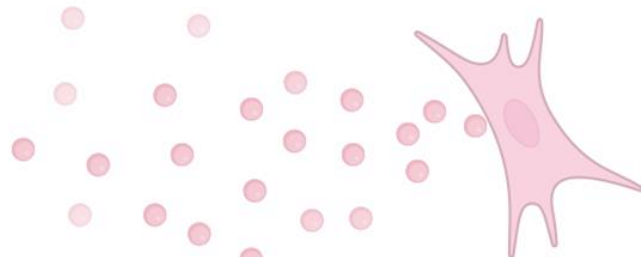


La plasticité des cellules cancéreuses prostatiques déficientes pour p53 est induite par un dialogue avec le microenvironnement tumoral



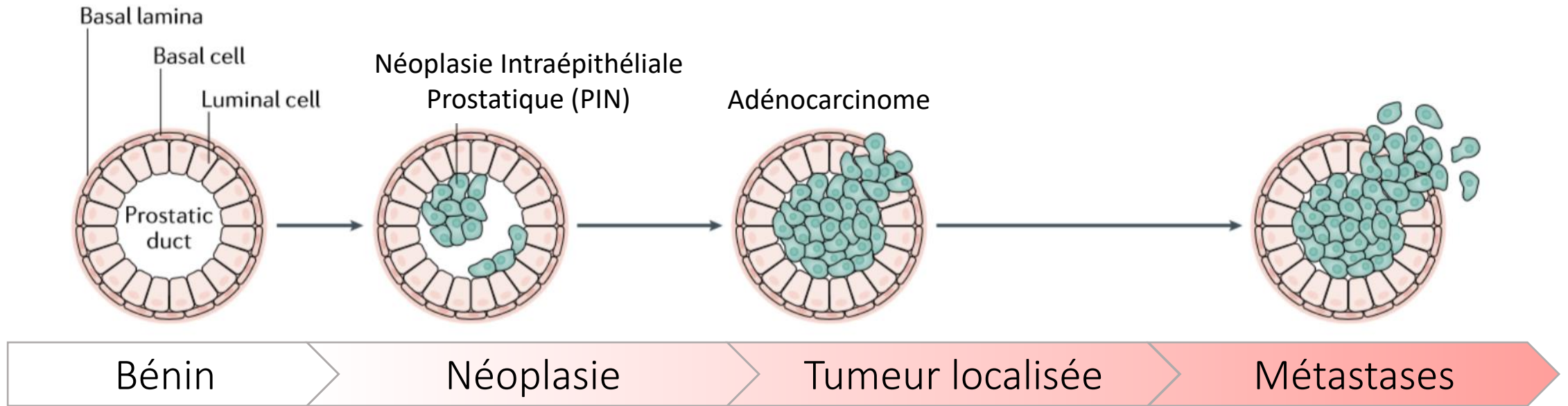
Darya Yanushko

Équipe Metzger

IGBMC



Cancer de la Prostate



Males

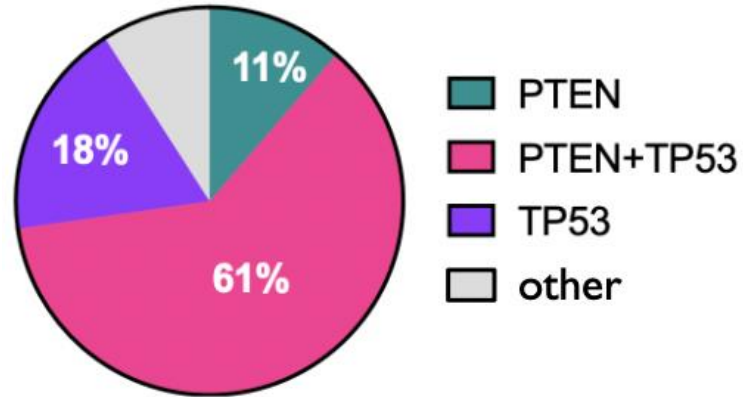


- Cancer viscéral le plus fréquent
- Deuxième cause de mort par cancer

Les stratégies thérapeutiques actuelles ne sont pas curatives et/ou sont à l'origine d'effets secondaires importants.

-> Mieux comprendre la pathogénèse pour développer des nouvelles stratégies.

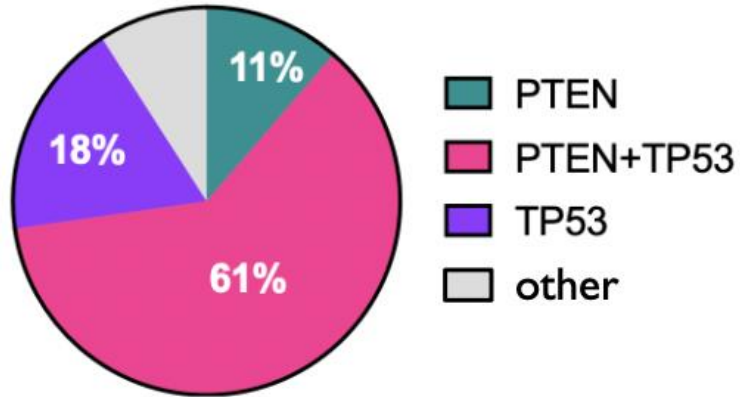
PTEN & TP53



PTEN et *TP53* sont les gènes suppresseurs de tumeurs les plus fréquemment mutés dans le cancer de la prostate.

Leur inactivation est associée à un haut potentiel métastatique et à la résistance aux traitements.

PTEN & TP53

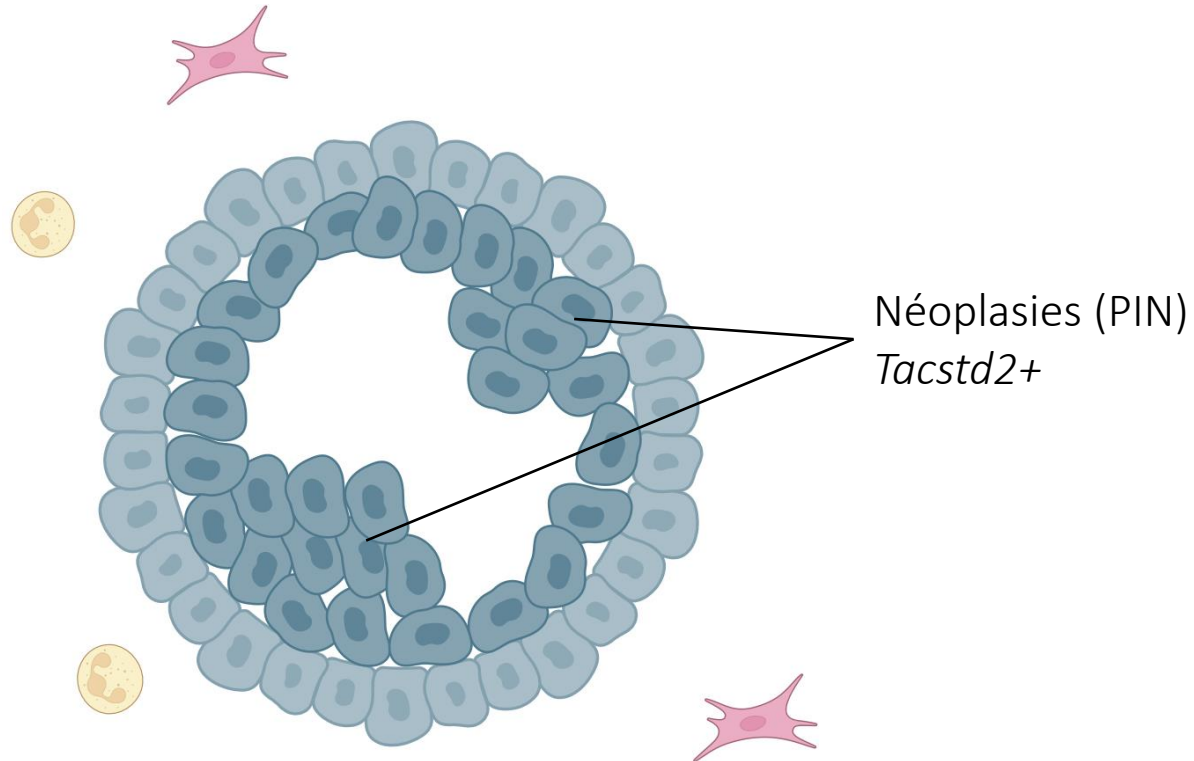


PTEN et *TP53* sont les gènes suppresseurs de tumeurs les plus fréquemment mutés dans le cancer de la prostate.

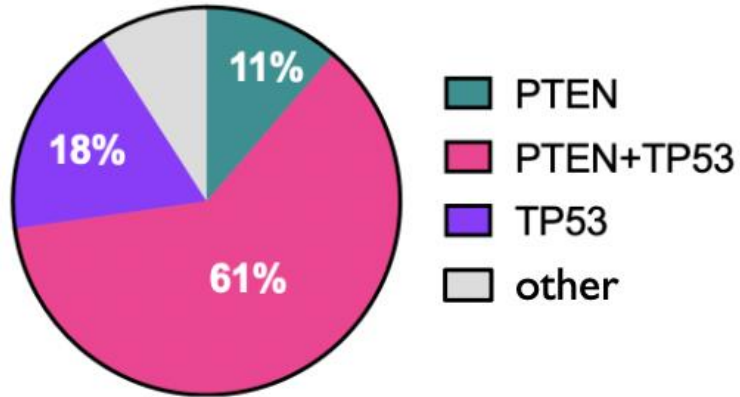
Leur inactivation est associée à un haut potentiel métastatique et à la résistance aux traitements.



