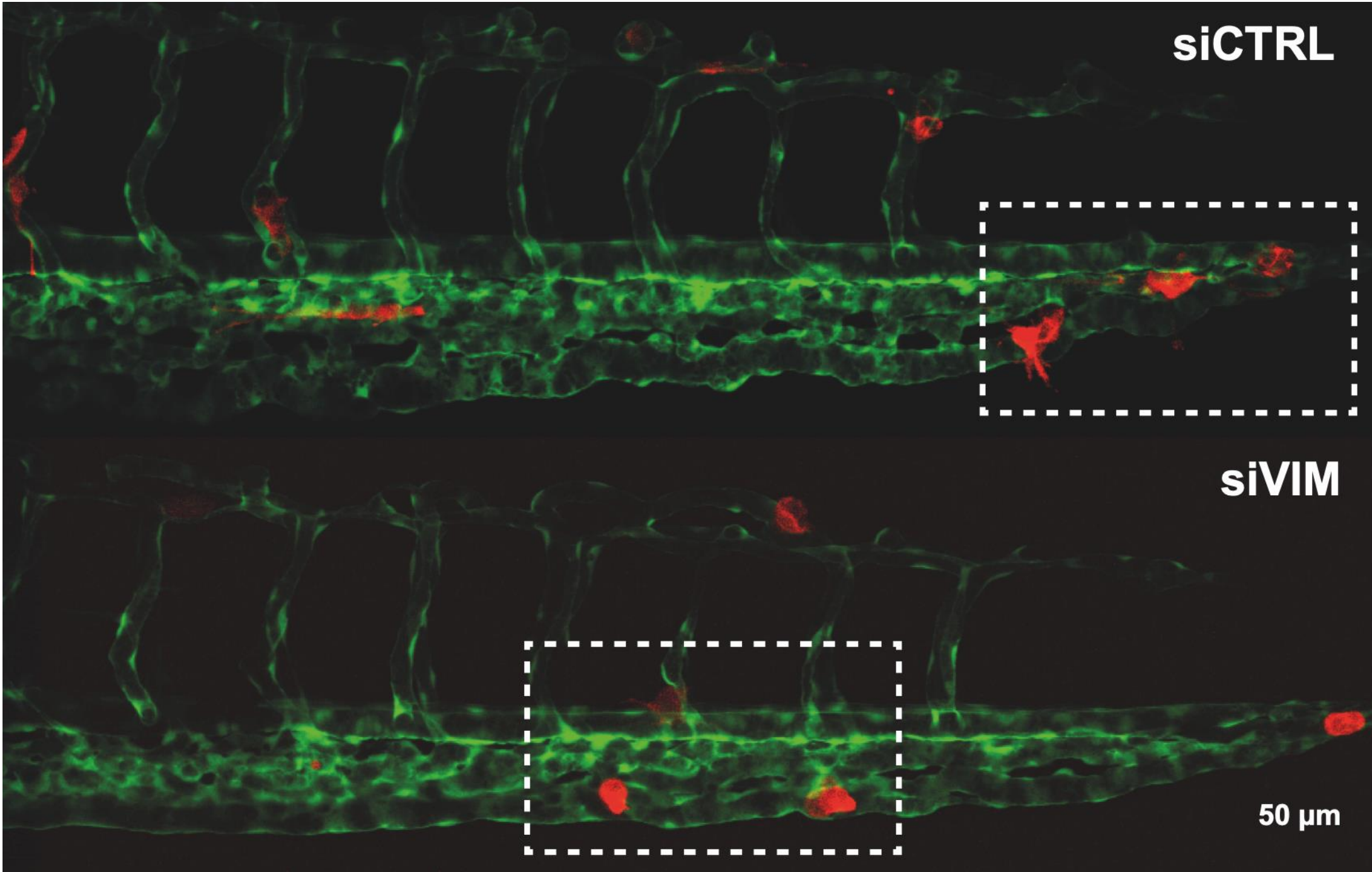
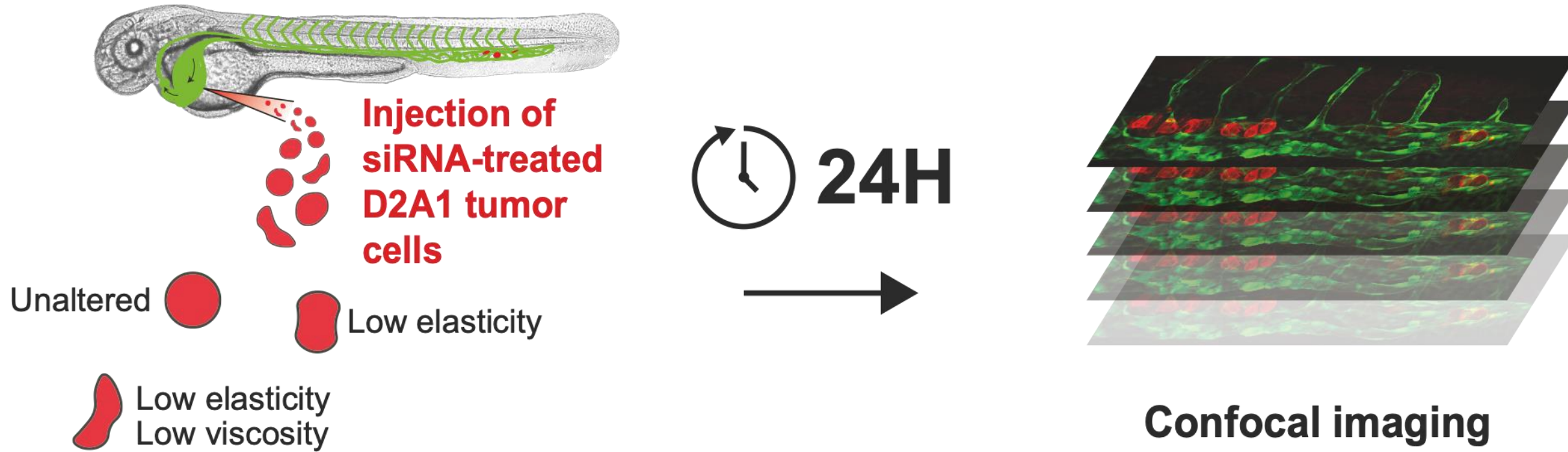
Live

