



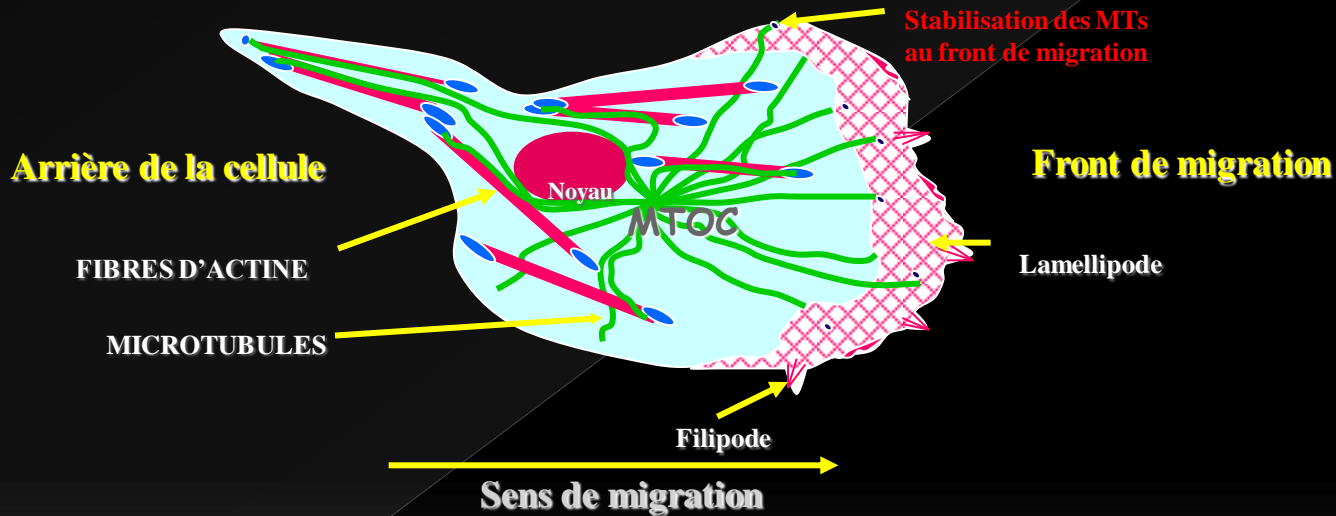
# Microtubules et VEGF : quelle relation dans l'angiogenèse ?

G. Gauthier, S. Honoré, D. Braguer

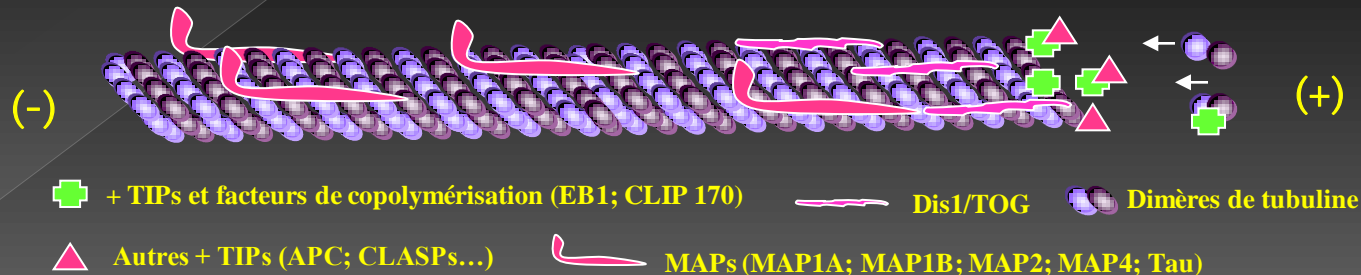
Pharmacie CHU Timone et INSERM U911 (Centre de Recherche en Oncologie biologique et Oncopharmacologie),  
Faculté de Pharmacie, Université de la Méditerranée, Marseille

# MTs : Rôles dans la cellule

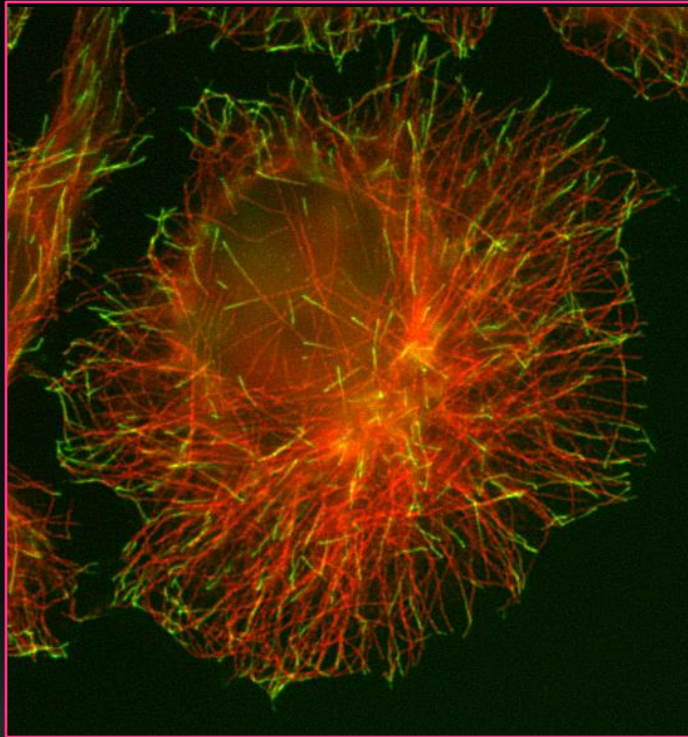
- Tube creux composé de protofilaments formés de dimères d'alpha et bêta tubuline, rôles : mitose, migration