Souris *Pten*^{(i)pe-/-} : inactivation de *Pten* à l'âge adulte dans les cellules épithéliales prostatiques



PTEN & TP53

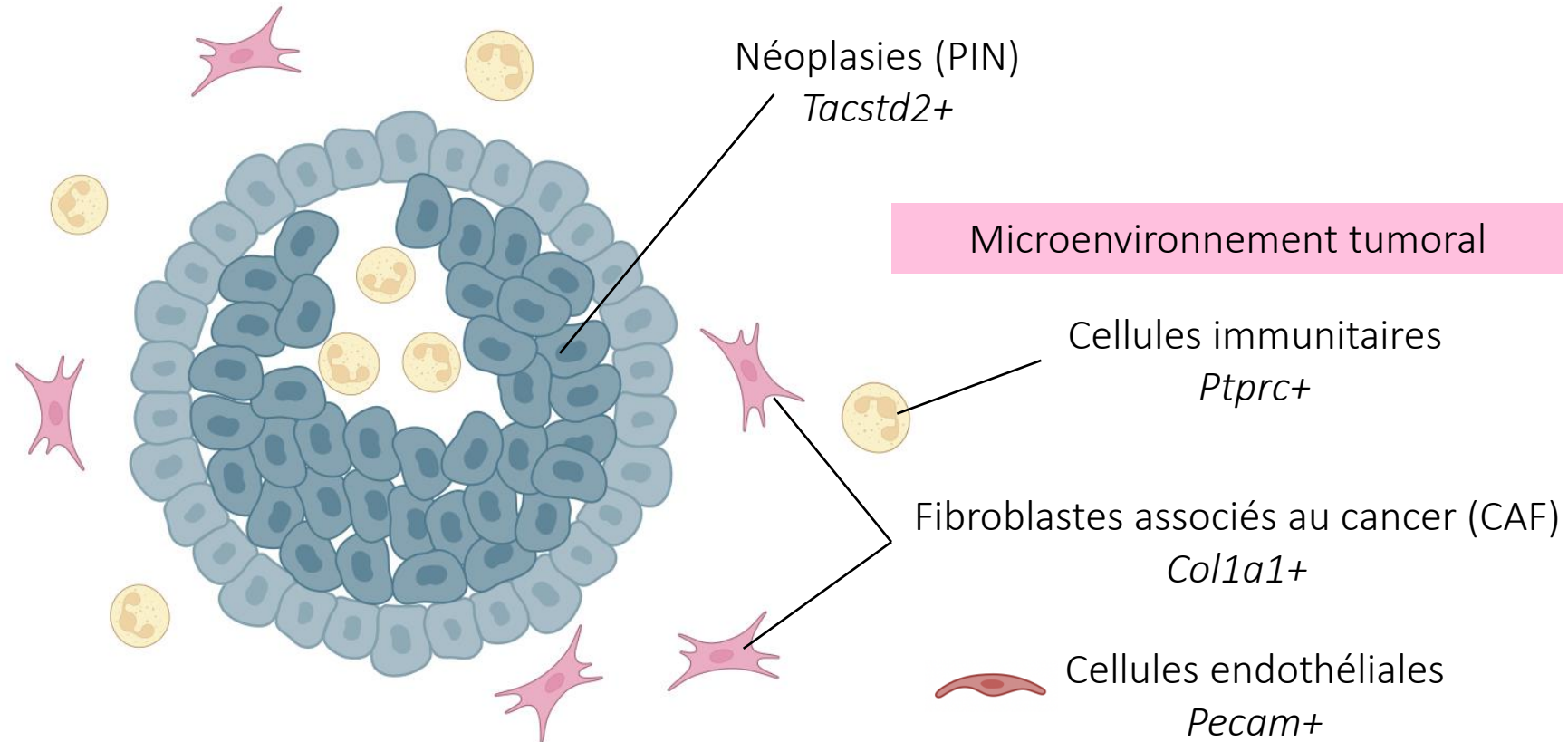


PTEN et *TP53* sont les gènes suppresseurs de tumeurs les plus fréquemment mutés dans le cancer de la prostate.

Leur inactivation est associée à un haut potentiel métastatique et à la résistance aux traitements.



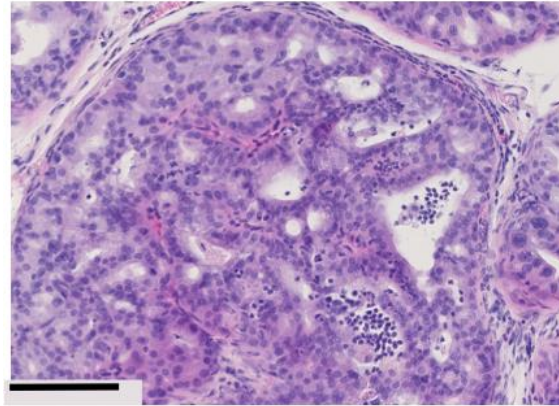
Souris *Pten*^{(i)pe^{-/-}} : inactivation de *Pten* à l'âge adulte dans les cellules épithéliales prostatiques



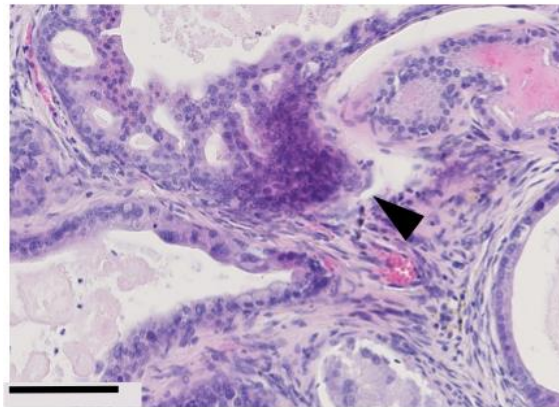
Evolution des tumeurs des souris $Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$



$Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$



Carcinome Cribriforme
Intraductal (ICC)



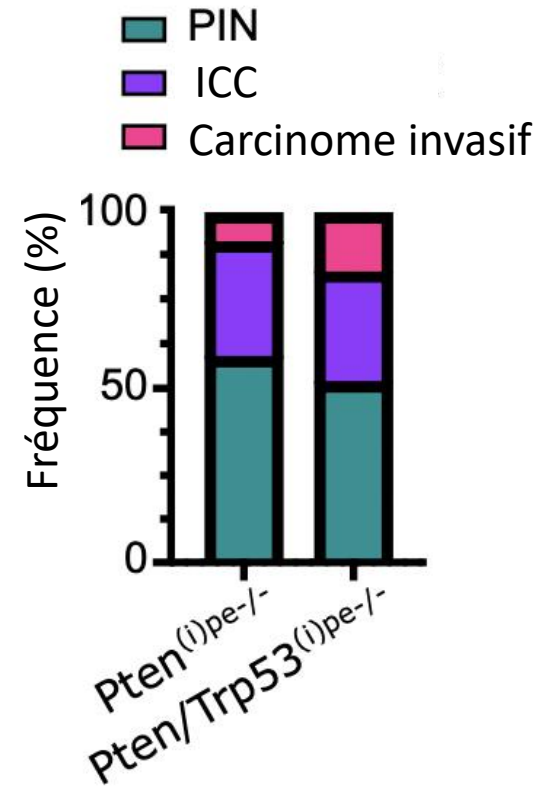
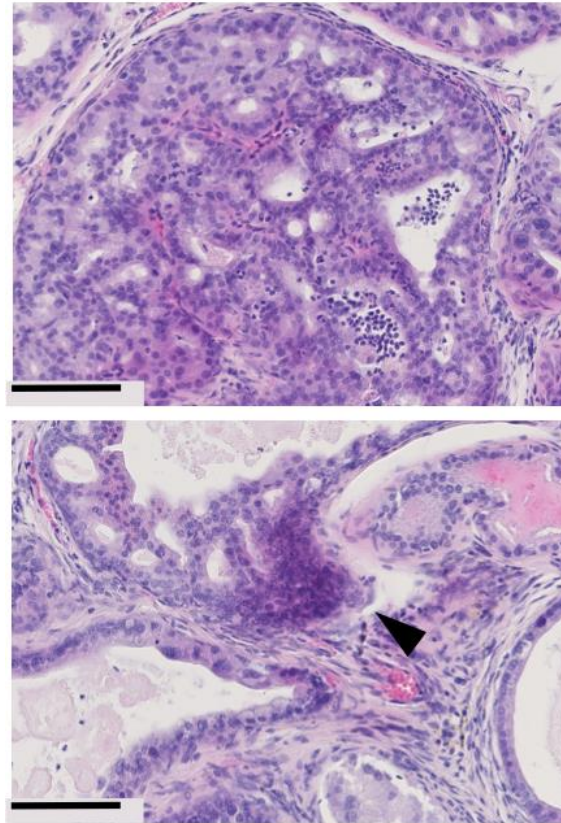
Carcinome invasif

Les souris $Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$ développent des adénocarcinomes cribriformes et invasifs. Chez les patients, ces tumeurs sont considérées de haut grade et du mauvais pronostique.

