

Philippe Chavrier
Chef d'équipe
philippe.chavrier@curie.fr
Tél : +33 1 56 24 63 59

La dissémination des cellules cancéreuses (processus connu sous le nom de métastases), constitue la principale cause de mortalité dans les cancers chez l'homme.

Il s'agit d'un processus complexe impliquant de nombreuses étapes. L'invasion des cellules tumorales à travers les différents tissus dépend de la capacité des cellules cancéreuses à franchir la membrane basale et à remodeler la matrice extracellulaire. Un des principaux mécanismes d'invasion nécessite que les cellules tumorales clivent de façon protéolytique les composants de la matrice extracellulaire au niveau des invadopodes. Ces structures spécialisées des cellules invasives correspondent à des régions de réorganisation du cytosquelette d'actine et d'accumulation de MT1-MMP, une métalloprotéase (MMP) essentielle à l'invasion et à la dégradation de la matrice. Nous pensons que les voies de transport intracellulaire, les mécanismes d'assemblage du cytosquelette, les fonctions adhésives et protéolytiques convergent au niveau des invadopodes afin de doter les cellules tumorales d'importantes capacités migratoires et invasives à l'origine du processus métastatique. Cependant, les connaissances actuelles sur la formation et la fonction des invadopodes restent très limitées.

Nos principaux objectifs sont d'identifier et de caractériser les mécanismes moléculaires et cellulaires généraux conduisant à la formation des invadopodia et à la localisation des MMP au niveau de ces structures. Nous développons également des approches d'imagerie cellulaire pour suivre les invadopodes en action.

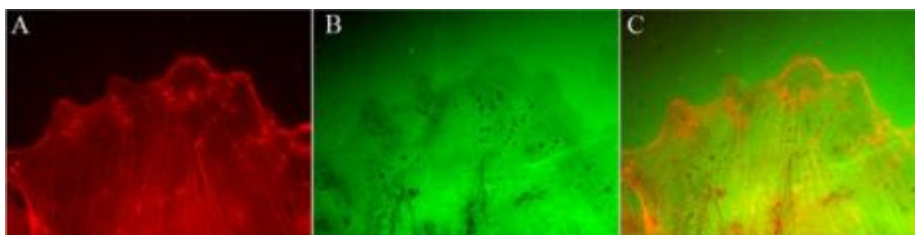


Figure 1 : Invadopodes de cellules MDA-MB-231, lignée cellulaire très invasive issue d'une tumeur mammaire humaine. Les invadopodes correspondent aux structures riches en filaments d'actine localisées au niveau de la face ventrale des cellules (apparaissant sous la forme de points rouges dans l'image A). Ces invadopodes sont capables de dégrader la matrice sous-jacente (la matrice est fluorescente et les zones de matrice dégradée apparaissent comme des points noirs dans l'image B). Superposition des images A et B montrant la coïncidence des invadopodes et des zones dégradées de la matrice (C).

Nous étudions les mécanismes de formation des invadopodes dans une lignée cellulaire issue d'une tumeur mammaire humaine très invasive, les cellules MDA-MB-231. Nous combinons des techniques d'inactivation de l'expression des protéines par siRNA, la biochimie, l'imagerie des cellules vivantes et la microscopie électronique pour générer une carte fonctionnelle et structurale à haute résolution des invadopodes. Nous avons obtenu plusieurs lignées cellulaires exprimant MT1-MMP et plusieurs autres protéines des invadopodes en fusion avec des dérivées de la protéine fluorescente GFP. Un aspect méthodologique important de notre travail est d'utiliser les techniques d'imagerie des cellules vivantes afin de suivre la dynamique des composants des invadopodes et de comprendre les mécanismes du ciblage des MMP dans les invadopodes. En outre, ces méthodes sont appliquées à la visualisation de la dynamique des invadopodia dans les cellules invasives placées dans des matrices reconstituées tridimensionnelles reconstituant le micro-environnement tumoral.

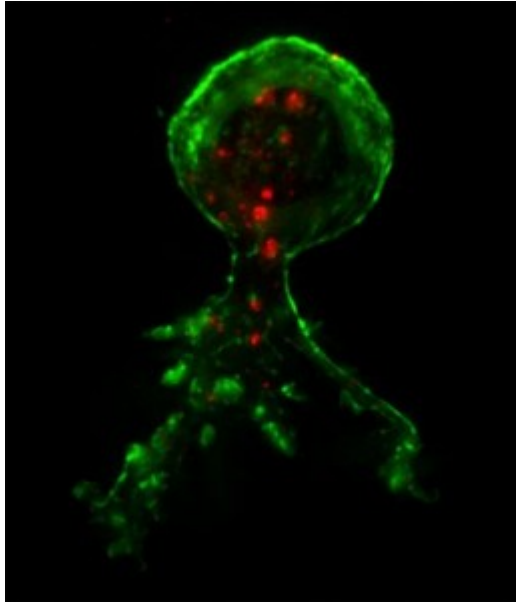


Figure 2 : Cette cellule MDA-MB-231 exprimant MT1-MMP en fusion avec la protéine fluorescente rouge mCherry est cultivée dans une matrice tridimensionnelle constituée de collagène I (non visible). La cellule a été fixée et colorée afin de voir les filaments d'actine (en vert). MT1-MMP (rouge) est visible dans les vésicules de transport.

