



Marina Glukhova
Chef d'équipe
marina.glukhova@curie.fr
Tél : +33 1 56 24 63 31

Notre projet vise à caractériser les mécanismes moléculaires contrôlant les fonctions des cellules souches et progénitrices de la bicouche épithéliale mammaire (Fig. 1) et analyser la contribution de ces cellules à la tumorigénèse.

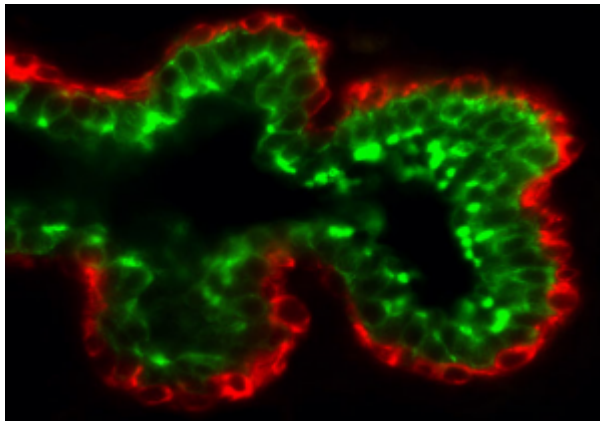


Figure 1: Organisation de la bicouche épithéliale mammaire. Immunomarquage de la calponine (en rouge) et la cytokératine 8 (en vert), marqueurs spécifiques des cellules basales myoépithéliales et luminales, respectivement.

Caractérisation des cellules souches et progénitrices mammaires

En collaboration avec John Stingl (Cambridge University, UK) nous avons démontré que les cellules myoépithéliales mammaires possèdent des propriétés de cellules souches (Prater *et al.*, 2014). A l'aide d'un modèle de traçage cellulaire inducible, nous avons suivi la progénie des cellules myoépithéliales et montré qu'elles fonctionnent comme des cellules souches chez les souris vierges et gestantes.

Nous avons identifié un nouveau marqueur de surface, ICAM-1, qui discrimine les progéniteurs luminaux mammaires, et montré que l'activation paracrine du récepteur Met stimule l'activité clonogénique de ces progéniteurs, contrôle leur survie et leur prolifération et déclenche un programme d'EMT en induisant une conversion vers un phénotype basal (Di Cicco *et al.*, 2015).

Contribution des cellules souches à la tumorigénèse mammaire

Les souris transgéniques K5DNbc^{cat} générées par notre laboratoire présentent une activation constitutive de la voie Wnt/b-caténine dans la couche basale et développent des tumeurs mammaires similaires aux carcinomes humains métaplasiques de type « basal-like » (Fig. 2.; Moumen *et al.*, 2013). Nos résultats suggèrent que les cellules souches de type basal seraient à l'origine de ces tumeurs. Nous avons récemment montré que le proto-oncogène Myc est essentiel pour l'autorenouvellement des cellules souches, alors que le suppresseur tumoral p53 restreint l'expansion des cellules souches basales et luminales. De façon cohérente, Myc s'est révélé indispensable à l'amplification de la population des cellules souches précédant la tumorigénèse, tandis que p53 a freiné l'apparition des tumeurs dans les souris K5DNbc^{cat} (Moumen *et al.*, 2013; Chiche *et al.*, 2013).

Interactions des cellules épithéliales mammaires avec la matrice extracellulaire

Nous avons montré précédemment que la délétion de l'intégrine b1 conduit à la perte des propriétés fonctionnelles des cellules souches mammaires (Taddei *et al.*, 2008). Nos études ultérieures ont impliqué l'intégrine a3b1 (récepteur à la laminine) dans le contrôle de l'activation de la voie de signalisation FAK/Rac/PAK1 et montré que cette voie est essentielle à la fois à l'activité contractile des cellules myoépithéliales et à la tumorigénèse (Raymond *et al.*, 2011; Cagnet *et al.*, 2013). Nos travaux en cours visent à analyser les fonctions des intégrines liant la laminine dans le maintien des cellules souches et progénitrices des compartiments basal et luminal de l'épithélium mammaire.