Evolution des tumeurs des souris $Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$



$Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$

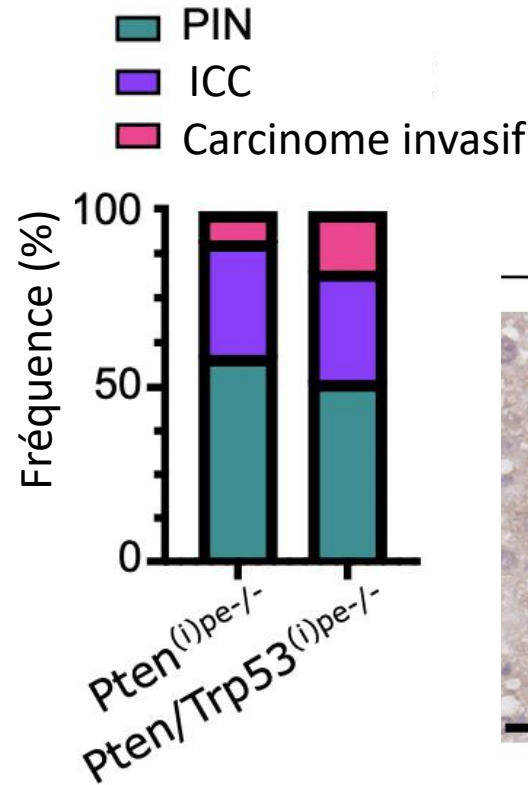
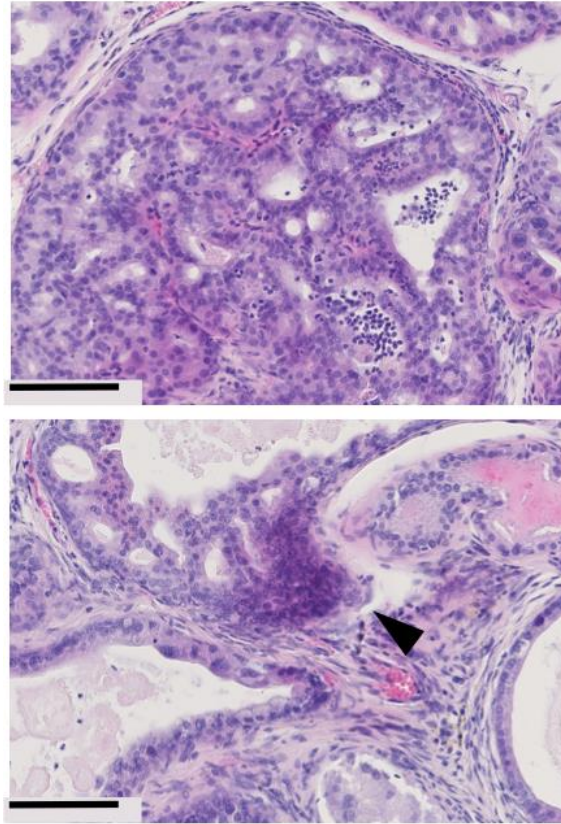


Les souris $Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$ développent des adénocarcinomes cribriformes et invasifs. Chez les patients, ces tumeurs sont considérées de haut grade et du mauvais pronostic.

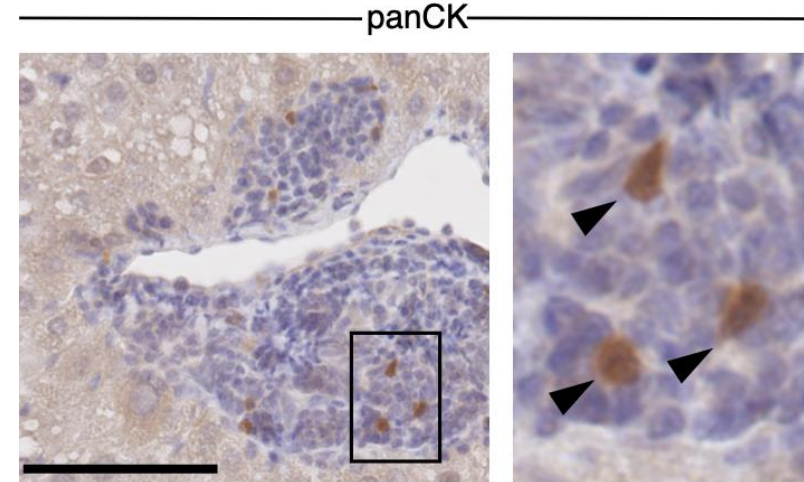
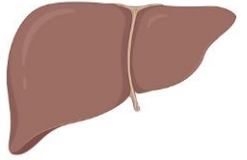
Evolution des tumeurs des souris $Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$



$Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$

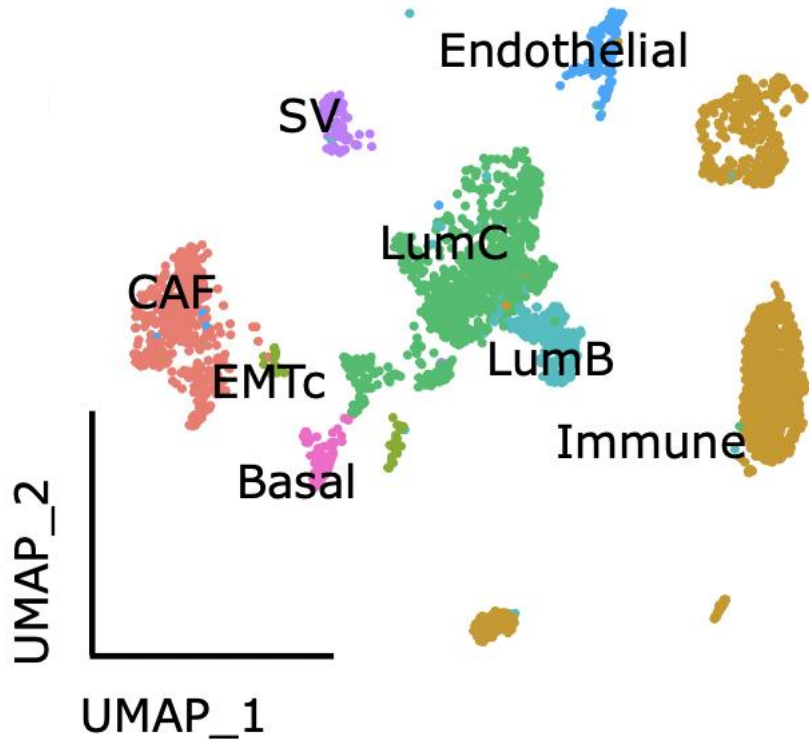


Micrométastases hépatiques



Les souris $Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$ développent des adénocarcinomes cribriformes et invasifs, ainsi que les métastases.

Analyse des populations cellulaires de prostates $Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$

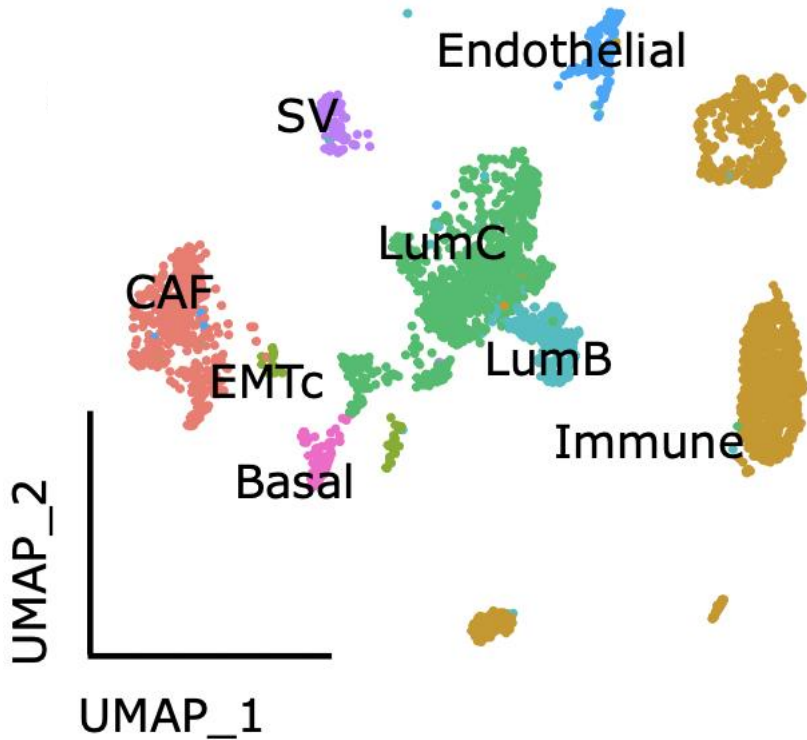


*EMT – transition épithélio-mésenchymateuse

Données issues de
single-cell RNA sequencing
et *single nuclei ATAC sequencing*

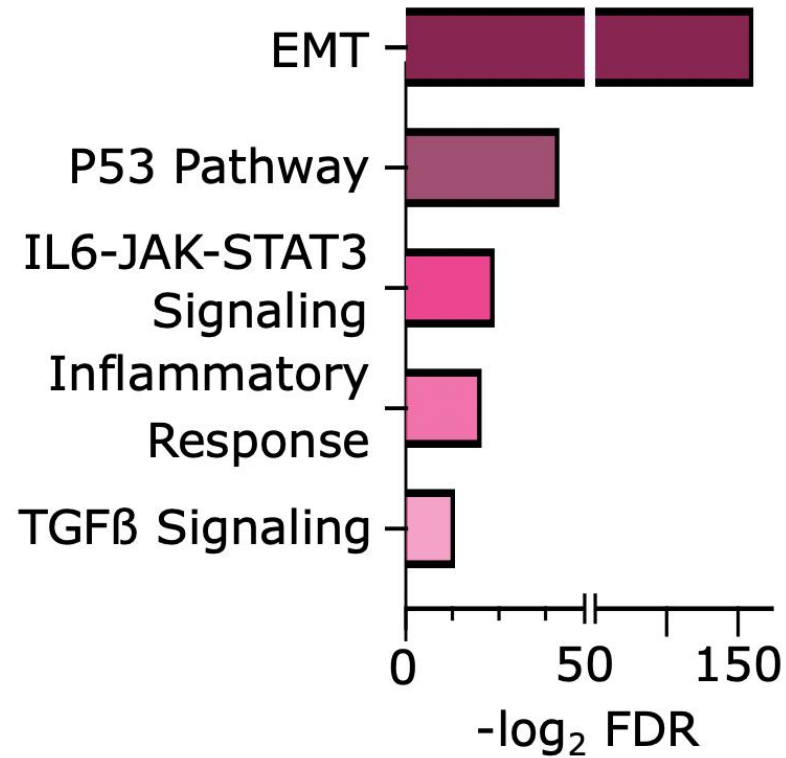
Une nouvelle population cellulaire, **EMTc**, identifiée par des analyses *single cell*.