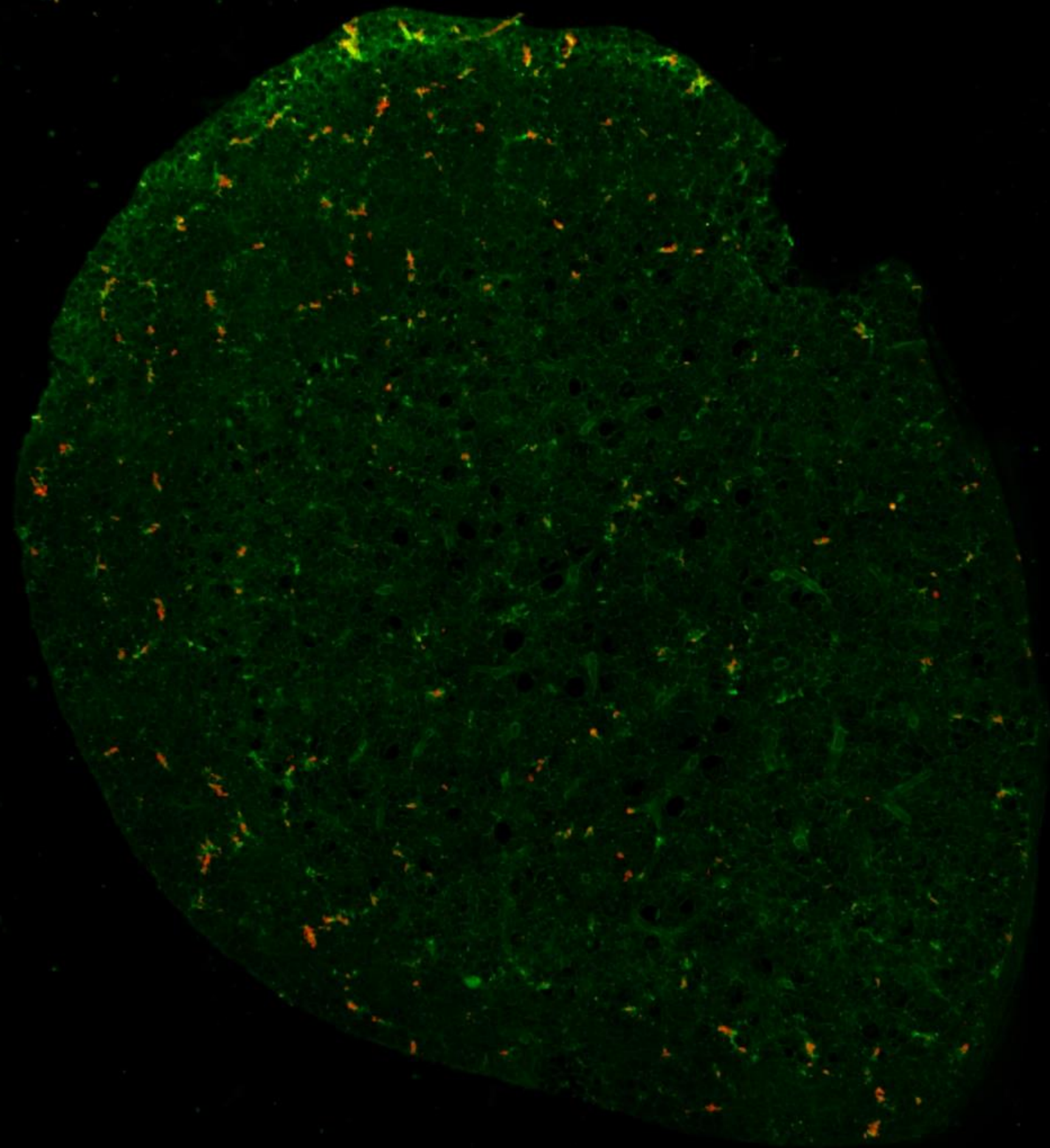


Live recording of early circulation and arrest events



