

L'hypoxie induit l'expression du VEGF-C dans les loci métastatiques via un mécanisme traductionnel

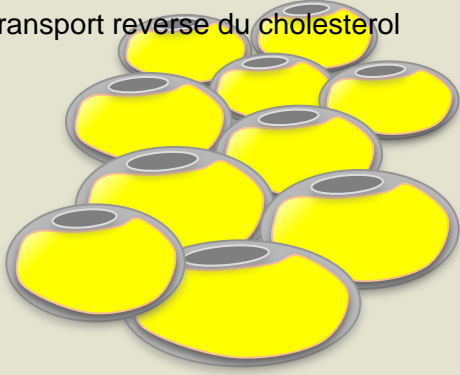
Florent MORFOISSE

Directeur d'équipe : Dr Barbara Garmy-Susini

Team 15 I2MC : « Régulations moléculaires des facteurs (lymph)angiogéniques dans les pathologies vasculaires »

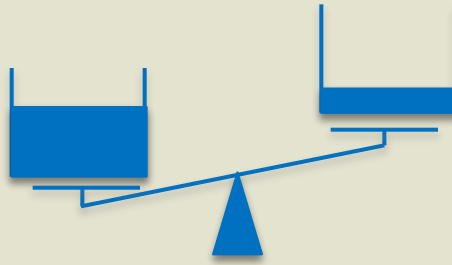
Transport des graisses

« veines blanches »
Transport reverse du cholestérol

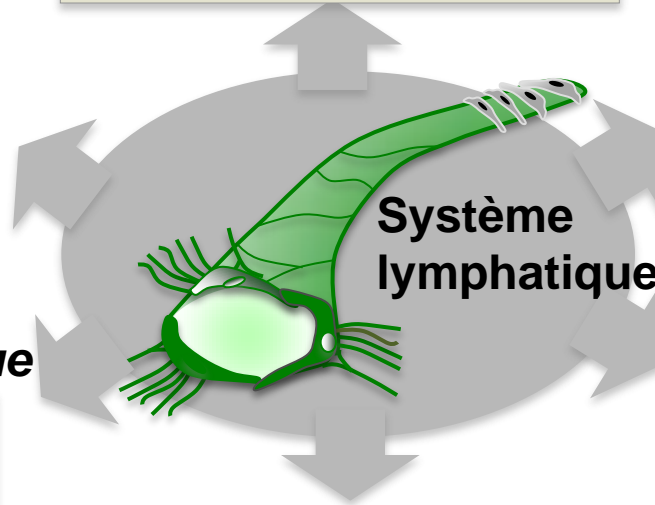
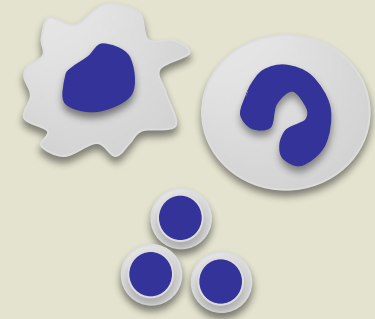