Analyse des populations cellulaires de prostates $Pten/Trp53^{(i)pe-/-}$



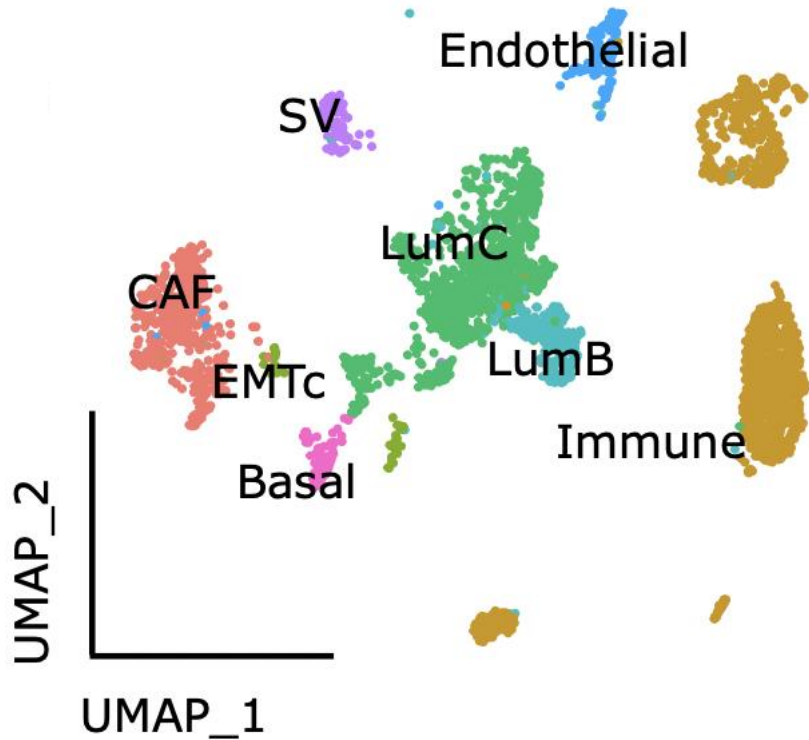
Données issues de
single-cell RNA sequencing
et *single nuclei ATAC sequencing*

*EMT – transition épithélio-mésenchymateuse



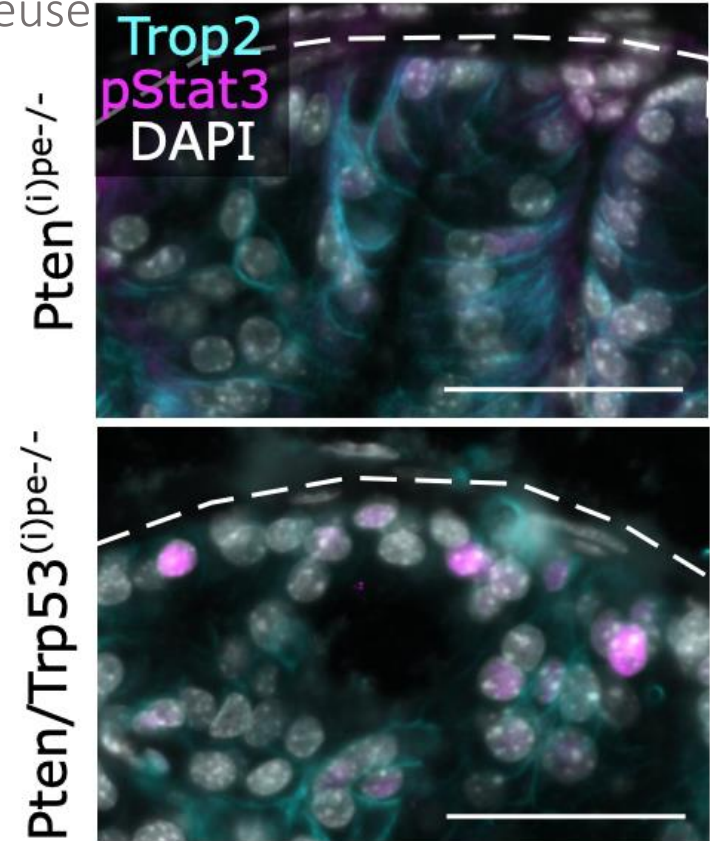
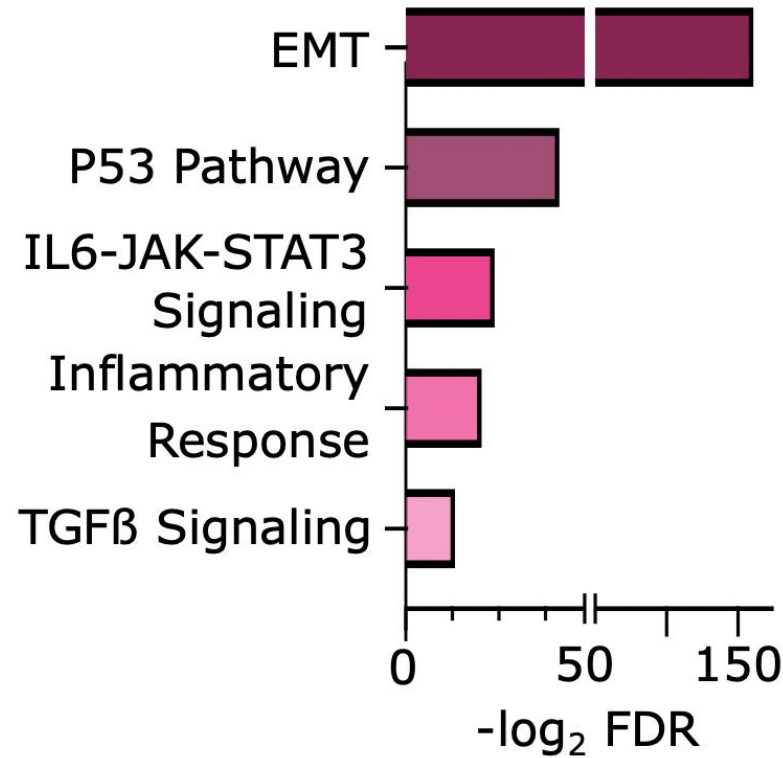
Une nouvelle population cellulaire, **EMTc**, identifiée par des analyses *single cell*, caractérisée par une activation des voies de signalisation **inflammatoires**.

