



Danijela Matic Vignjevic
Chef d'équipe
danijela.vignjevic@curie.fr
Tél : 01 56 24 63 66

L'objectif général de notre recherche est de comprendre comment les cellules épithéliales interagissent avec leur microenvironnement pendant la migration dans l'homéostasie intestinale et l'invasion du cancer. Nous utilisons l'intestin comme système modèle et notre stratégie consiste à combiner différents modèles tels que des cultures cellulaires 3D, des explants tissulaires, des modèles murins et des échantillons humains couplés à différentes techniques de microscopie et de modélisation biophysique.

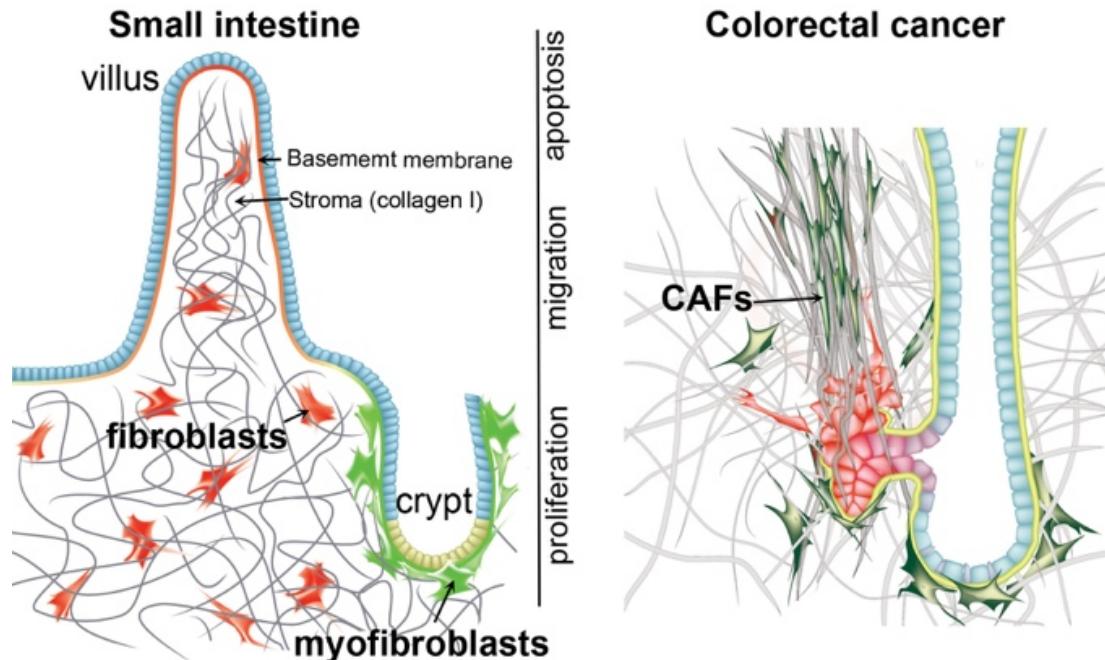


Figure 1

Migration des cellules épithéliales dans l'homéostasie intestinale

L'épithélium intestinal entier se renouvelle chaque semaine en raison de la division cellulaire

dans les cryptes, de la migration cellulaire vers les villosités et de la perte de cellules par apoptose à la pointe des villosités. Quel est le mécanisme responsable du mouvement des cellules intestinales ? Dans les cryptes, les cellules épithéliales se déplacent passivement sous l'effet de la force de poussée générée par la division cellulaire. Cependant, nous avons constaté que le long des villosités, les cellules se déplacent activement en utilisant le cytosquelette d'actine (Krndija et al., *Science*, 2019). Nous avons également constaté que les cellules migrent collectivement avec des réarrangements minimaux et qu'elles présentent une double polarité - apicobasale et avant-arrière, caractérisée par des protubérances basales riches en actine orientées dans la direction de la migration. Nous étudions actuellement l'indice de migration cellulaire directionnelle vers le sommet du villus et le rôle que jouent les adhérences actomyosine et matrice cellulaire dans ce processus. En collaboration avec Stéphanie Descroix (UMR168, IPGG), nous développons un dispositif - Gut-on-Chip reconstitué - qui nous permettra de tester l'impact de paramètres individuels tels que les contraintes physiques, le péristaltisme et la matrice extracellulaire (ECM) sur l'homéostasie épithéliale.