Homéostasie tissulaire

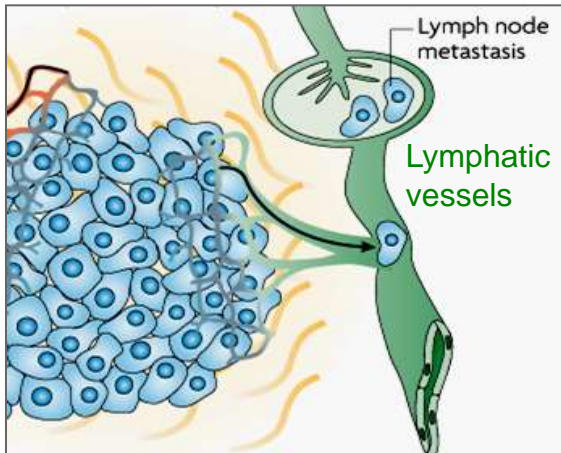
Drainage des fluides



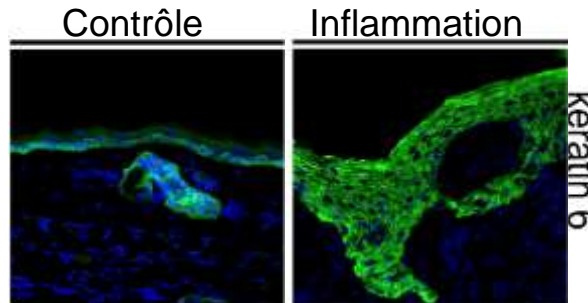
Surveillance immune



Dissémination métastatique



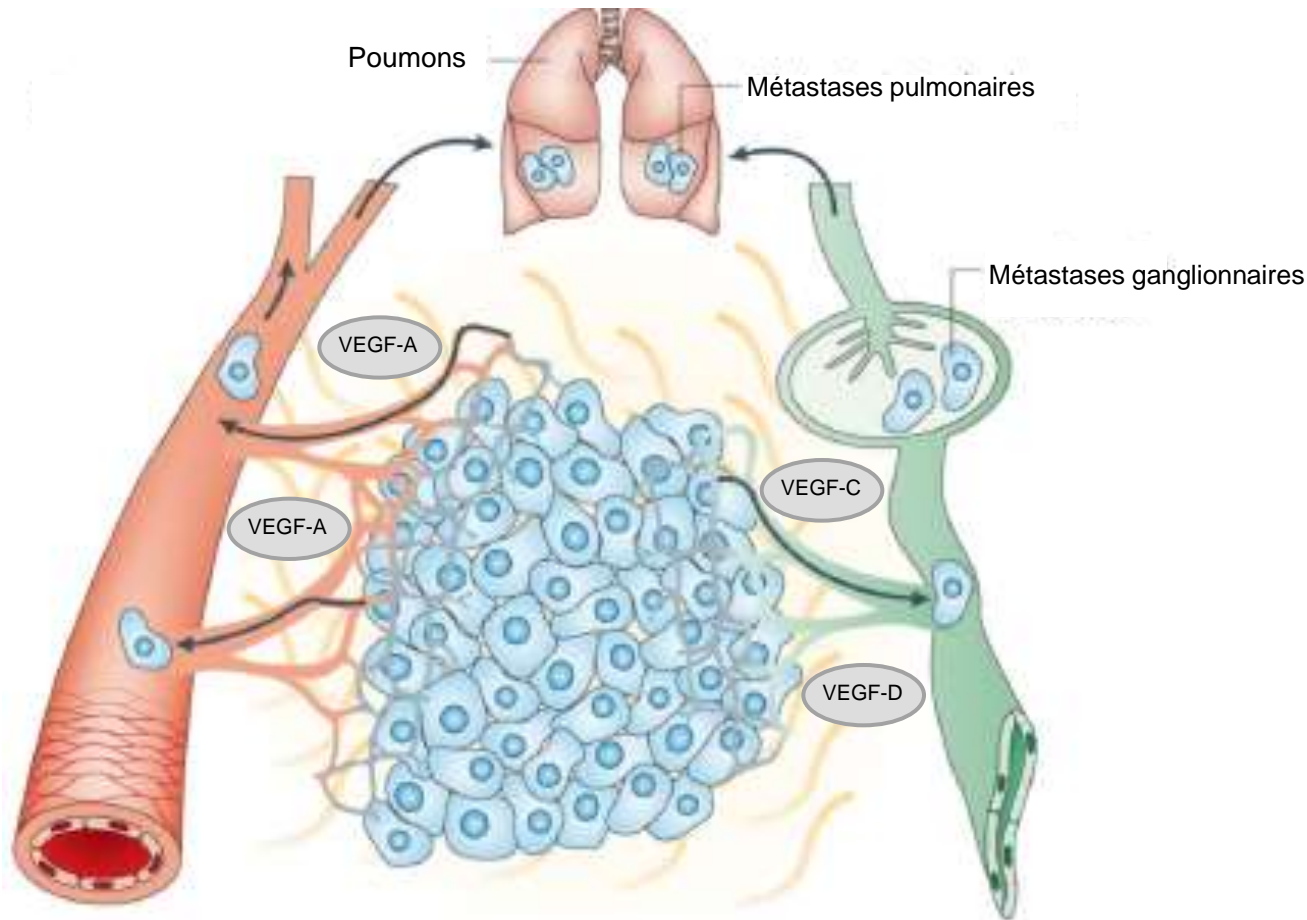
Inflammation chronique



Lymphoedeme



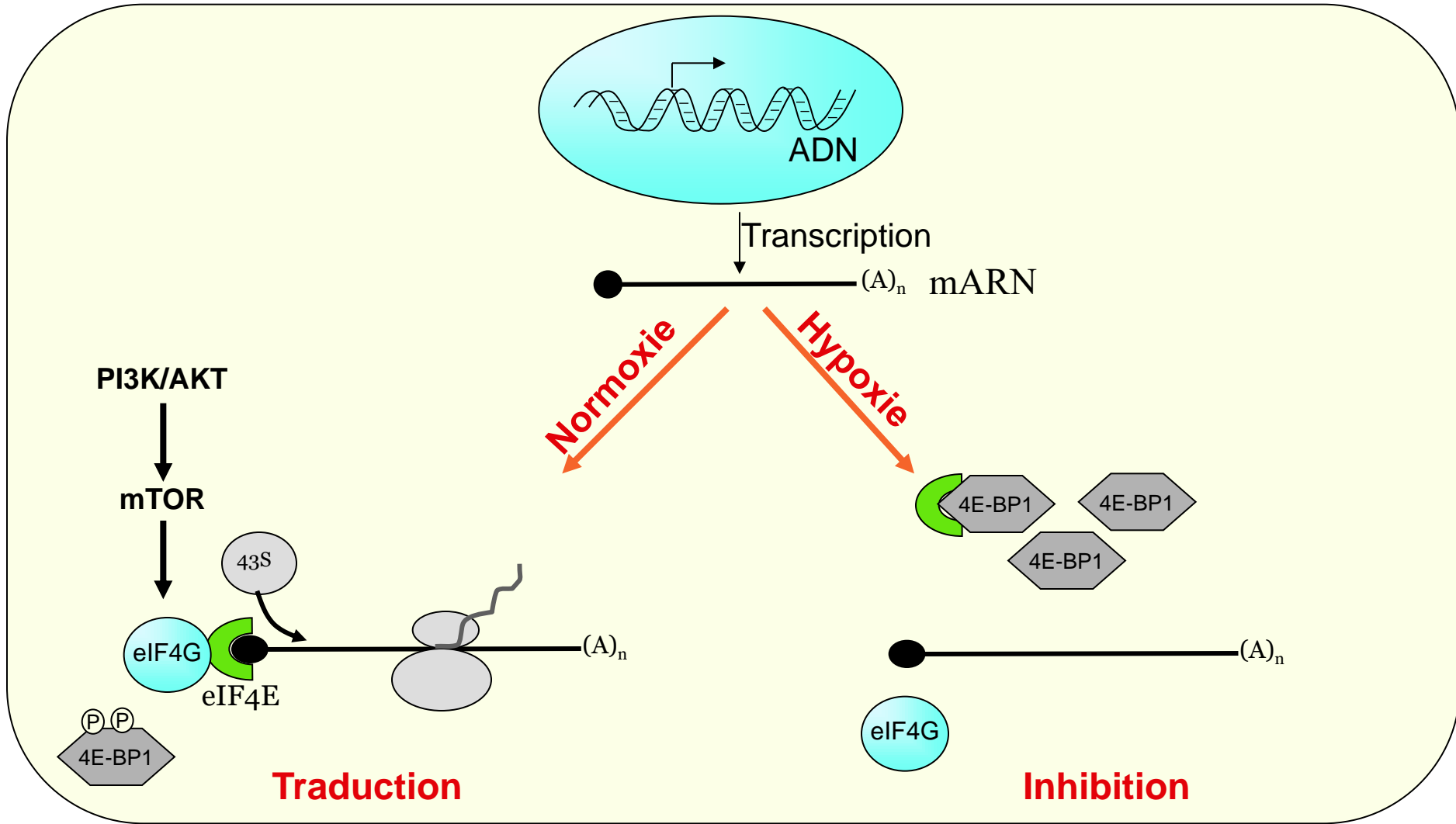
Lymphangiogenèse et développement tumoral