Au cours des trois dernières années, nous avons identifié plusieurs nouvelles protéines et composants cellulaires impliqués dans la formation des invadopodes et dans l'invasion par les cellules tumorales. Nous avons découvert que la protéine d'échafaudage IQGAP1 et les sous-unités Sec3 et Sec8 du complexe exocyste interagissent et sont nécessaires à la dégradation de la matrice et à l'invasion des cellules MDA-MB-231. Nos résultats nous ont permis de faire l'hypothèse que IQGAP1 et le complexe exocyste agissant en aval des petites protéines Rho Cdc42 et RhoA, s'assemblent pour former un complexe d'exocytose essentiel à l'accumulation de MT1-MMP aux invadopodes. En outre, nous avons identifié la protéine VAMP7, impliquée dans la fusion des vésicules, comme un élément essentiel du mécanisme de formation des invadopodes. Enfin, notre travail implique plusieurs membres de la famille des formines responsables de l'assemblage et de la réorganisation du cytosquelette d'actine au cours de la formation des invadopodes.



Figure 3 : Ces deux images de microscopie électronique à balayage montre des cellules MDA-MB-231 (colorées en rose) sur une couche épaisse de Matrigel (en vert), dont la composition est similaire à celle de la membrane basale. A gauche (image A), cette cellule hautement invasive pénètre dans la couche de Matrigel suivant un processus similaire à celui de l'invasion par les cellules tumorales. Dans la cellule montrée à droite (image B), MT1-MMP, la protéase qui dégrade les composants de la membrane basale a été inhibée. Cette cellule n'est par conséquent plus capable de dégrader la membrane basale et ne peut donc pas pénétrer dans la couche de Matrigel.

Publications clés

Année de publication : 2015

C Lodillinsky, E Infante, A Guichard, R Chaligné, L Fuhrmann, J Cyrta, M Irondelle, E Lagoutte, S Vacher, H Bonsang-Kitzis, M Glukhova, F Reyal, I Bièche, A Vincent-Salomon, P Chavrier
(2015 Apr 21)

p63/MT1-MMP axis is required for in situ to invasive transition in basal-like breast cancer.

Oncogene : 344-57 :

DOI :

[10.1038/onc.2015.8](https://doi.org/10.1038/onc.2015.87)

[7](#)

Année de publication : 2014

Mathieu Boissan, Guillaume Montagnac, Qinfang Shen, Lorena Griparic, Jérôme Guitton, Maryse Romao, Nathalie



Dynamique de la membrane et du cytosquelette UMR144 - Biologie Cellulaire et Cancer

Sauvonnet, Thibault
Lagache, Ioan
Lascu, Graça
Raposo, Céline
Desbourdes, Uwe
Schlattner, Marie-
Lise Lacombe,
Simona Polo,
Alexander M van der
Bliet, Aurélien Roux,
Philippe Chavrier
(2014 Jun 28)

**Membrane
trafficking.
Nucleoside
diphosphate
kinases fuel
dynamin
superfamily
proteins with
GTP for
membrane
remodeling.**

*Science (New York,
N.Y.)* : 1510-5 : [DOI :
10.1126/science.125
3768](https://doi.org/10.1126/science.1253768)

Carine Rossé,
Catalina Lodillinsky,
Laetitia Fuhrmann,
Maya Nourieh, Pedro
Monteiro, Marie
Irondelle, Emilie
Lagoutte, Sophie
Vacher, François
Waharte, Perrine
Paul-Gilloteaux,
Maryse Romao,
Lucie



Dynamique de la membrane et du cytosquelette UMR144 - Biologie Cellulaire et Cancer

Sengmanivong,
Mark Linch, Johan
van Lint, Graça
Raposo, Anne
Vincent-Salomon,
Ivan Bièche, Peter J
Parker, Philippe
Chavrier (2014 Apr
21)

**Control of MT1-
MMP transport
by atypical PKC
during breast-
cancer
progression.**

*Proceedings of the
National Academy of
Sciences of the
United States of
America* : E1872-9 :

DOI :

[10.1073/pnas.14007
49111](https://doi.org/10.1073/pnas.1400749111)

**Année de
publication : 2013**

Pedro Monteiro,
Carine Rossé,
Antonio Castro-
Castro, Marie
Irodelle, Emilie
Lagoutte, Perrine
Paul-Gilloteaux,
Claire Desnos,
Etienne
Formstecher,
François Darchen,
David Perrais, Alexis
Gautreau, Maud



Hertzog, Philippe
Chavrier (2013 Dec
18)

**Endosomal
WASH and
exocyst
complexes
control
exocytosis of
MT1-MMP at
invadopodia.**

*The Journal of cell
biology* : 1063-79

**Année de
publication : 2012**

Guillaume
Montagnac, Vannary
Meas-Yedid, Marie
Irondelle, Antonio
Castro-Castro,
Michel Franco,
Toshinobu Shida,
Maxence V Nachury,
Alexandre
Benmerah, Jean-
Christophe Olivo-
Marin, Philippe
Chavrier (2012 Jul
11)

**α TAT1 catalyses
microtubule
acetylation at
clathrin-coated
pits.**

Nature : 567-70 :

DOI :

[10.1038/nature1257](https://doi.org/10.1038/nature12571)

[1](https://doi.org/10.1038/nature12571)



Dynamique de la membrane et du cytosquelette

UMR144 - Biologie Cellulaire et Cancer

**Année de
publication : 2010**

Guillaume
Montagnac, Hélène
de Forges, Elizabeth
Smythe, Charles
Gueudry, Maryse
Romao, Jean
Salamero, Philippe
Chavier (2010 Nov
23)

**Decoupling of
activation and
effector binding
underlies ARF6
priming of fast
endocytic
recycling.**

Current biology : CB
: 574-9 : [DOI :](https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.02.034)
[10.1016/j.cub.2011.
02.034](https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.02.034)