Analyse des populations cellulaires de prostates $Pten/Trp53^{(i)pe/-}$



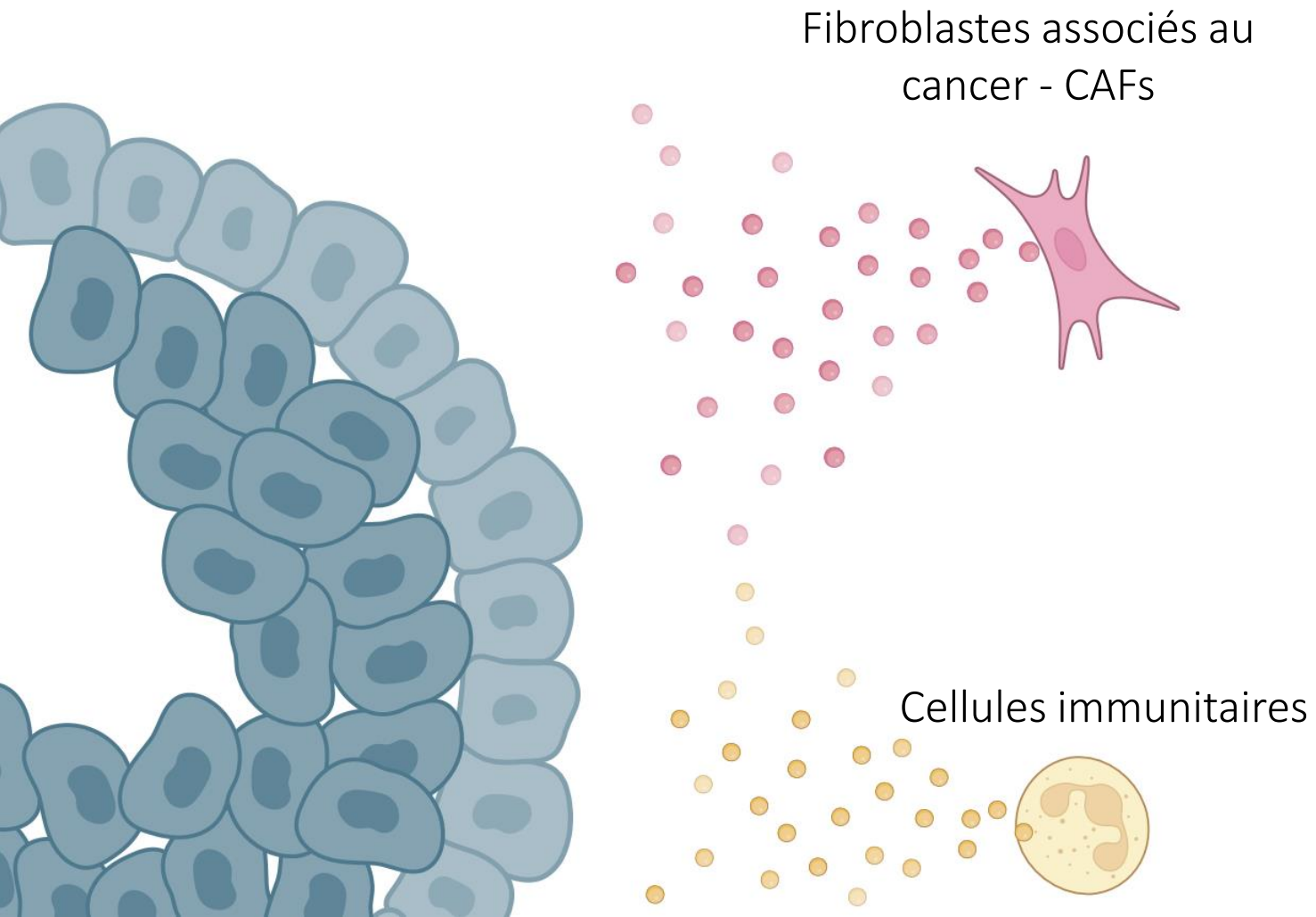
Données issues de
single-cell RNA sequencing
et *single nuclei ATAC sequencing*

*EMT – transition épithélio-mésenchymateuse

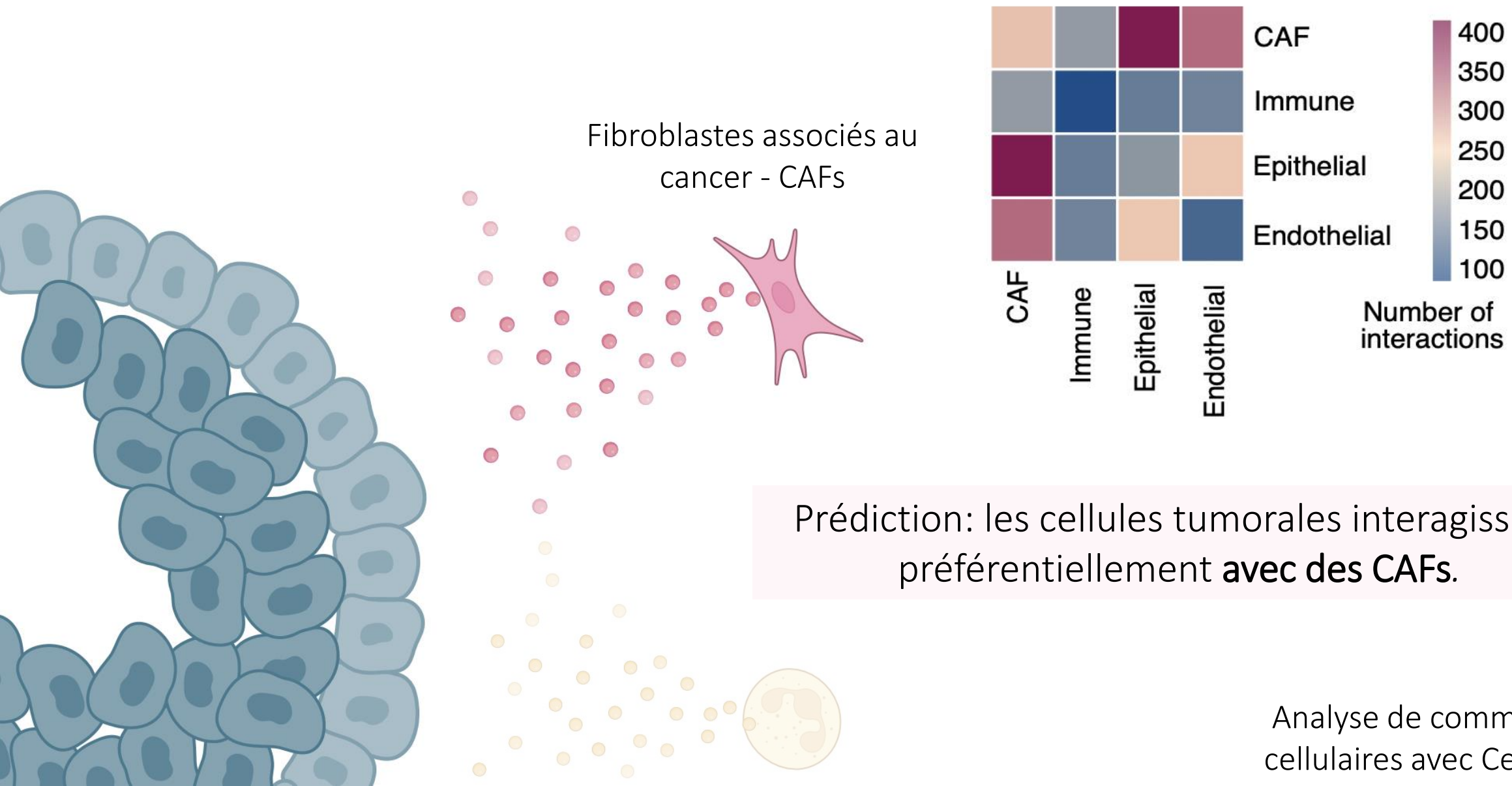


Les cellules EMTc, **positives pour pStat3**, sont localisées sur la périphérie des glandes, à proximité de **cellules stromales**.

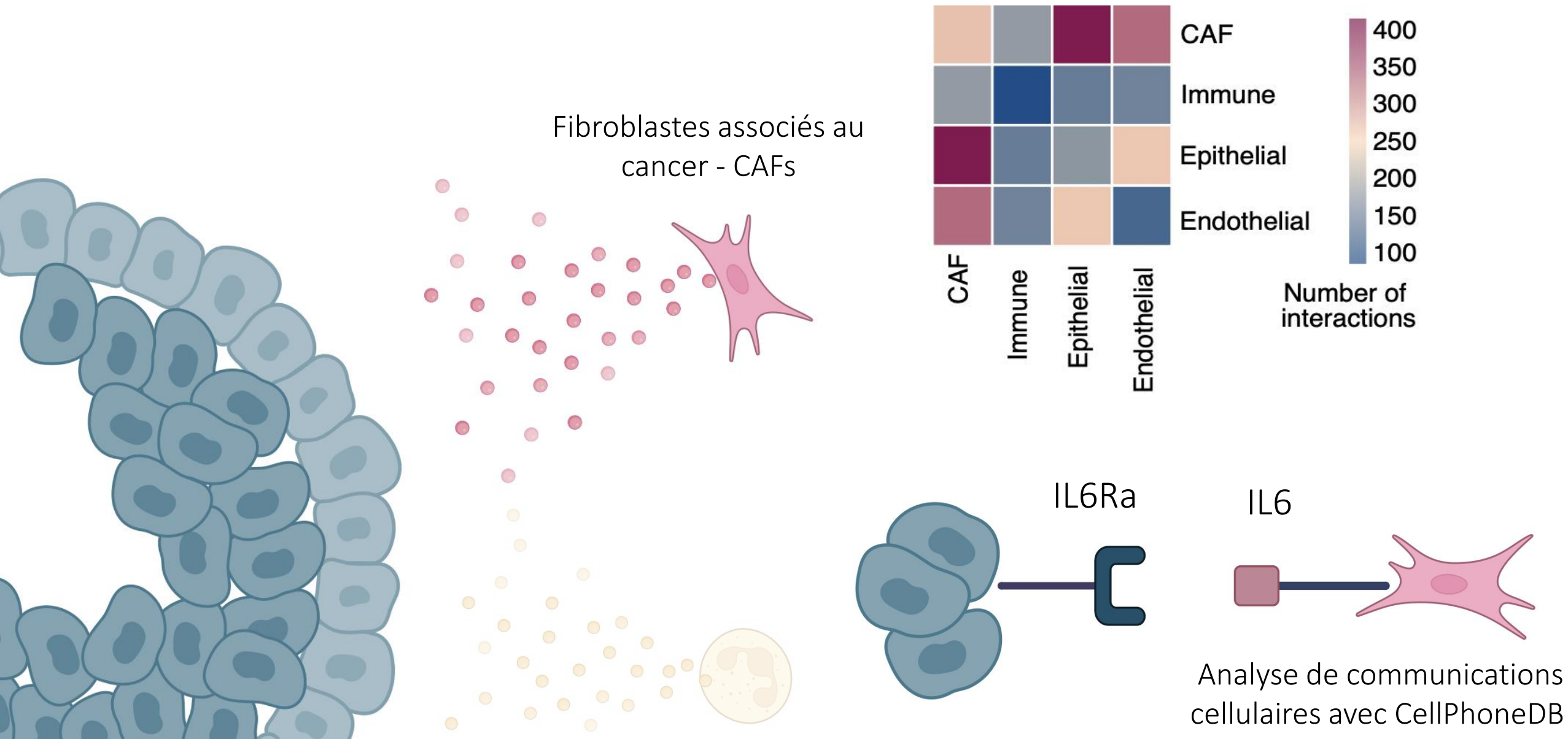
Quels signaux induisent pStat3 dans les cellules tumorales?