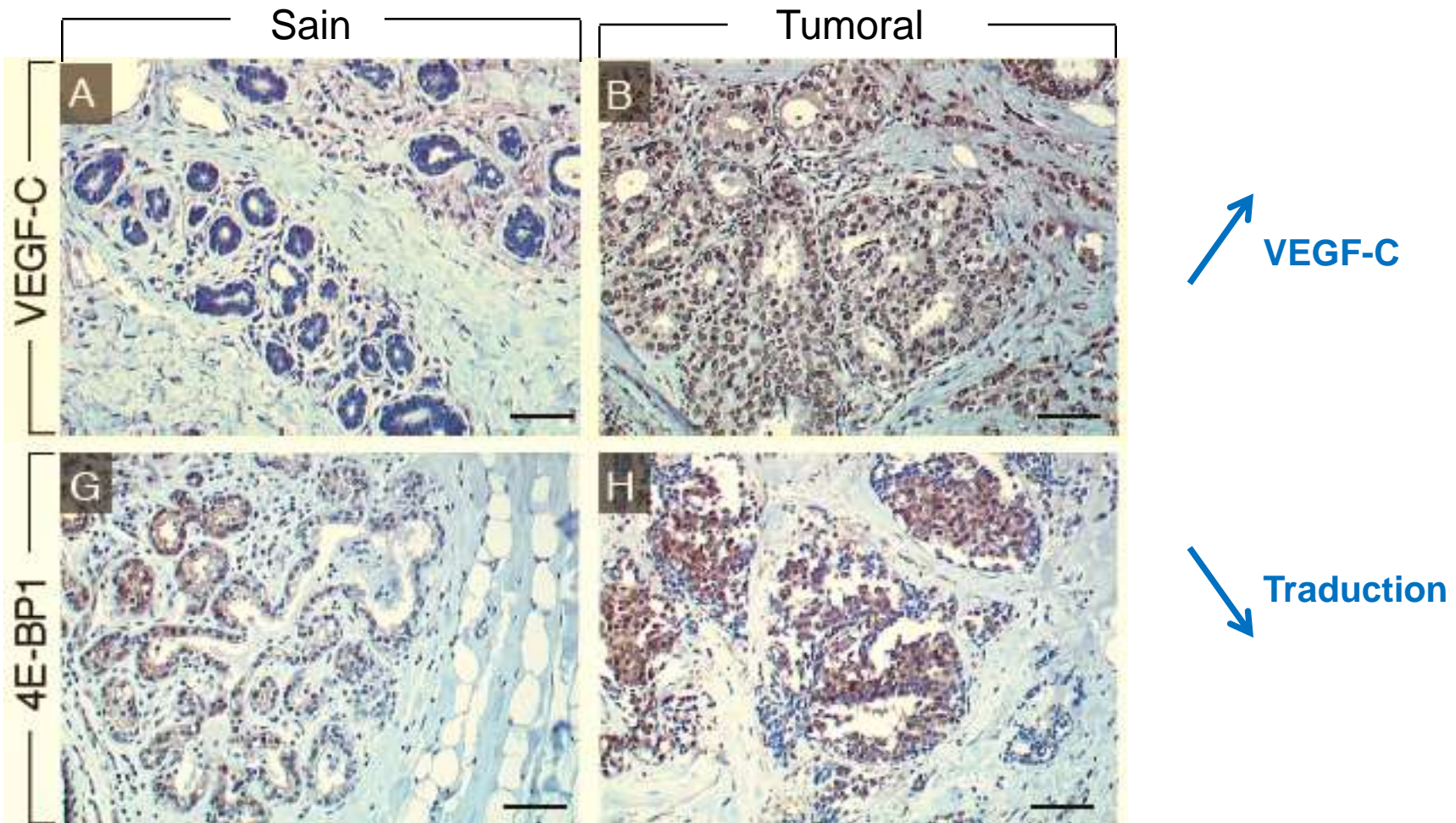
Avraamides C. Garmy-Susini B. and Varner J. Nat Rev Cancer 2008

Régulations de l'expression du VEGF-C au cours de la carcinogénèse?

Synthèse protéique cellulaire



Expression tumorale du VEGF-C dans les tumeurs humaines



Mécanismes moléculaires assurant l'expression du VEGF-C malgré un blocage de la traduction cap-dépendante?

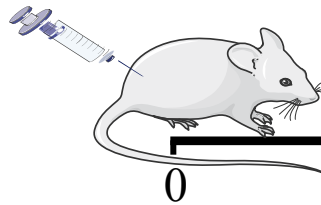
Traduction du VEGF-C selon un mécanisme cap-indépendant?

❖ Modèles murins

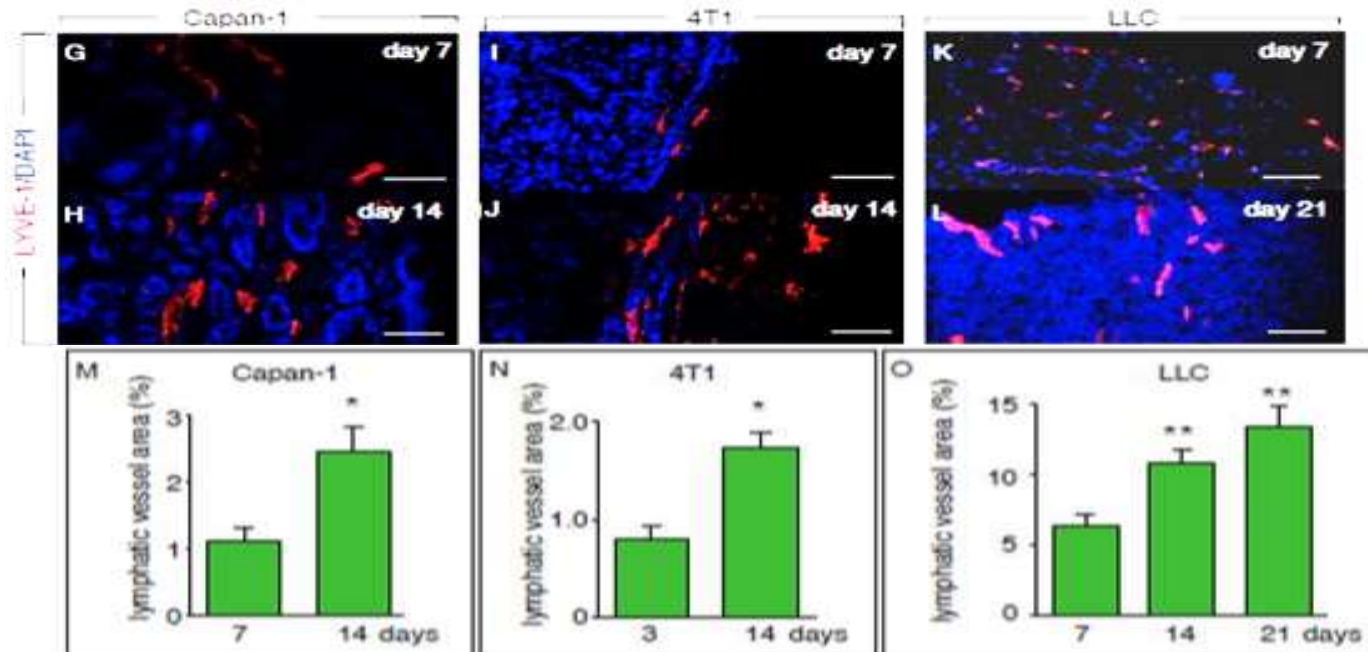
Carcinome pancréatique
(Capan-1)

Carcinome mammaire
(4T1)

Carcinome pulmonaire
(LLC)