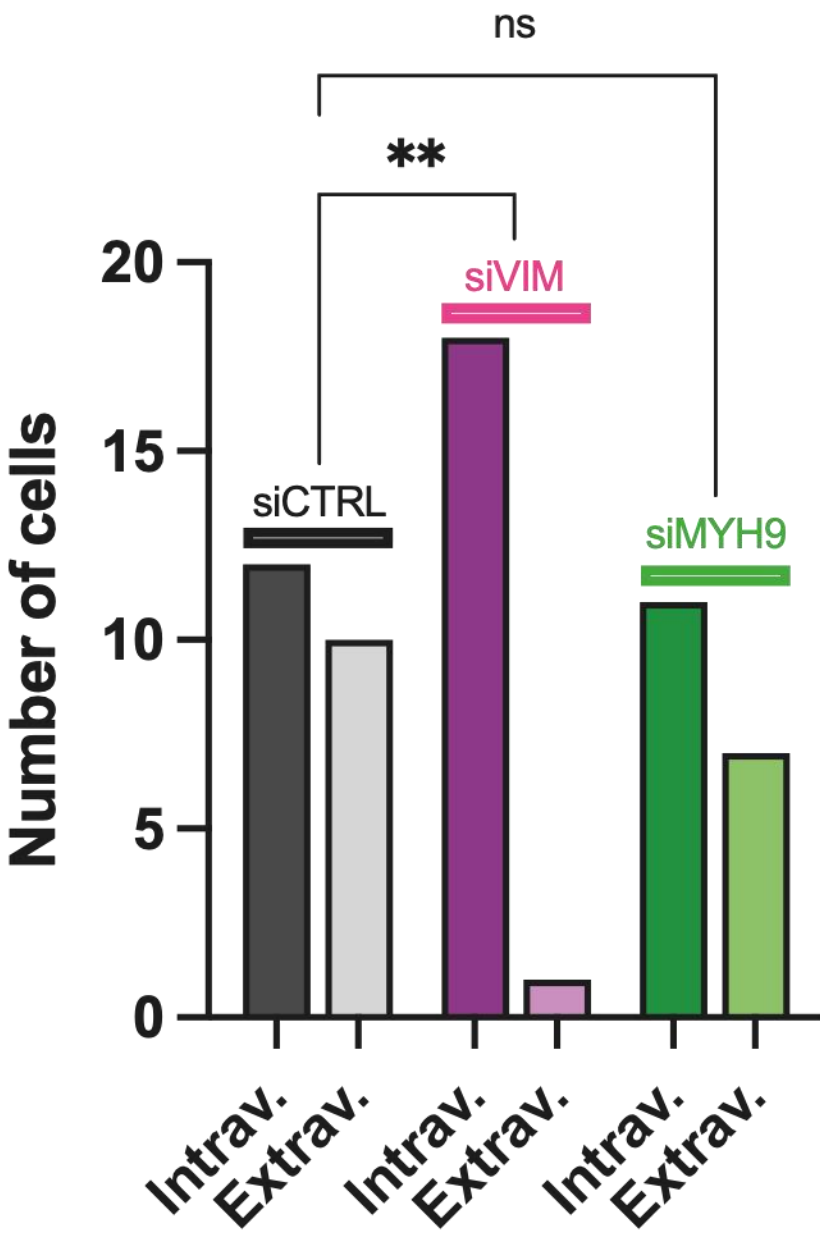
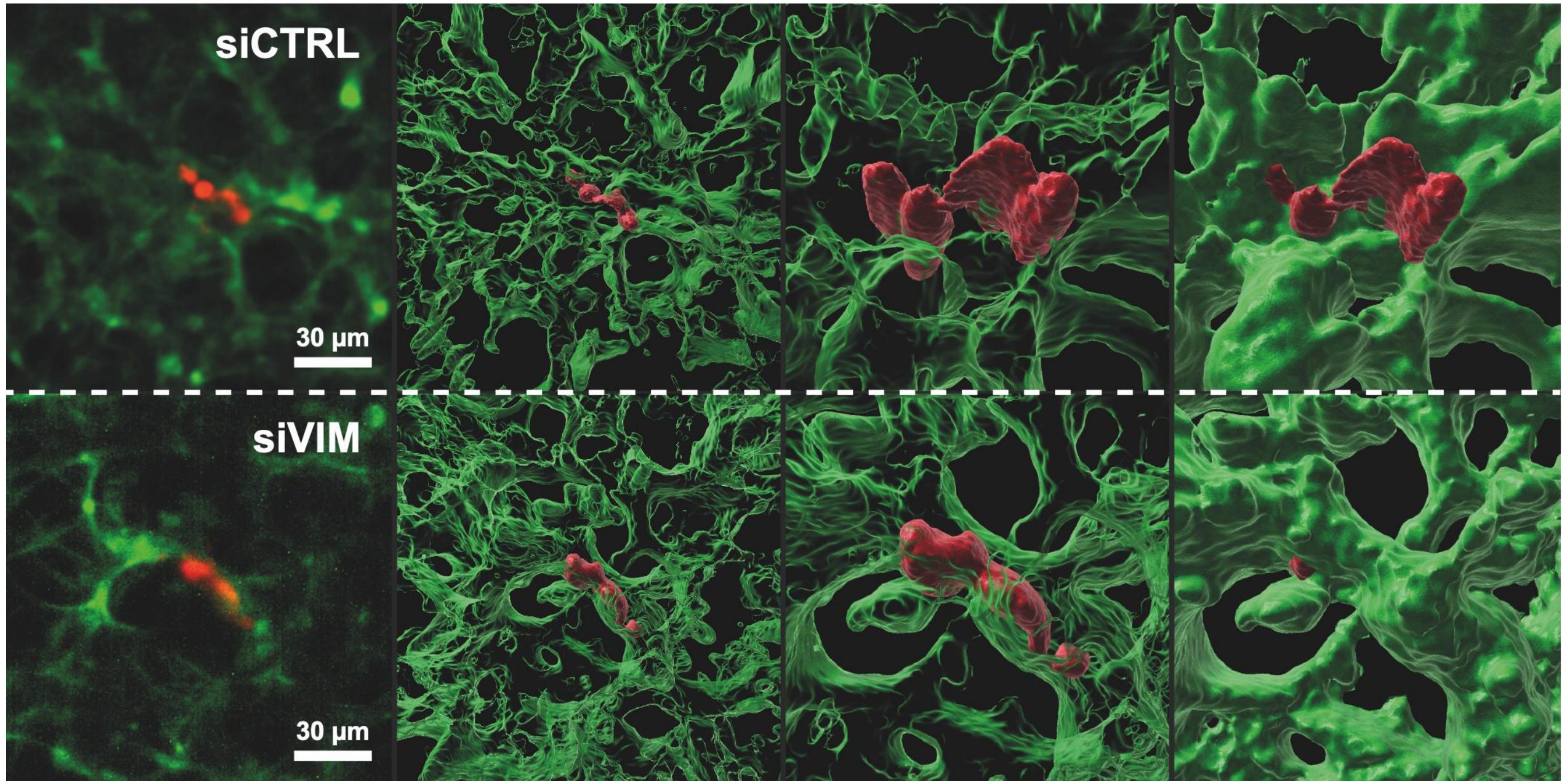
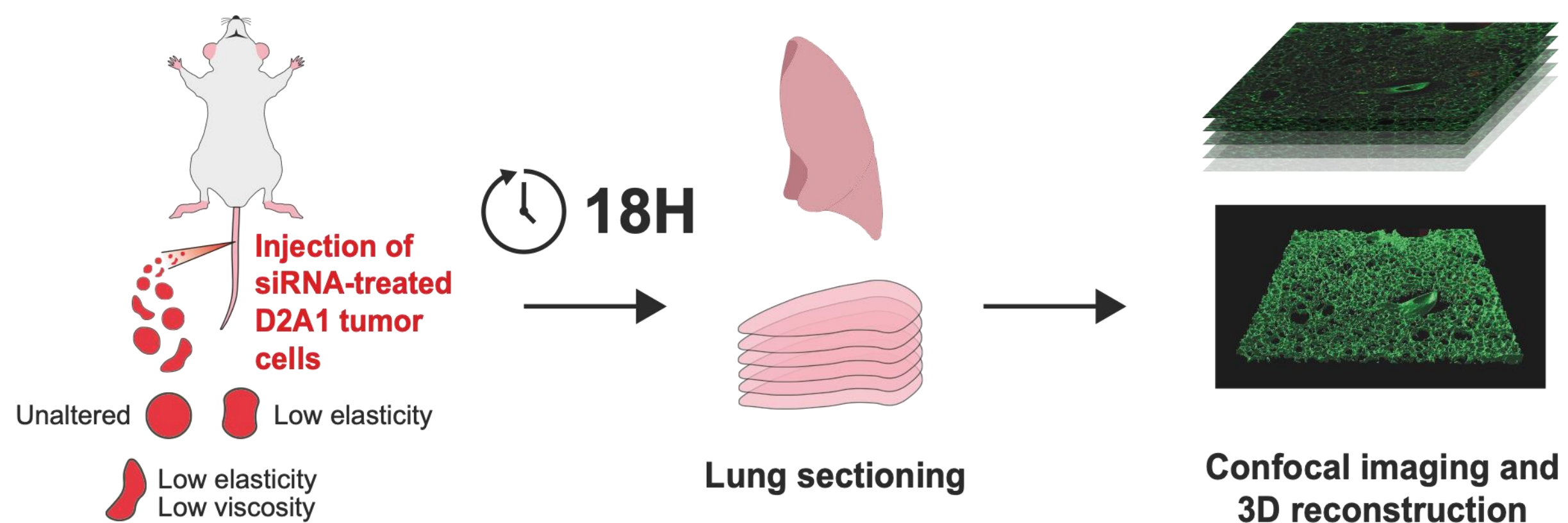
# La réduction de la viscosité réduit l'extravasation des cellules tumorales