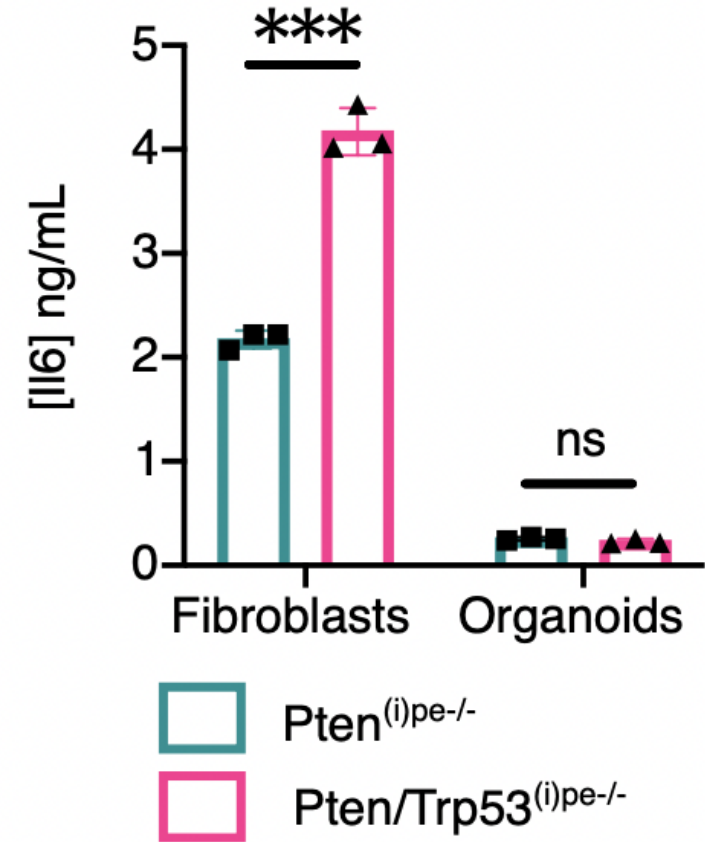
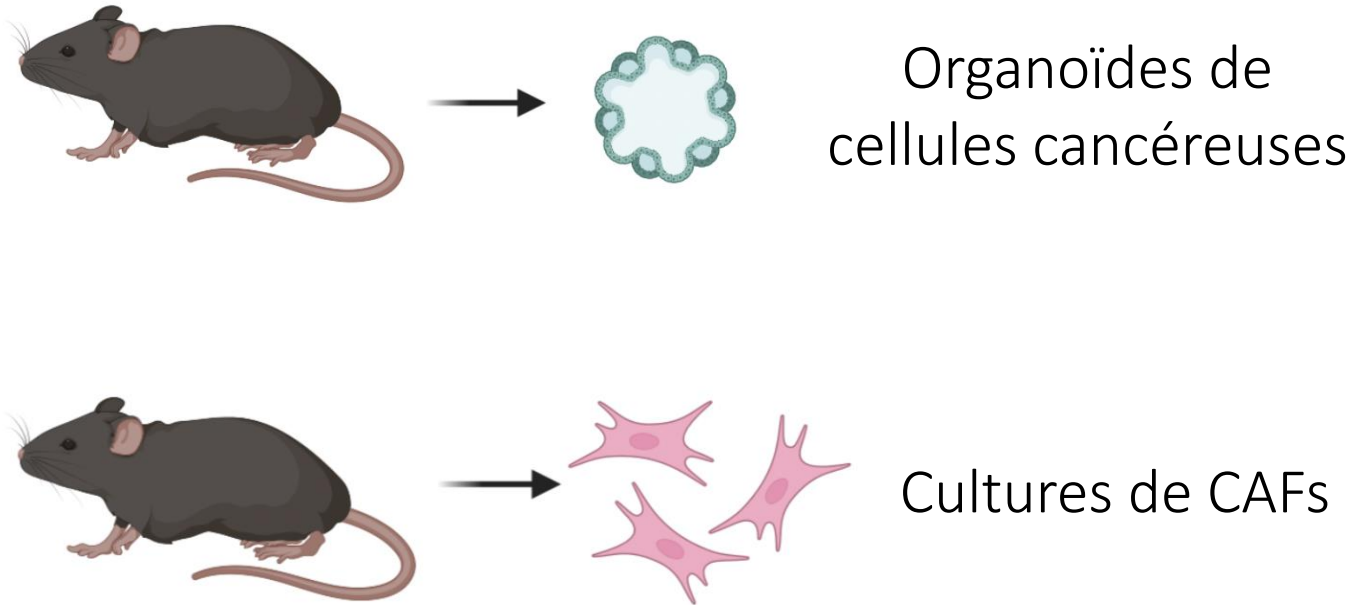
Quels signaux induisent pStat3 dans les cellules tumorales?



Quels signaux induisent pStat3 dans les cellules tumorales?