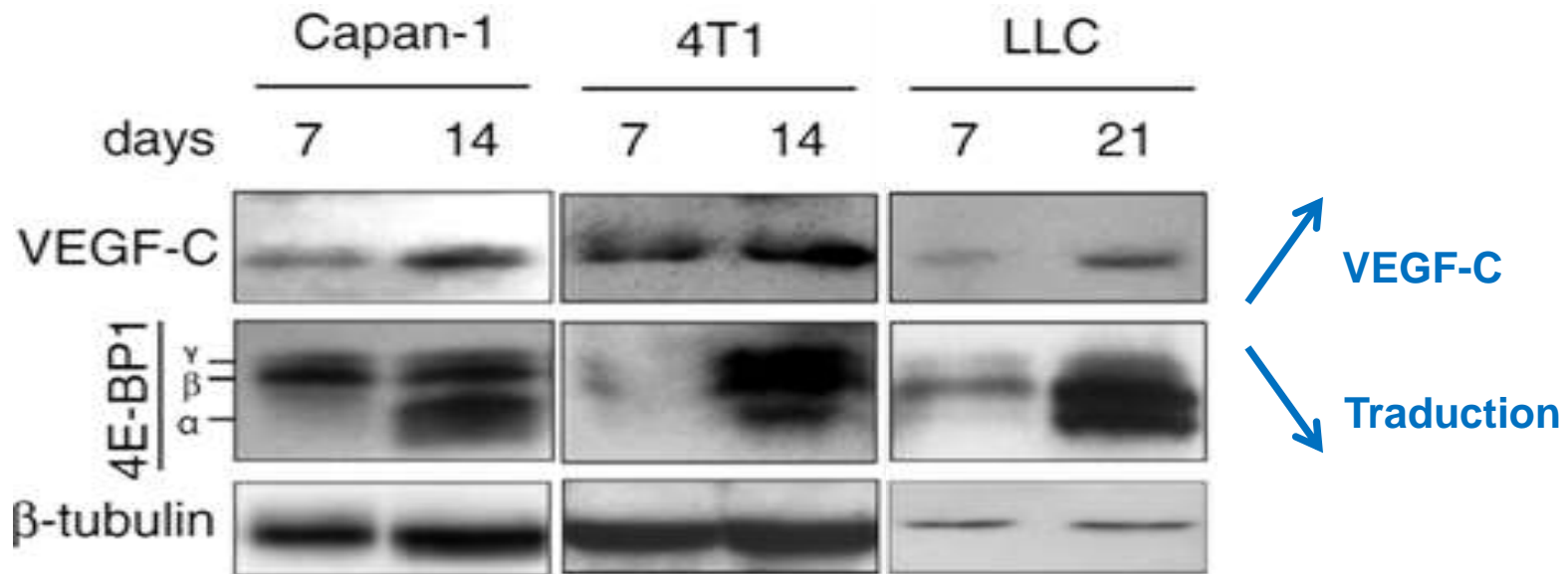
0 7 14 21 28 Days



La lymphangiogenèse est induite au cours du développement tumoral

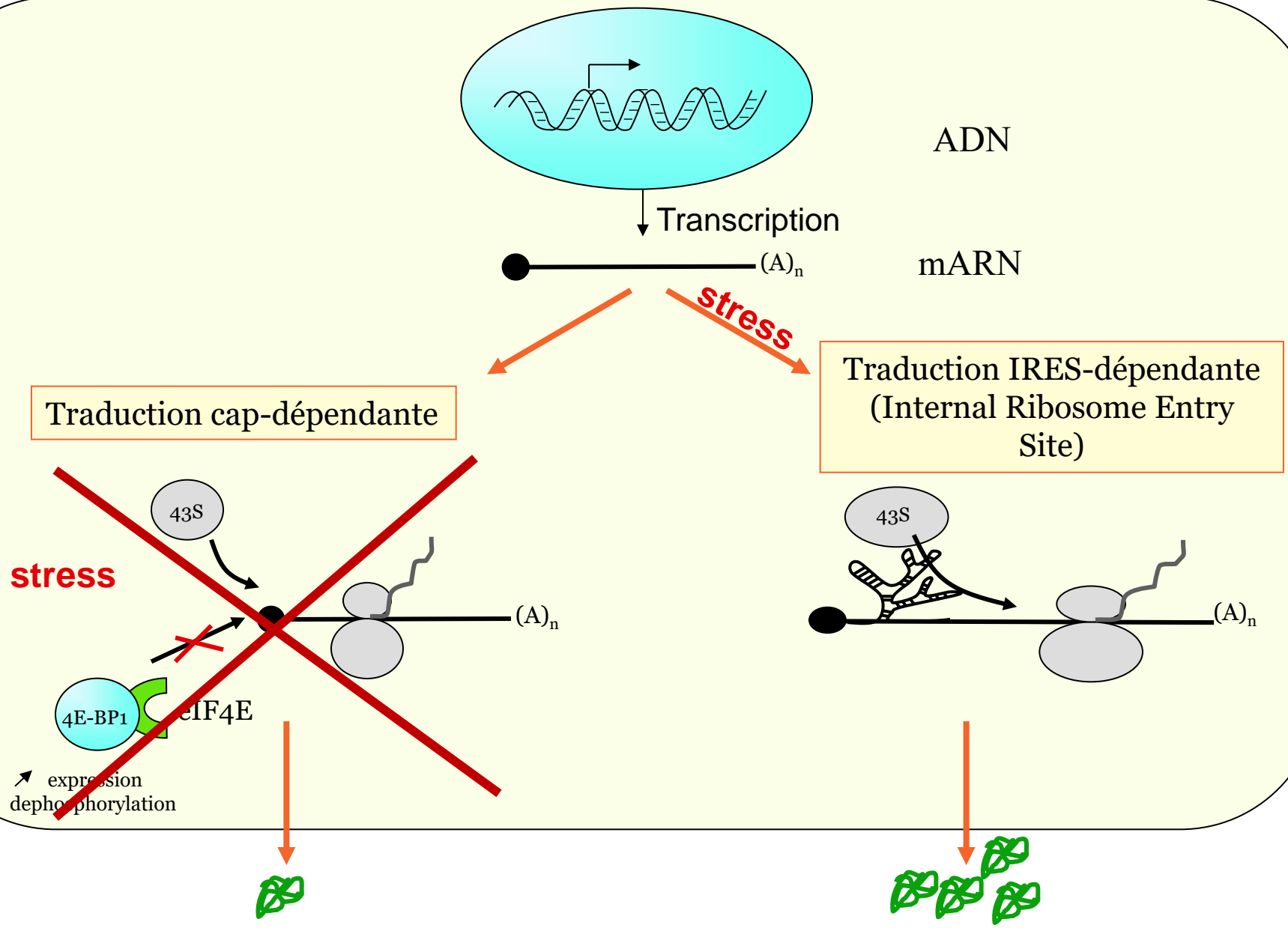
Sur-expression du VEGF-C associée à l'inhibition de la traduction cap-dépendante