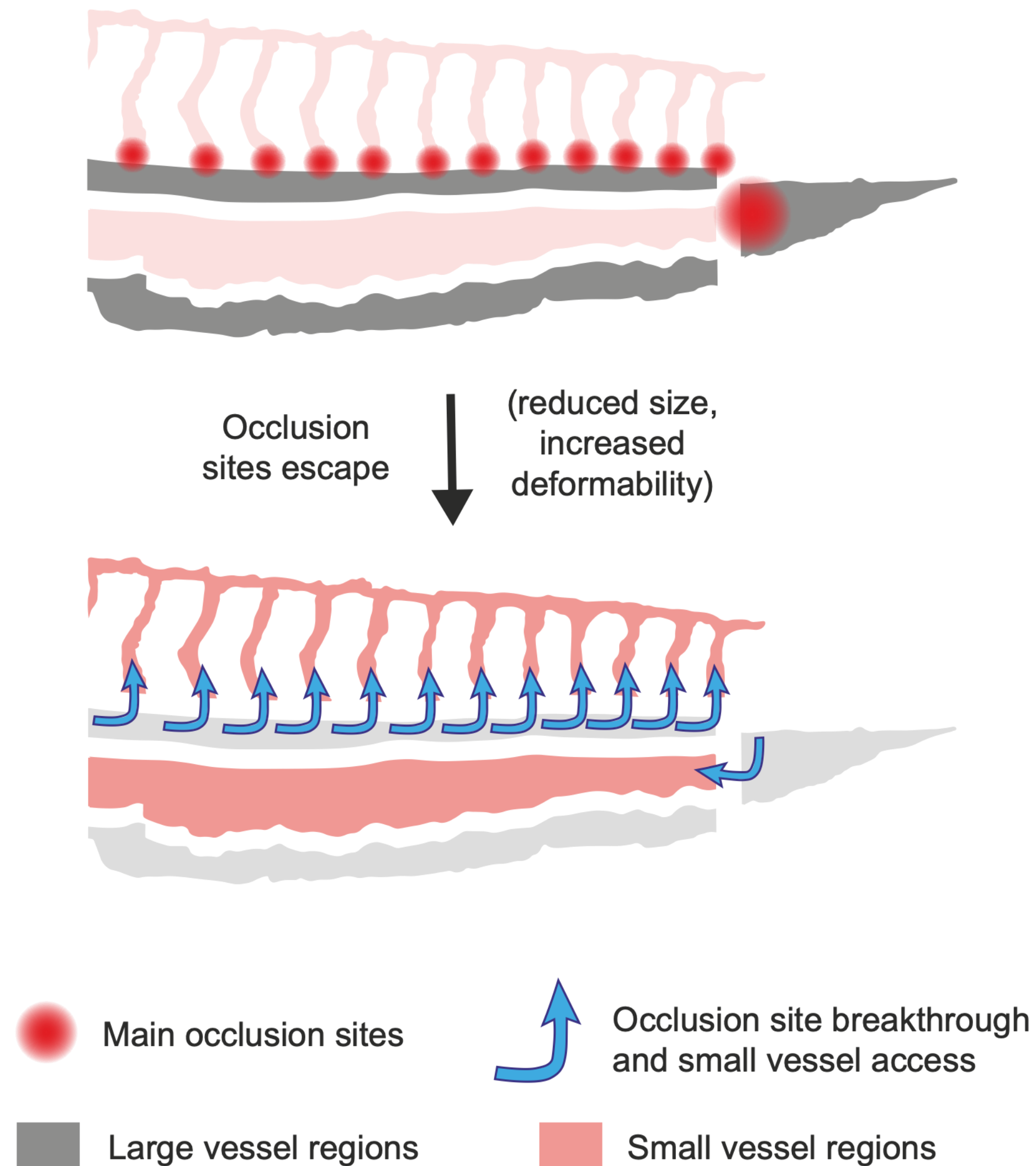
1000  $\mu\text{m}$

# La réduction de la viscosité réduit l'extravasation des cellules tumorales



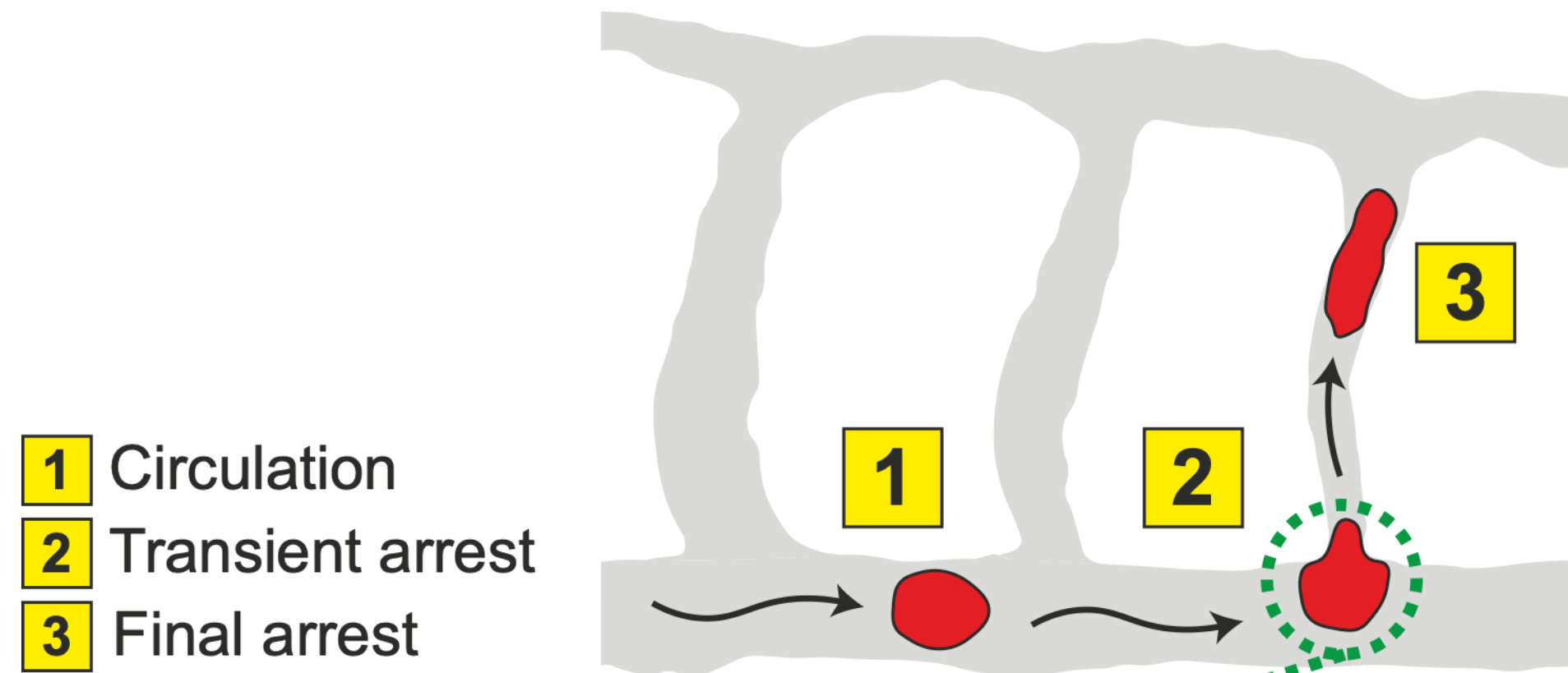


# Conclusions



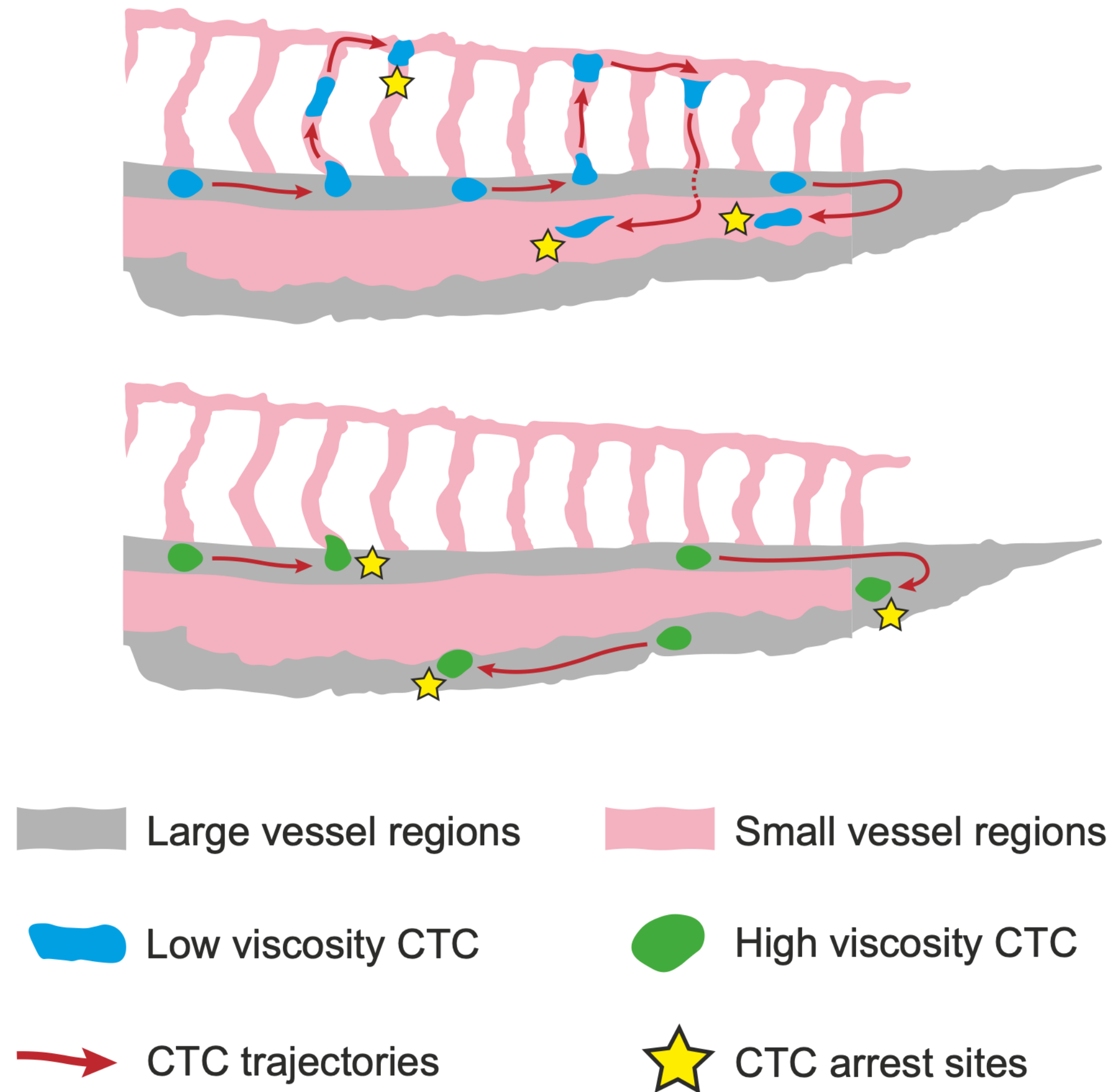
- L'occlusion mécanique joue un rôle important dans l'arrêt intravasculaire. Des propriétés de taille réduite ou de déformabilité accrue permettent d'y échapper / de retarder l'arrêt
- Les CTCs en appellent à leur propriété de viscosité pour se déformer progressivement et dépasser les sites d'occlusion
- Le niveau de viscosité des CTCs impacte fortement leurs itinéraires de circulation et leurs schémas d'arrêt
- Le déclenchement de l'extravasation par remodelage endothélial dépend du niveau de viscosité des cellules tumorales