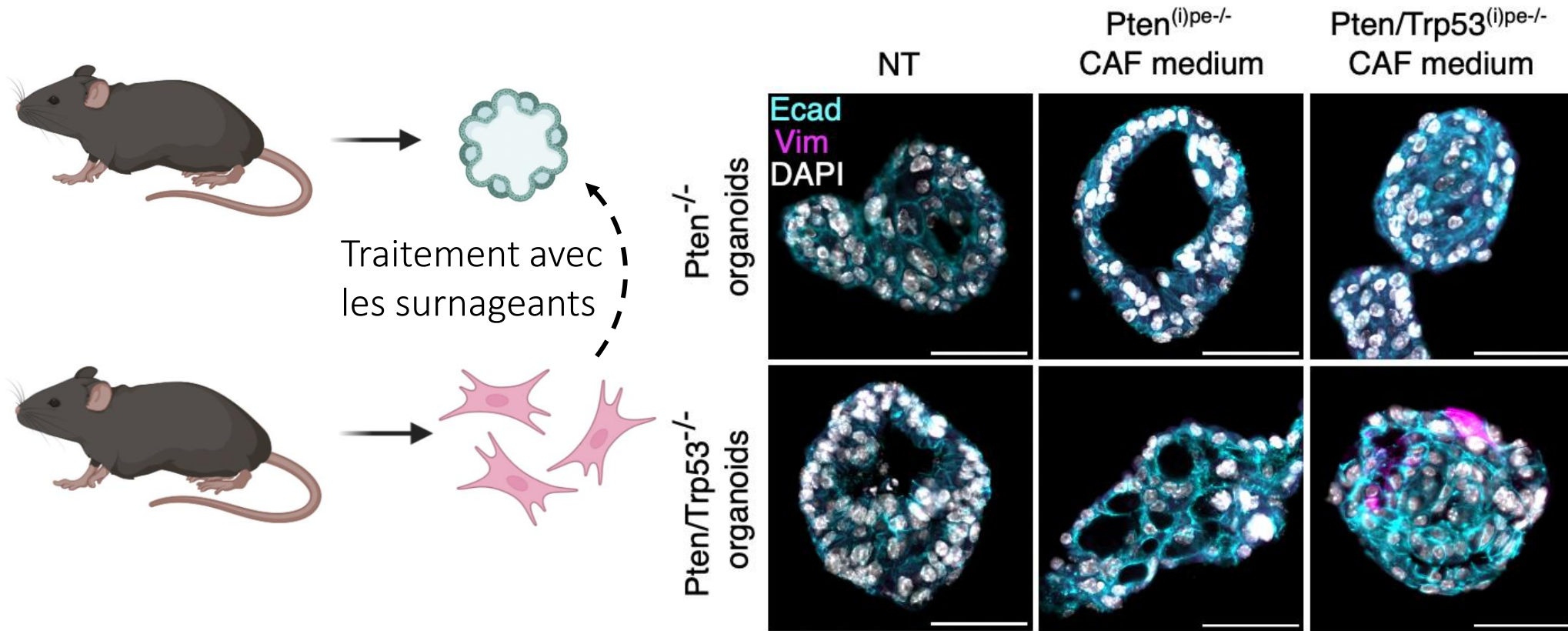


Communication entre les CAFs et les cellules cancéreuses



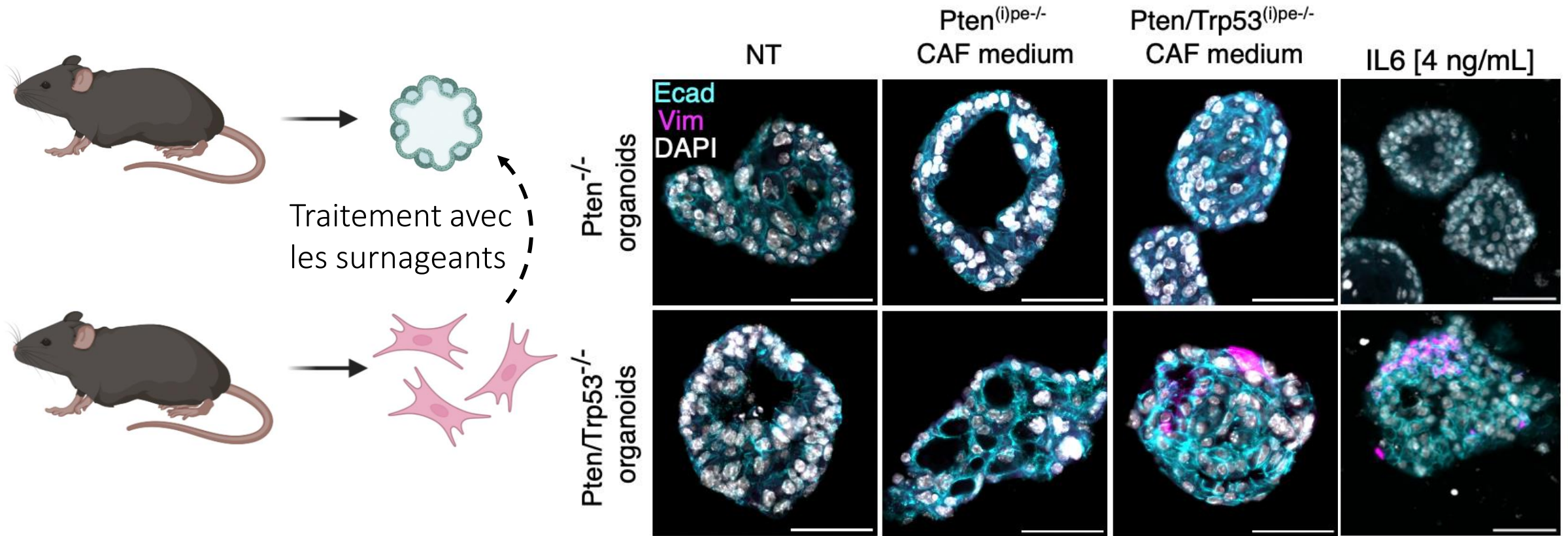
IL6 est principalement produit par les CAFs.

Communication entre les CAFs et les cellules cancéreuses



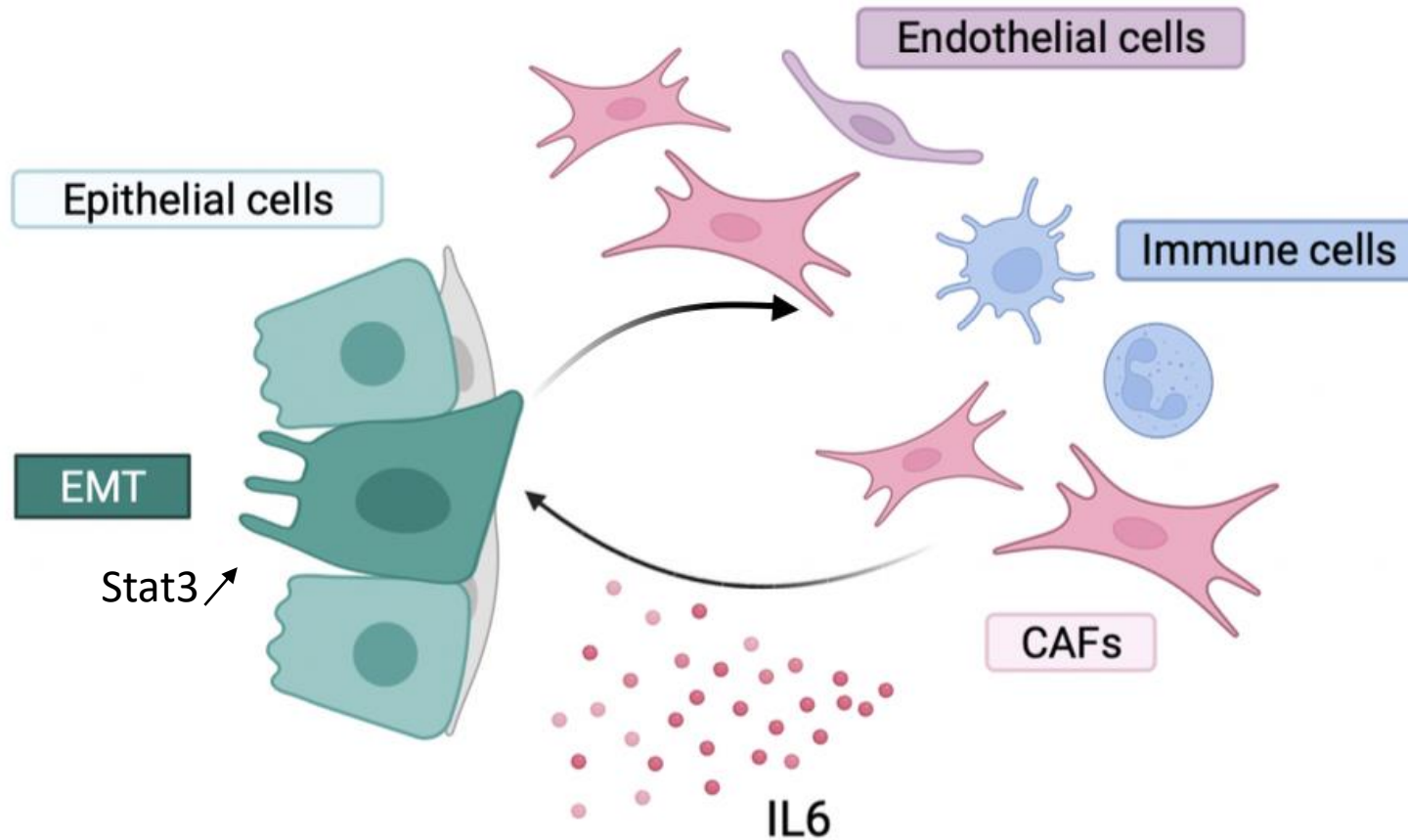
IL6 produit par les CAFs des prostates de souris Pten/Trp53^{(i)pe-/-} induit la plasticité dans les organoïdes Pten/Trp53^{-/-}.

Communication entre les CAFs et les cellules cancéreuses



IL6 produit par les CAFs des prostates de souris Pten/Trp53^{(i)pe-/-} induit la plasticité dans les organoïdes Pten/Trp53^{-/-}.

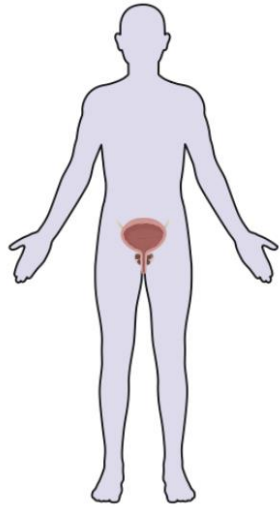
Communication entre les CAFs et les cellules cancéreuses



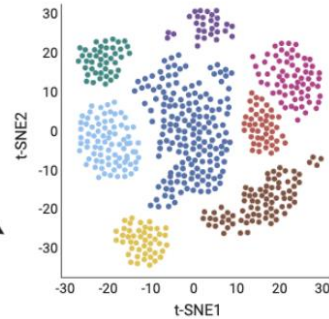
La perte de p53 dans les cellules épithéliales conduit à une plus forte production de IL6 par les CAFs.

IL6 produit par les CAFs active la voie de signalisation Jak/Stat3 et induit la plasticité de cellules cancéreuses.

Communication entre les CAF et les cellules cancéreuses



TCGA 

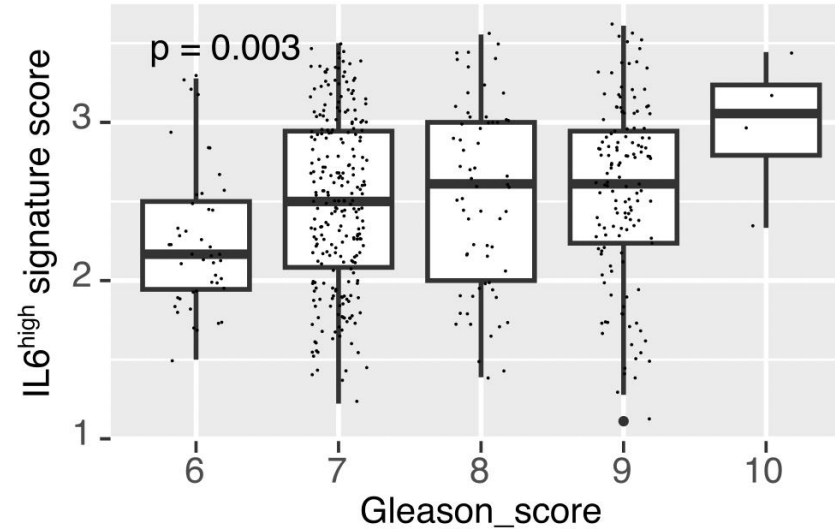
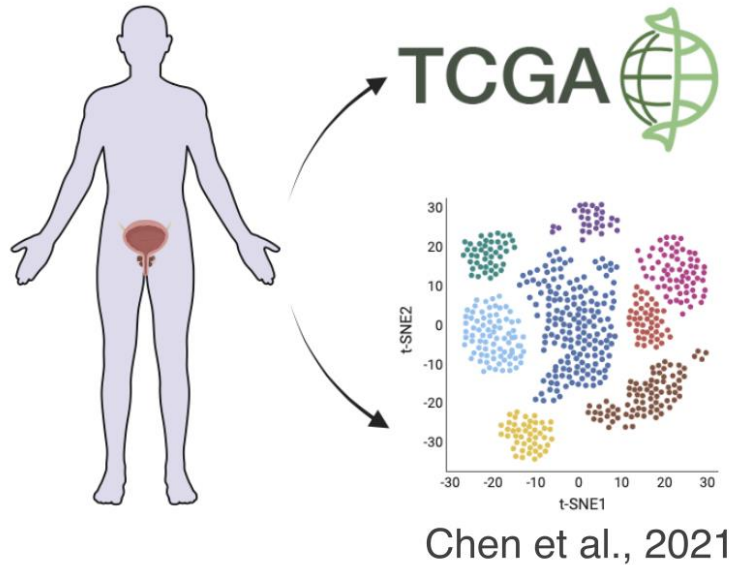


Chen et al., 2021

Base des données de transcriptome des tumeurs primaires.