❖ Régulations traductionnelles



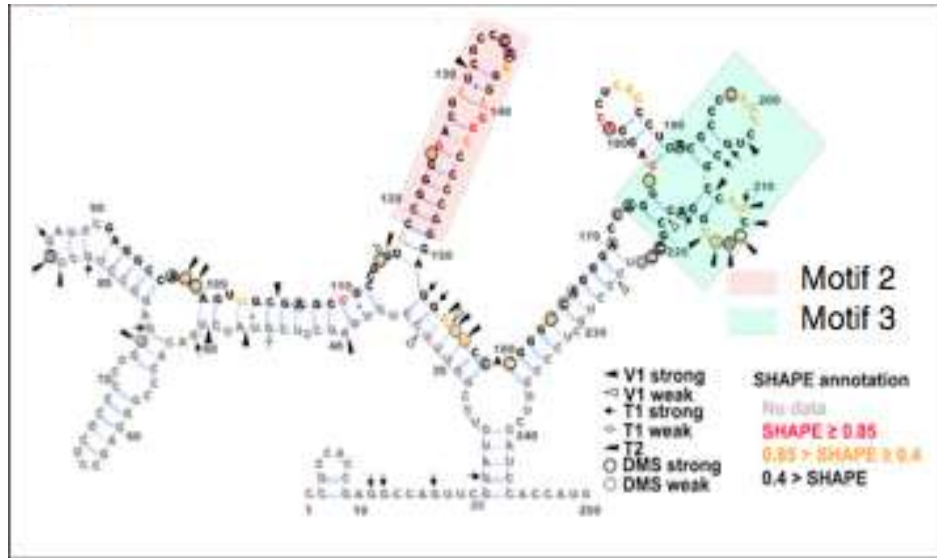
Activation d'un mécanisme de traduction cap-indépendante du VEGF-C durant la carcinogénèse

Un mécanisme de traduction cap-indépendante : les IRES



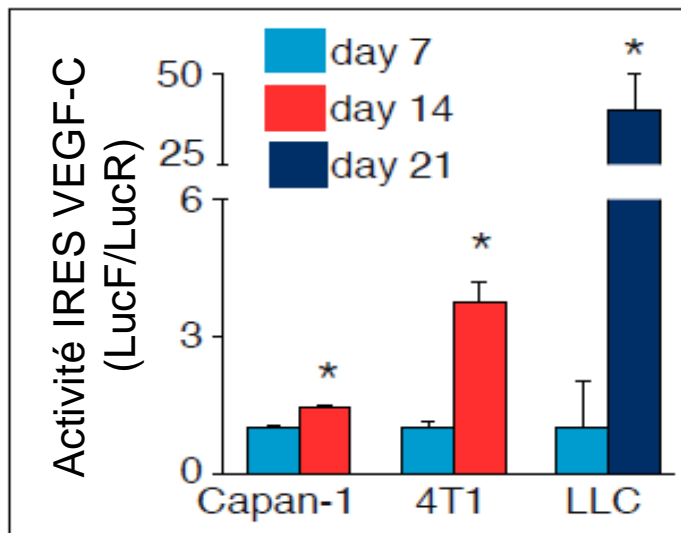
Présence d'un IRES dans la région 5'NT du VEGFC

❖ Structure de la région 5'NT



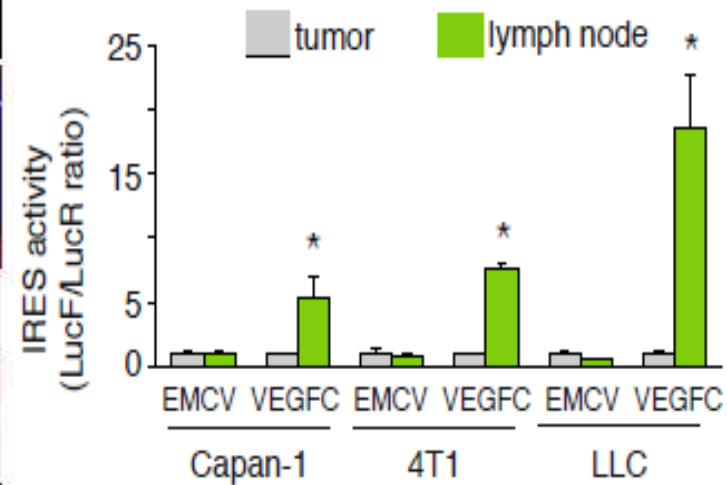
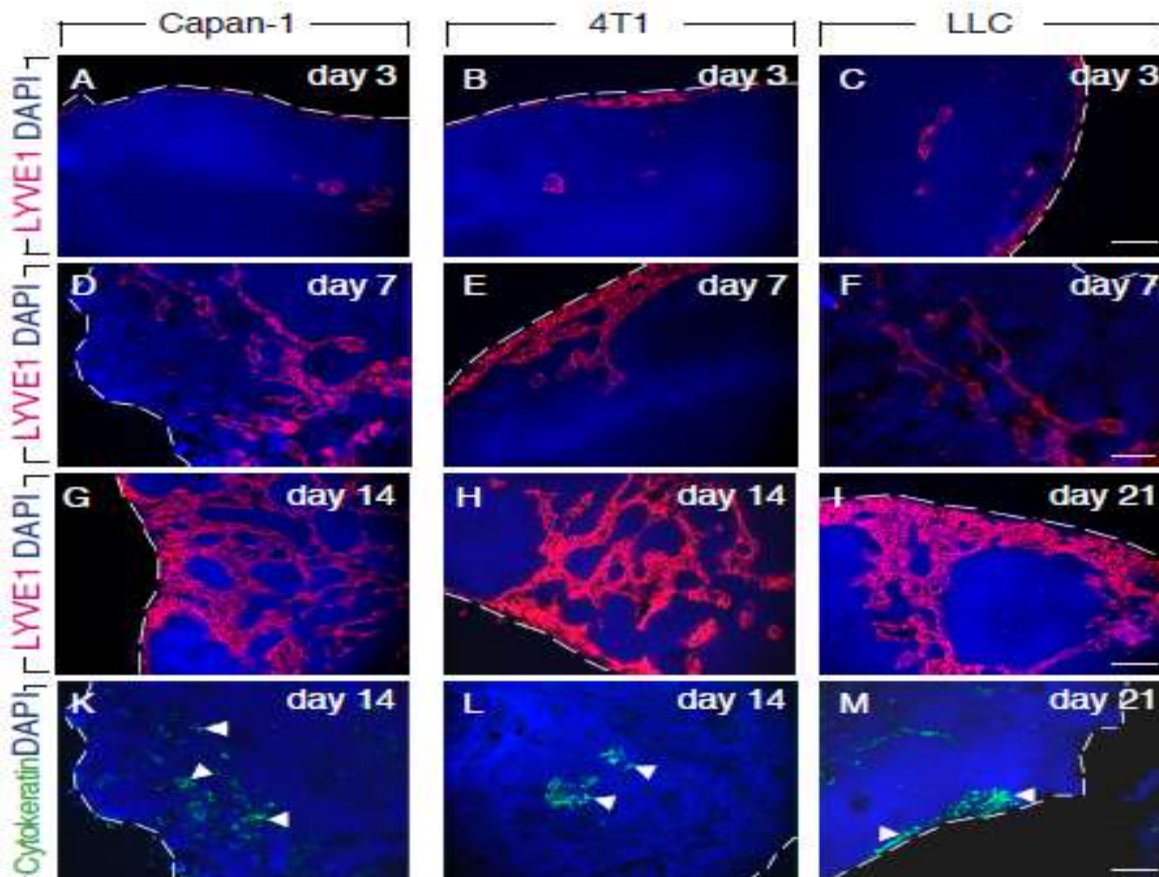
- ❖ Caractérisation de la structure 3D
- ❖ Identification de deux domaines impliqués dans des structures tridimensionnelles

❖ Activité IRES



- ❖ L'ARNm du VEGF-C humain/murin possède un IRES
- ❖ L'activité de cet IRES augmente lors du développement tumoral

Activité de l'IRES du VEGF-C dans les métastases

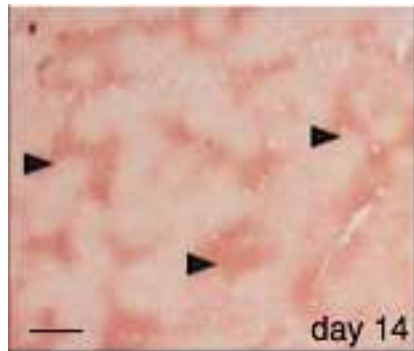


IRES du VEGF-C massivement activé dans les métastases

Quel stress est impliqué?