# Conclusions



- L'occlusion mécanique joue un rôle important dans l'arrêt intravasculaire. Des propriétés de taille réduite ou de déformabilité accrue permettent d'y échapper / de retarder l'arrêt
- Les CTCs en appellent à leur propriété de viscosité pour se déformer progressivement et dépasser les sites d'occlusion
- Le niveau de viscosité des CTCs impacte fortement leurs itinéraires de circulation et leurs schémas d'arrêt
- Le déclenchement de l'extravasation par remodelage endothélial dépend du niveau de viscosité des cellules tumorales

# Conclusions



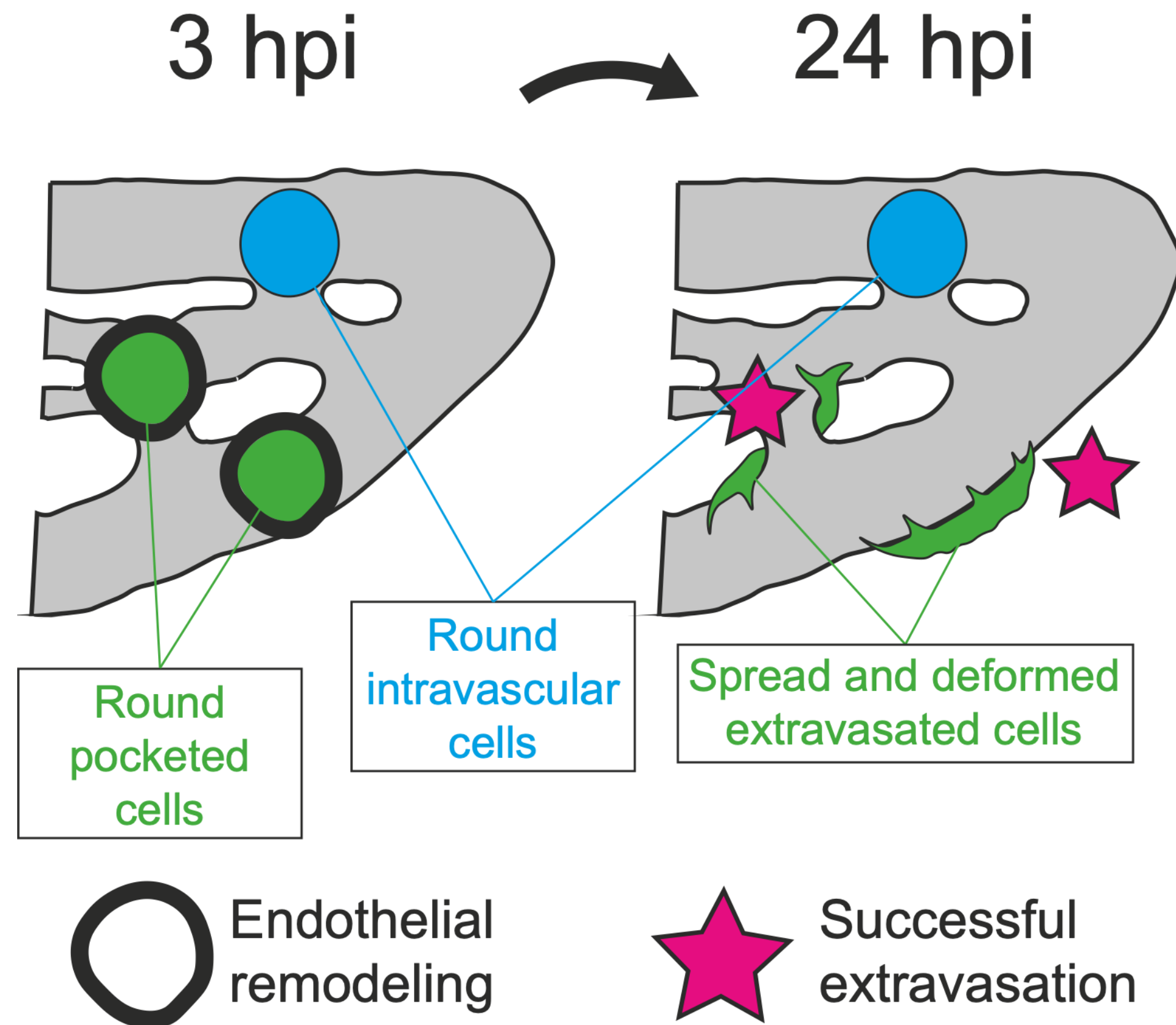
- L'occlusion mécanique joue un rôle important dans l'arrêt intravasculaire. Des propriétés de taille réduite ou de déformabilité accrue permettent d'y échapper / de retarder l'arrêt