Données de transcriptomes de cellules uniques des tumeurs primaires des patients avec ou sans métastases.

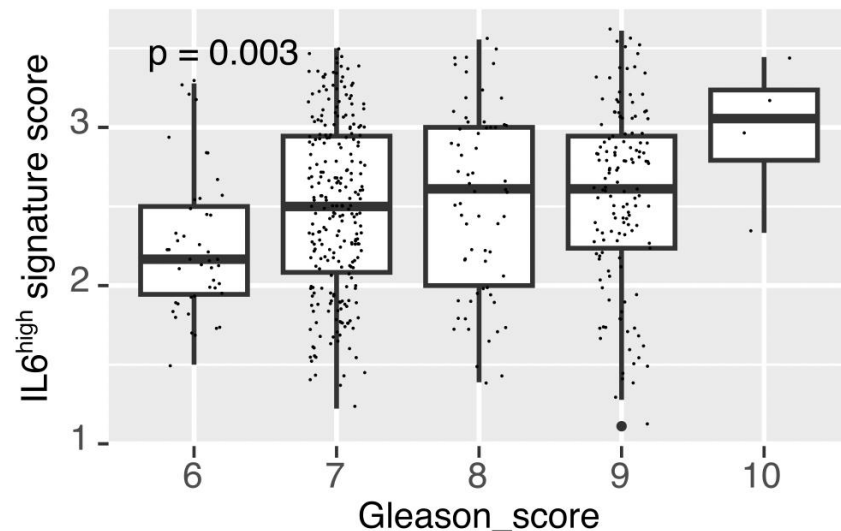
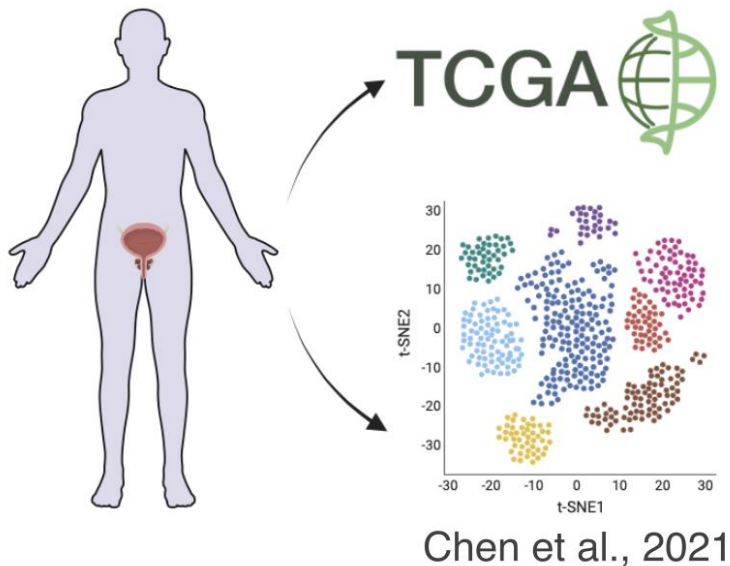
Communication entre les CAF et les cellules cancéreuses



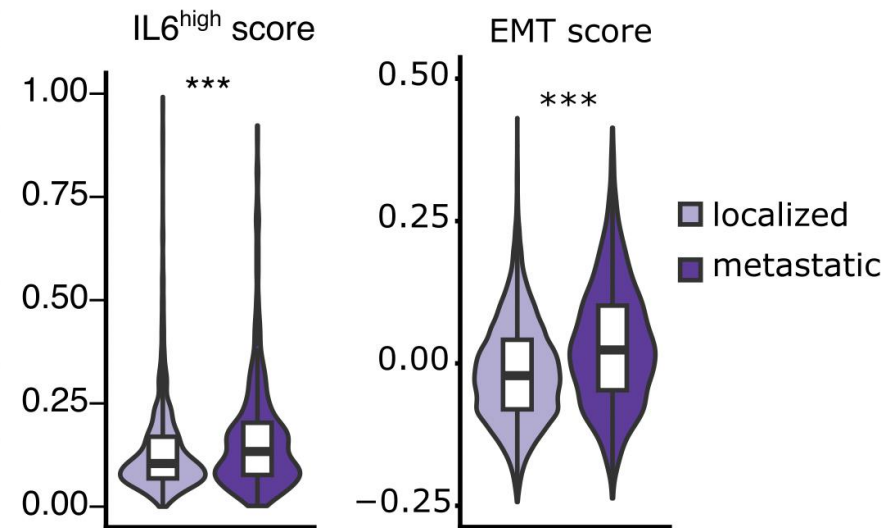
Sévérité histologique des tumeurs primaires.

Les signatures des CAFs identifiées dans les souris Pten/Trp53^{(i)pe-/-} sont associées avec **la sévérité de tumeurs chez les patients.**

Communication entre les CAF et les cellules cancéreuses



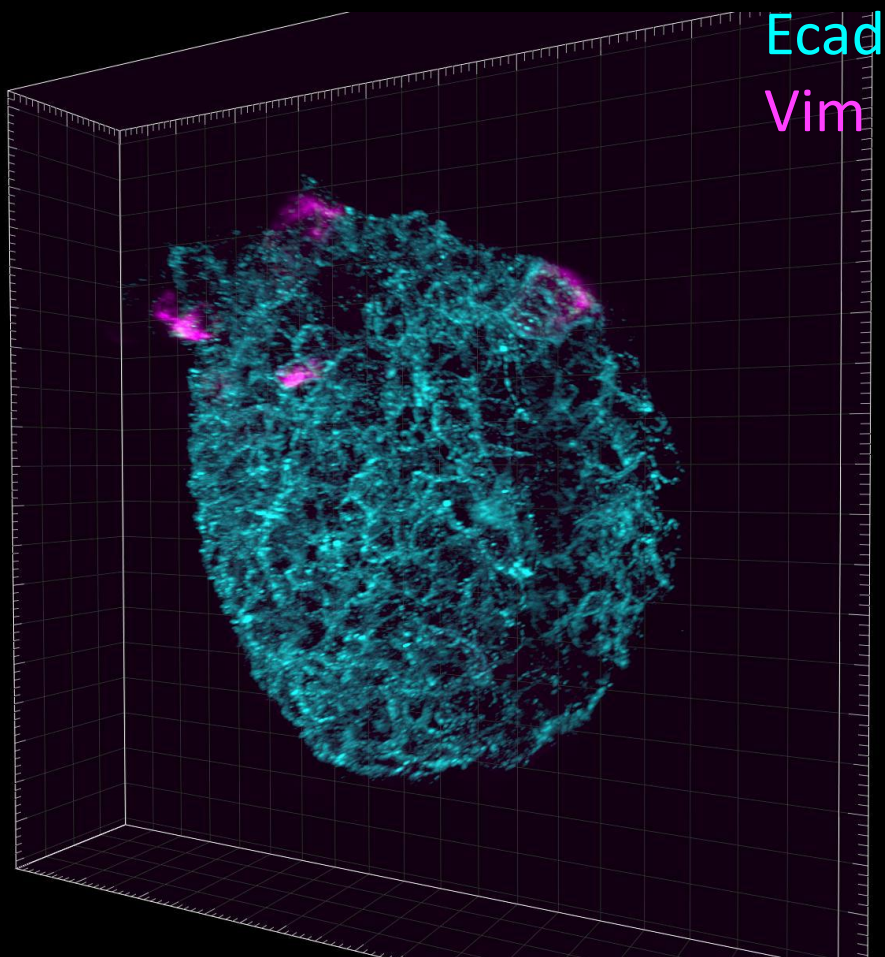
Sévérité histologique des tumeurs primaires.



Potentiel métastatique des tumeurs primaires.

Les signatures des cellules EMTc et des CAFs identifiées dans les souris Pten/Trp53^{(i)pe-/-} sont associées avec la **sévérité** et le **potentiel métastatique** des tumeurs chez les patients.

Remerciements



L'équipe

Daniel Metzger
Gilles Laverny
Kateryna Len
Regis Lutzing
Beatriz German-Falcon
Rana El Bizri

Genomeast

Celine Keime
Tao Ye
Christelle Thibault-Carpentier

Plateforme de cytométrie

Animalerie

Autres

Despoina Pervizou
Sandrine Henri
Clémentine Le Magnen

Plateforme d'imagerie

Plateforme d'histopathologie