Systeme lymphatique et hypoxie

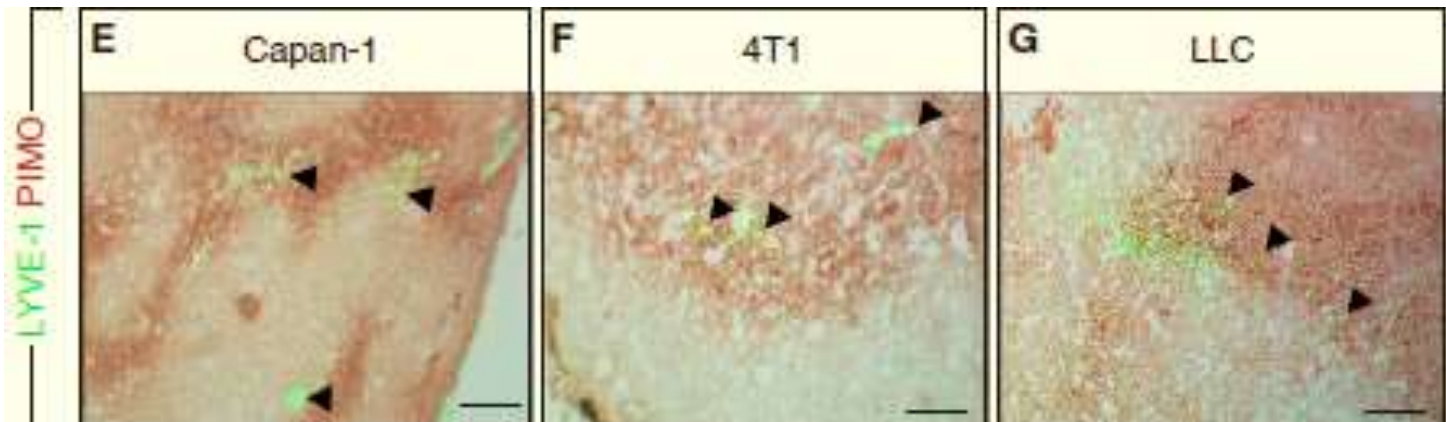
❖ Tumeur



❖ Ganglions lymphatiques

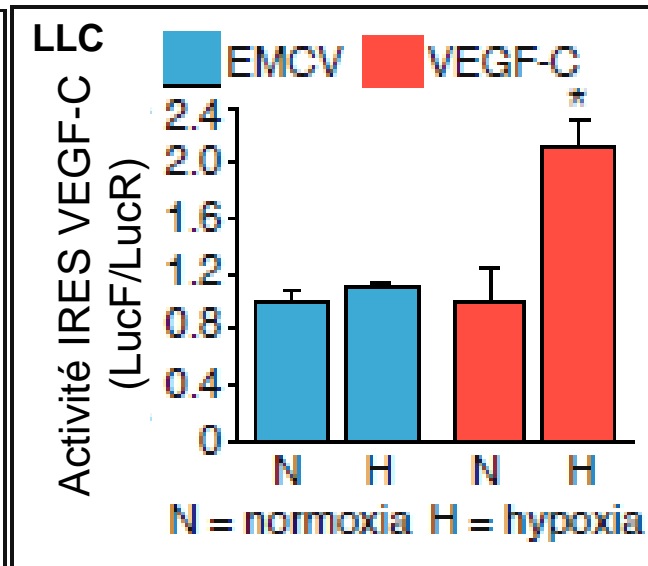
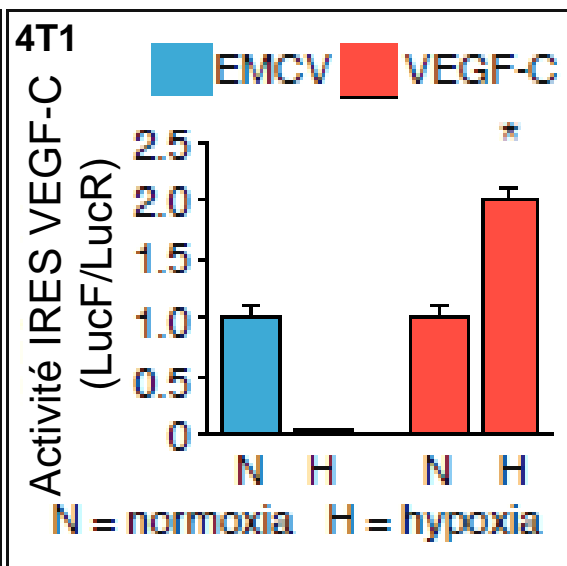
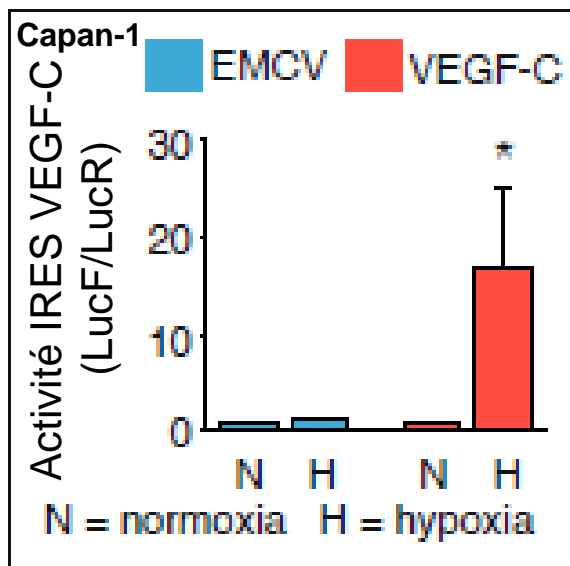
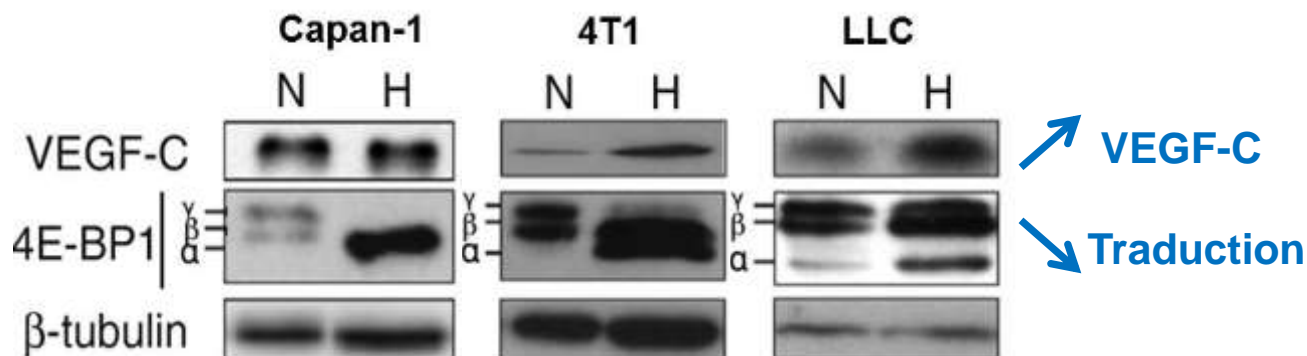


