

Impact du microenvironnement dans la composition, la plasticité et la formation des invadosomes



Elodie Henriet

BaRITOn INSERM U1053 (Equipe F. Saltel), Bordeaux, FRANCE

Les invadosomes sont des structures d'invasion plastiques et dynamiques qui interagissent avec leur microenvironnement. Ils possèdent différentes fonctions telles que l'adhésion, la mécanotransduction ou encore la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC). Mon travail de thèse s'est concentré sur i) l'étude globale de la composition des invadosomes par spectrométrie de masse et ii) sur l'impact d'éléments du microenvironnement dans la formation de ces structures d'invasion.

i) Les invadosomes sont des complexes multi-protéiques dont tous les partenaires ne sont pas encore totalement identifiés. Au laboratoire, une nouvelle approche combinant la microdissection laser suivie d'une analyse par spectrométrie de masse, a été développée. Cette technique a été appliquée à l'étude des invadosomes rosettes. Nous avons ainsi mis en évidence une nouvelle fonction associée aux invadosomes, en les définissant comme des sites actifs de traduction protéique. Les invadosomes cependant, sont des structures plastiques dont la formation et la morphologie sont modulées par différents éléments de l'environnement. Nous souhaitons à présent déterminer les partenaires communs et spécifiques entre les différentes organisations des invadosomes afin d'identifier les molécules impliquées dans cette plasticité.

ii) La formation des invadosomes peut être induite par différents éléments du microenvironnement comme des facteurs de croissance ou encore la composition et la rigidité de la MEC. Le TGF- β est un facteur de croissance impliqué dans la formation des invadosomes, dans la promotion de la rigidité de la MEC et dans la fibrose hépatique pouvant mener au développement du carcinome hépatocellulaire. Nous avons alors étudié l'impact du TGF- β dans la formation des invadosomes linéaires en contexte de collagène de type I. Nous montrons que le TGF- β module la machinerie moléculaire associée aux invadosomes linéaires en induisant l'expression de DDR1 et MT1-MMP, ainsi que des éléments impliqués dans leur formation tels que le collagène I. Ces modulations sont dépendantes de la voie de signalisation canonique du TGF- β passant par Smad4 et favorisent la formation et l'activité des invadosomes linéaires. De plus, le TGF- β induit une surexpression de la LOXL2 qui est une enzyme de réticulation du collagène, augmentant la rigidité de la matrice ce qui favorise la formation des invadosomes.

Les résultats obtenus durant ma thèse auront permis de mieux définir les éléments impliqués dans la composition et la formation des invadosomes.