Film 1: Migration épithéliale le long du villus(Denis Krndija)

Explants intestinaux dérivés de Villin : Souris CreERT2/mTmG. Expression mosaïque de GFP (vert) dans les cellules épithéliales du villus, d'autres cellules épithéliales et stroma (rouge).

Rôle des cellules stromales dans l'homéostasie intestinale

Les fibroblastes sont l'un des composants majeurs du stroma. Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de l'importance des signaux chimiques produits par les fibroblastes pour l'homéostasie de la niche des cellules souches dans l'intestin. Cependant, la façon dont les fibroblastes utilisent les forces mécaniques pour façonner la matrice extracellulaire et, par conséquent, dicter la réponse des cellules épithéliales demeure inexplorée. Notre objectif est de comprendre comment la contractilité des fibroblastes affecte la prolifération, la différenciation et la migration des cellules épithéliales dans l'homéostasie. En collaboration avec le laboratoire d'Ana-Maria Lennon (Institut Curie, U932), nous étudions également le rôle d'autres cellules stromales, comme les cellules dendritiques et les macrophages, en physiologie intestinale.

Invasion des cellules cancéreuses

L'intérêt à long terme de notre équipe est le mécanisme de migration des cellules cancéreuses durant les premières étapes de la métastase du cancer. Jusqu'à présent, la migration des cellules cancéreuses a été décrite au « front invasif », la région où les cellules cancéreuses atteignent le tissu stromal. Le noyau des tumeurs a été considéré comme un tissu relativement immobile. Cependant, en utilisant des explants tumoraux et l'imagerie 3D à long terme, nous avons découvert que les cellules cancéreuses dans le noyau tumoral sont remarquablement mobiles et qu'un comportement collectif des cellules voisines engendre une dynamique tissulaire à grande échelle (Staneva et al., *J Cell Science*, 2019). Après s'être échappées de la tumeur primaire, les cellules cancéreuses migrent à travers le stroma, soit seules, soit en groupes. Nous étudions les avantages biomécaniques de la migration collective des cellules cancéreuses. Les cellules migrent à travers le stroma en étendant les protubérances membranaires qui sont stabilisées par

des adhérences focales qui relient le cytosquelette de l'actine à la matrice extracellulaire sous-jacente. Nous nous intéressons à la formation des adhérences focales (Geraldo et al., EJCB, 2012 ; Elkhatib et al, Currology, 2014) et nous avons montré que les cellules cancéreuses utilisent des adhérences focales pour se fixer aux dépôts de fibronectine endothéliale, qui leur permettent d'extravaser et de se métastaser au foie (Barbazan et al., Cancer Research, 2017).

Film 2: Invasion des cellules cancéreuses (Sara Geraldo)

Les cellules cancéreuses (vertes) envahissent la matrice extracellulaire (rose) de la souris vivante observée par microscopie intravitale à deux photons.