- Les CTCs en appellent à leur propriété de viscosité pour se déformer progressivement et dépasser les sites d'occlusion

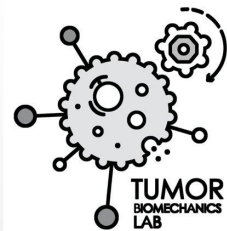
- **Le niveau de viscosité des CTCs impacte fortement leurs itinéraires de circulation et leurs schémas d'arrêt**

- L'occlusion mécanique joue un rôle important dans l'arrêt intravasculaire. Des propriétés de taille réduite ou de déformabilité accrue permettent d'y échapper / de retarder l'arrêt
- Le déclenchement de l'extravasation par remodelage endothélial dépend du niveau de viscosité des cellules tumorales

# Conclusions

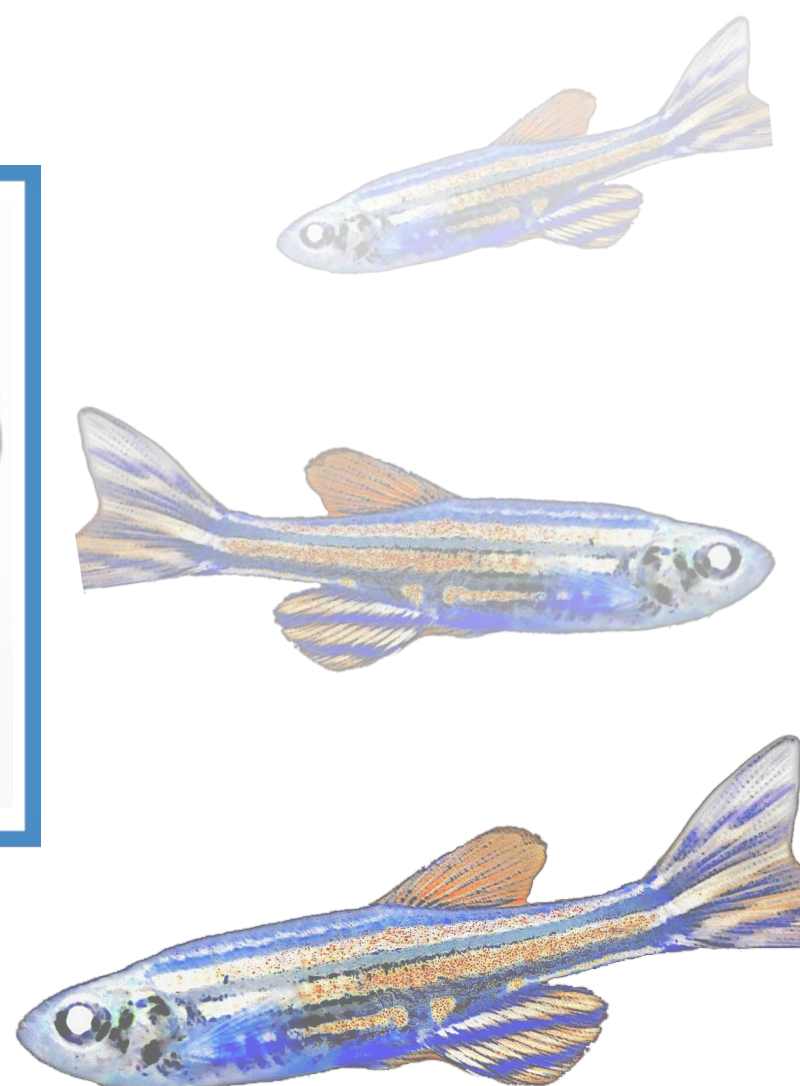


- L'occlusion mécanique joue un rôle important dans l'arrêt intravasculaire. Des propriétés de taille réduite ou de déformabilité accrue permettent d'y échapper / de retarder l'arrêt
- Les CTCs en appellent à leur propriété de viscosité pour se déformer progressivement et dépasser les sites d'occlusion
- Le niveau de viscosité des CTCs impacte fortement leurs itinéraires de circulation et leurs schémas d'arrêt
- **Le déclenchement de l'extravasation par remodelage endothélial dépend du niveau de viscosité des cellules tumorales**



**Goetzlab** [www.goetzlab.fr](http://www.goetzlab.fr)

@GoetzJacky @VGensbittel



Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg | CRBS  
Université de Strasbourg & Inserm



## Collaborators

Jochen Guck (MPI)  
Martin Kräter (MPI)  
Salvatore Girardo (MPI)  
Ruchi Goswami (MPI)

Klemens Uhlmann (CCM)  
Daniel Balzani (CCM)

## PIC-STRA (CRBS Imaging Platform)