Hypoxie



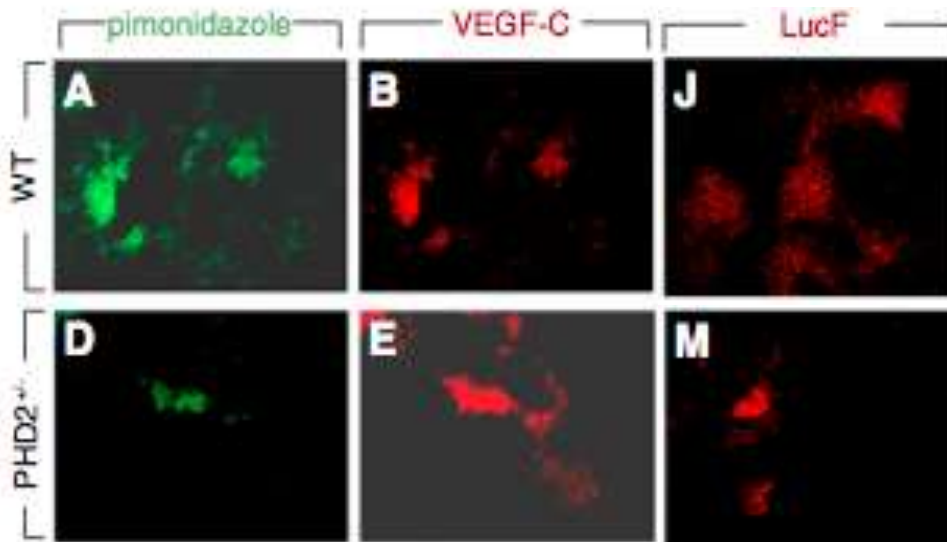
**Le système lymphatique est un réseau entièrement hypoxique
Les lymphatiques se développent dans les zones d'hypoxie intra-tumorale**

L'hypoxie active l'IRES du VEGF-C *in vitro*



Régulations de l'IRES du VEGF-C par l'hypoxie *in vivo*

❖ Modèle murin PHD2^{+/-}

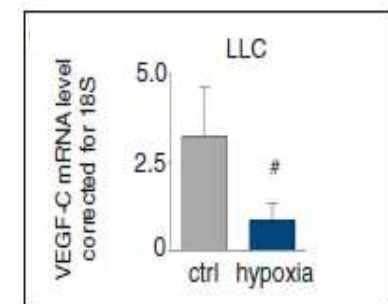
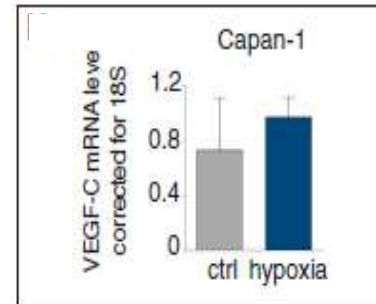
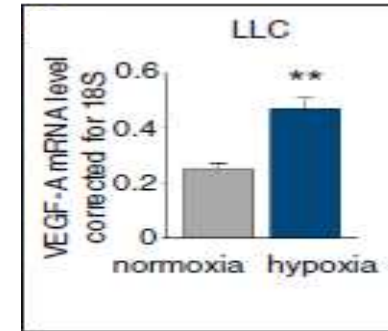
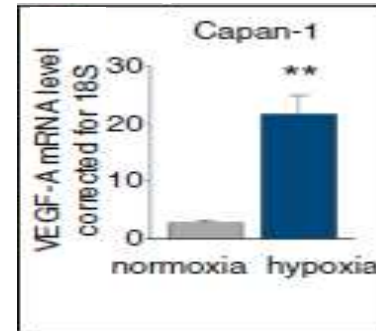
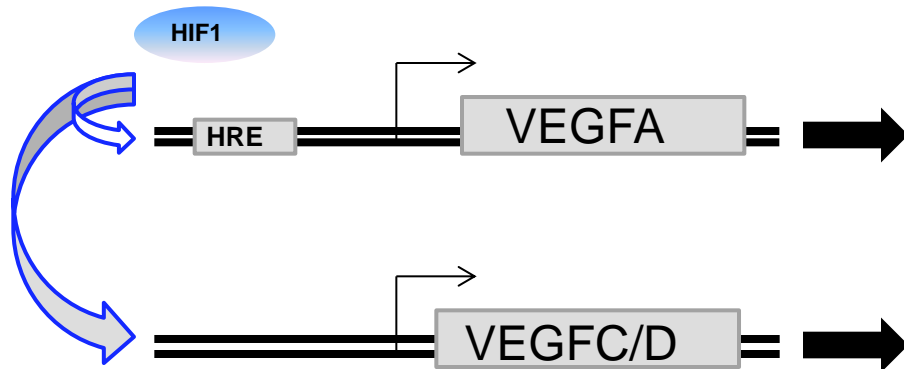


❖ Meilleure oxygénation des tumeurs : diminution de l'activité IRES du VEGF-C

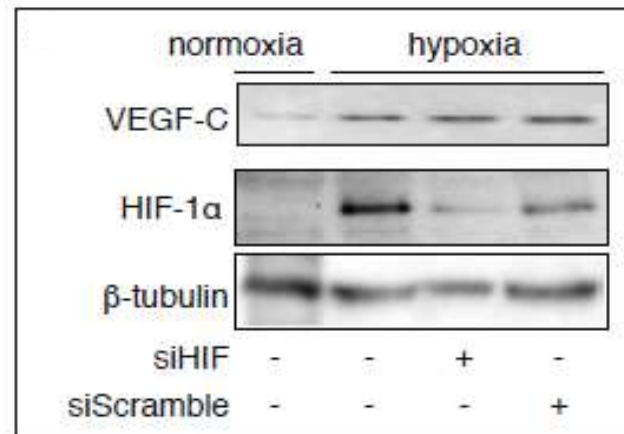
L'hypoxie active l'IRES du VEGF-C *in vivo*.