Fibroblastes associés au cancer (CAFs) dans l'invasion du cancer

Le microenvironnement tumoral joue un rôle essentiel dans la progression tumorale. La membrane du sous-sol représente une première barrière physique qui empêche la propagation de la tumeur primaire aux tissus adjacents. Nous avons constaté qu'en présence de CAFs primaires du côlon humain, les cellules cancéreuses envahissent la membrane basale de façon indépendante de la protéase. L'utilisation de l'imagerie en direct a montré que les CAFs utilisent des forces mécaniques pour remodeler la membrane du sous-sol, ce qui entraîne la formation de trous par lesquels les cellules cancéreuses peuvent migrer (Glentis et al., 2017). En plus de sécréter des facteurs de croissance qui peuvent stimuler la migration invasive des cellules cancéreuses, les CAFs peuvent aussi creuser activement des passages dans la MEC et provoquer l'invasion des cellules cancéreuses. Nous avons constaté que les CAFs assemblent les fibrilles de fibronectine via l'intégrine $\beta 3$ qui déclenche l'invasion des cellules cancéreuses par le stroma (Atieh et al., 2017). Actuellement, nous étudions si l'organisation spécifique des CAFs, leur capacité contractile et la matrice qu'ils produisent peuvent stimuler l'invasion des cellules cancéreuses, la résistance au traitement et la récurrence tumorale.

Film 3: Coopération des CAFs et des cellules cancéreuses dans l'invasion de la membrane basale (Alexandros Glentis).

Les CAF (rouges) aident les cellules cancéreuses (vertes) à envahir la membrane du sous-sol (mésentère, cyan).

Film 4: Coopération des CAF et des cellules cancéreuses dans l'invasion du stroma (Younna Attieh).

Les CAFs (rouges) remodelent la matrice de collagène I (cyan) et aident les cellules cancéreuses (vertes) à envahir.

Publications clés

Année de publication : 2019

Denis Krndija, Fatima El Marjou, Boris Guirao, Sophie Richon, Olivier Leroy, Yohanns Bellaiche, Edouard Hannezo, Danijela Matic Vignjevic. (2019 Aug 16)

Active cell migration is critical for steady-state epithelial turnover in the gut.

Science : 365(6454) : 705-710 : [DOI : 10.1126/science.aau3429](https://doi.org/10.1126/science.aau3429)

Ralitz Staneva, Fatima El Marjou, Jorge Barbazan, Denis Krndija, Sophie Richon, Andrew G Clark, Danijela Matic Vignjevic (2019 Feb 16)

Cancer cells in the tumor core exhibit spatially coordinated migration patterns.

Journal of cell science : [DOI : jcs220277](https://doi.org/10.1242/jcs.220277)

Année de publication : 2018

Jorge Barbazán, Danijela Matic Vignjevic (2018 Oct 12)

Cancer associated fibroblasts: is the force the path to the dark side?

Current opinion in cell biology : 71-79 : [DOI : S0955-0674\(18\)30133-9](https://doi.org/10.1016/j.cob.2018.08.009)

Andrew G Clark, Anthony Simon, Koceila Aizel, Jérôme Bibette, Nicolas Bremond, Danijela Matic Vignjevic (2018 Sep 1)

3D cell migration in the presence of chemical gradients using microfluidics.

Methods in cell biology : 133-147 : [DOI : S0091-679X\(18\)30070-0](https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2018.08.009)

Ralitz Staneva, Jorge Barbazan, Anthony Simon, Danijela Matic Vignjevic, Denis Krndija (2018 Mar 12)

Cell Migration in Tissues: Explant Culture and Live Imaging.

Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) : 163-173 : [DOI : 10.1007/978-1-4939-7701-7_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7701-7_13)

Année de publication : 2017

Alexandros Glentis, Philipp Oertle, Pascale Mariani, Aleksandra Chikina, Fatima El Marjou, Youmna Attieh, Francois Zaccarini, Marick Lae, Damarys Loew, Florent Dingli, Philemon Sirven, Marie Schoumacher, Basile G Gurchenkov, Marija Plodinec, Danijela Matic Vignjevic (2017 Oct 15)

Cancer-associated fibroblasts induce metalloprotease-independent cancer cell invasion of the basement membrane.

Nature communications : 924 : [DOI : 10.1038/s41467-017-00985-8](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00985-8)



Migration et invasion cellulaire
UMR144 - Biologie Cellulaire et Cancer