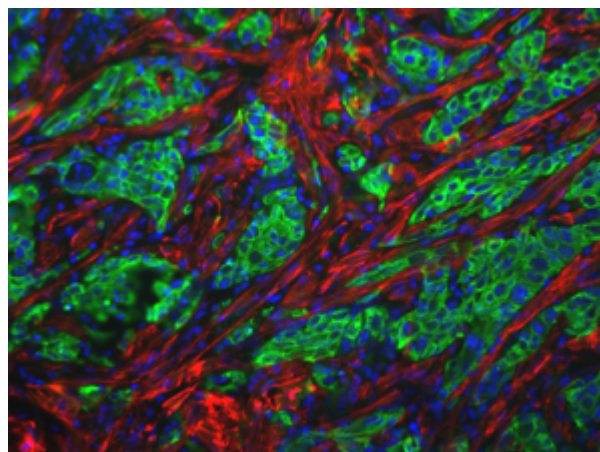


Figure 2: Coupe d'un carcinome mammaire invasive développé dans une souris K5DNbc^{cat}. Immunomarquage de l'actine de muscle lisse (en rouge) et la cytokératine basale, K 5 (en vert),

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.2015.87](#)

Année de publication : 2014

Amandine Di-Cicco, Valérie Petit, Aurélie Chiche, Laura Bresson, Mathilde Romagnoli, Véronique Orian-Rousseau, Maria dM Vivanco, Daniel Medina, Marisa M Faraldo, Marina A Glukhova, Marie-Ange Deugnier (2014 Dec 16)

Paracrine Met signaling triggers epithelial-mesenchymal transition in mammary luminal progenitors, affecting their fate.

eLife : [DOI : 10.7554/eLife.06104](#)

Année de publication : 2013

Michael D Prater, Valérie Petit, I Alasdair Russell, Rajshekhar R Giraddi, Mona Shehata, Suraj Menon, Reiner Schulte, Ivo Kalajzic, Nicola Rath, Michael F Olson, Daniel Metzger, Marisa M Faraldo, Marie-Ange Deugnier, Marina A Glukhova, John Stingl (2013 Sep 23)

Mammary stem cells have myoepithelial cell properties.

Nature cell biology : 942-50, 1-7 : [DOI : 10.1038/ncb3025](#)

Mejdi Moumen, Aurélie Chiche, Charles Decraene, Valérie Petit, Alberto Gandarillas, Marie-Ange Deugnier, Marina A Glukhova, Marisa M Faraldo (2013 Jul 25)

Myc is required for β -catenin-mediated mammary stem cell



Mécanismes moléculaires du développement de la glande mammaire

UMR144 - Biologie Cellulaire et Cancer

amplification and tumorigenesis.

Molecular cancer : 132 : [DOI :](#)

[10.1186/1476-4598-12-132](https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-132)

S Cagnet, M M Faraldo, M Kreft, A
Sonnenberg, K Raymond, M A Glukhova (2013
Jun 25)

Signaling events mediated by $\alpha 3 \beta 1$ integrin are essential for mammary tumorigenesis.

Oncogene : 4286-95 : [DOI :](#)

[10.1038/onc.2013.391](https://doi.org/10.1038/onc.2013.391)

Année de publication : 2012

Aurélie Chiche, Mejdî Moumen, Valérie Petit,
Jos Jonkers, Daniel Medina, Marie-Ange
Deugnier, Marisa M Faraldo, Marina A
Glukhova (2012 Nov 15)

Somatic loss of p53 leads to stem/progenitor cell amplification in both mammary epithelial compartments, basal and luminal.

Stem cells (Dayton, Ohio) : 1857-67 : [DOI :](#)

[10.1002/stem.1429](https://doi.org/10.1002/stem.1429)