Implication de HIF1 α dans l'activation de l'IRES du VEGF-C?

❖ Régulations transcriptionnelles

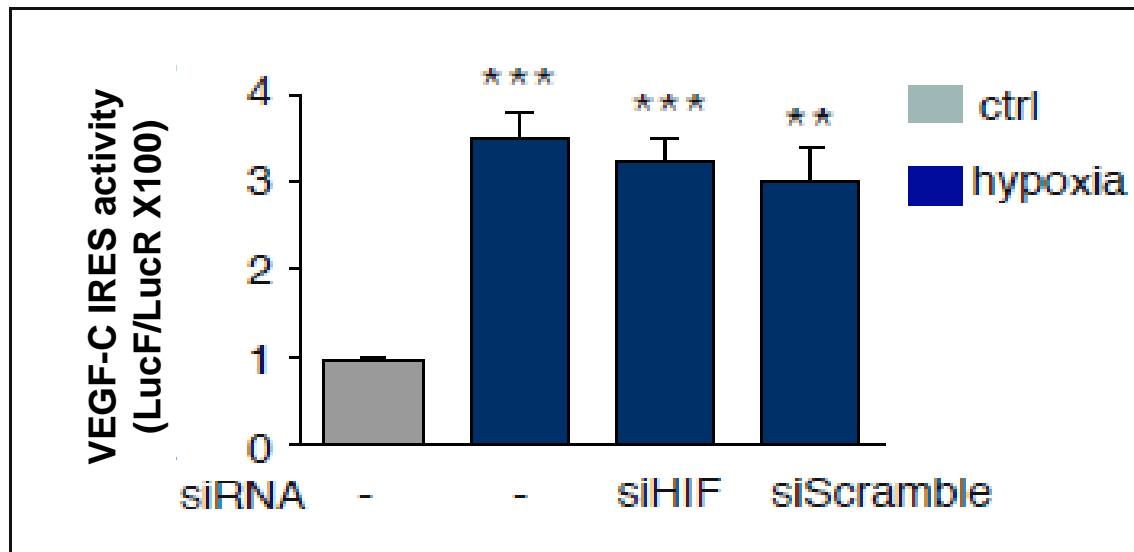


❖ Régulations traductionnelles



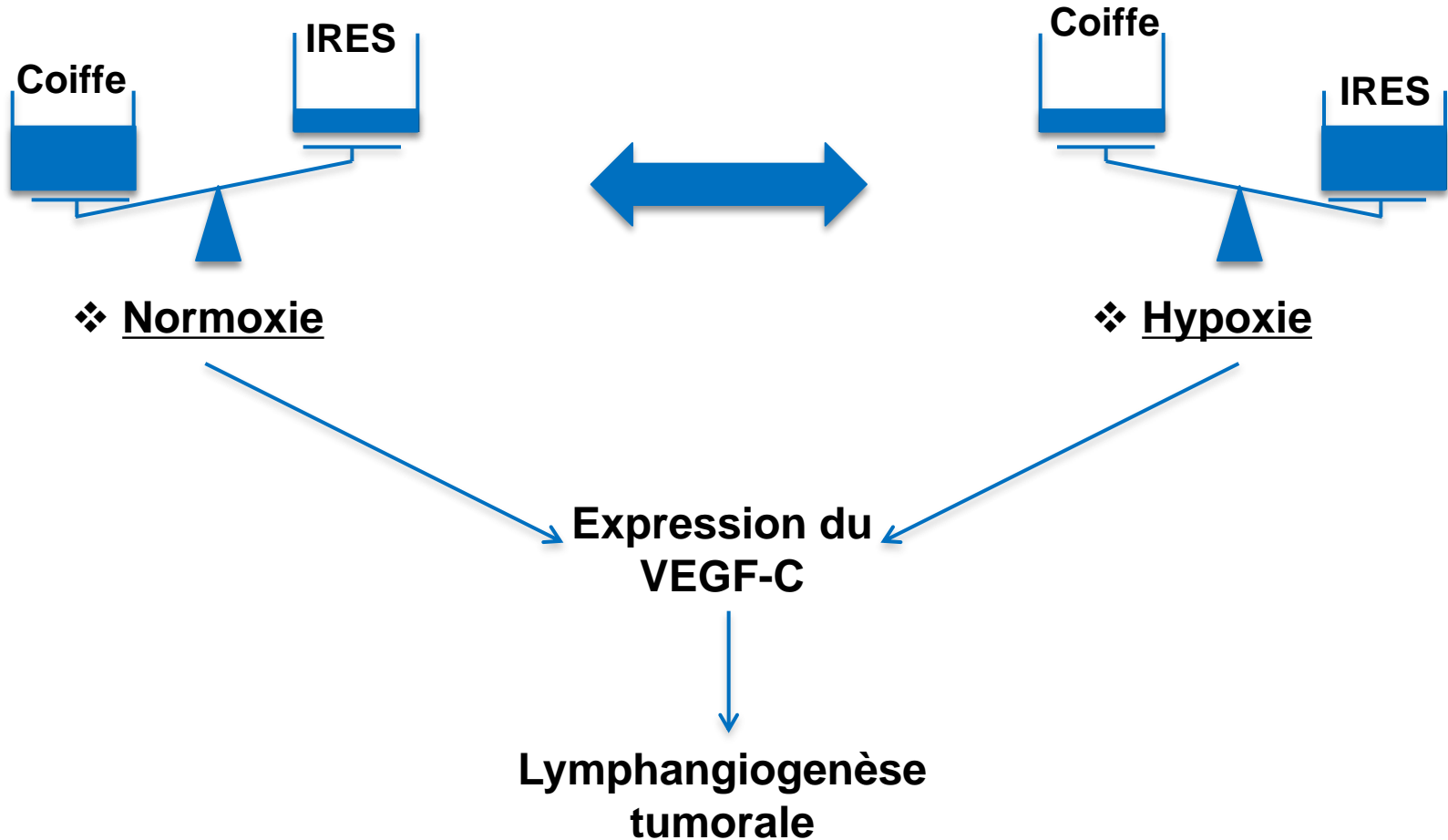
Implication de HIF1 α dans l'activation de l'IRES du VEGF-C?

❖ Activité IRES VEGF-C



L'hypoxie induit l'IRES du VEGF-C via un mécanisme traductionnel indépendant de HIF1 α .

Conclusion



Remerciements

**Institute of Metabolic and
cardiovascular diseases of Toulouse**

Team 15

Barbara Garmy-Susini

Clément Fraisnay

Monica Kessner

Marianne Spruit

Anne-Catherine Prats

Françoise Pujol

Franky Hantelys

Edith Renaud

Toulouse Cancer Research Center

Julie Guillermet-Guibert

Stéphane Pyronnet

Corinne Bousquet

Stéphanie Cassant-Sourdy

Peter Carmeliet

Anna Kuchnio

Mieke Dewerchin

MB. Delisle

Anne Gomez-Brouchet

Françoise Lenfant

Pascale Romby

Stefano Marzi

AC. Helfer