- Structure polarisée et dynamique, régulation par des protéines stabilisatrices ou déstabilisatrices (EB1...)

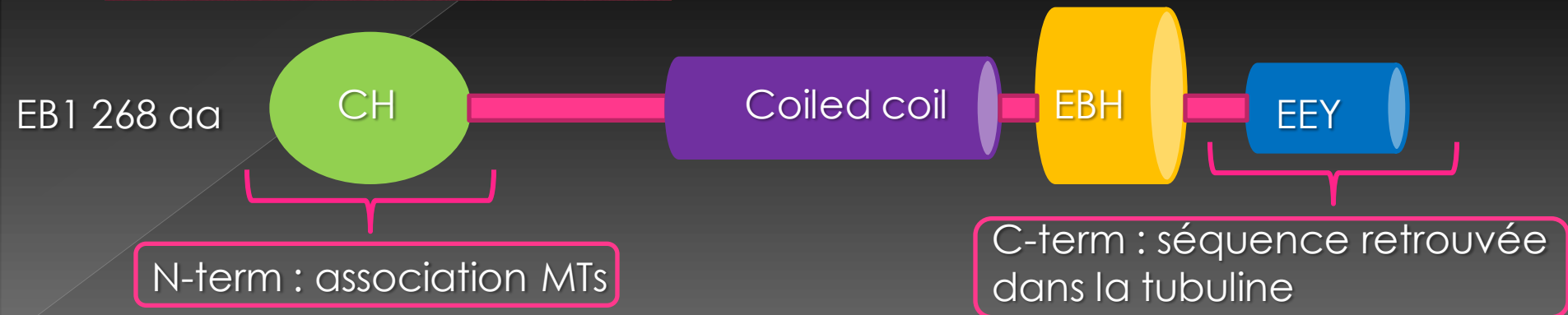
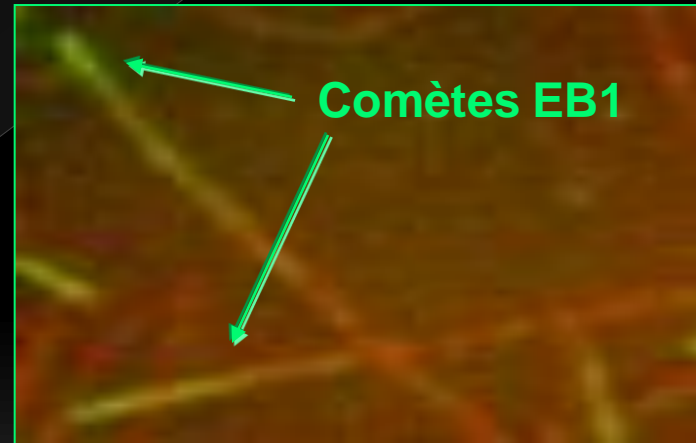


# MTs et EB1



**EB1 :**

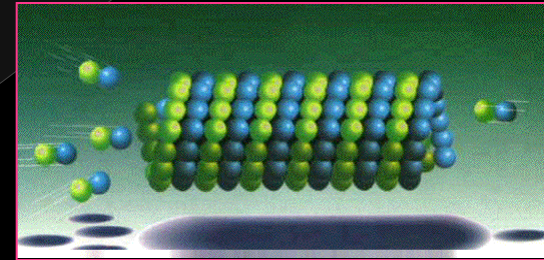
+TIPs , Interactions du cytosquelette :  
MTs, actine avec les sites d'adhérence  
permettant la migration



# MTs, VEGF : cibles médicamenteuses

VEGF : induit la néoangiogenèse

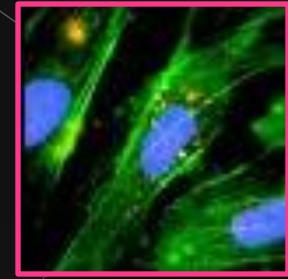
MTs : impliqués dans la migration



Développement de la tumeur et dissémination

- ✓ Les **anti-MT** ou antimitotiques : Vinca-alcaloïdes (vinflunine) ou poisons du fuseau, Taxanes (paclitaxel) qui bloquent les cellules en mitose
- ✓ Thérapies ciblées (inhibiteurs TK, EGFR, anti VEGF...)

# MTs, EB1 et VEGF

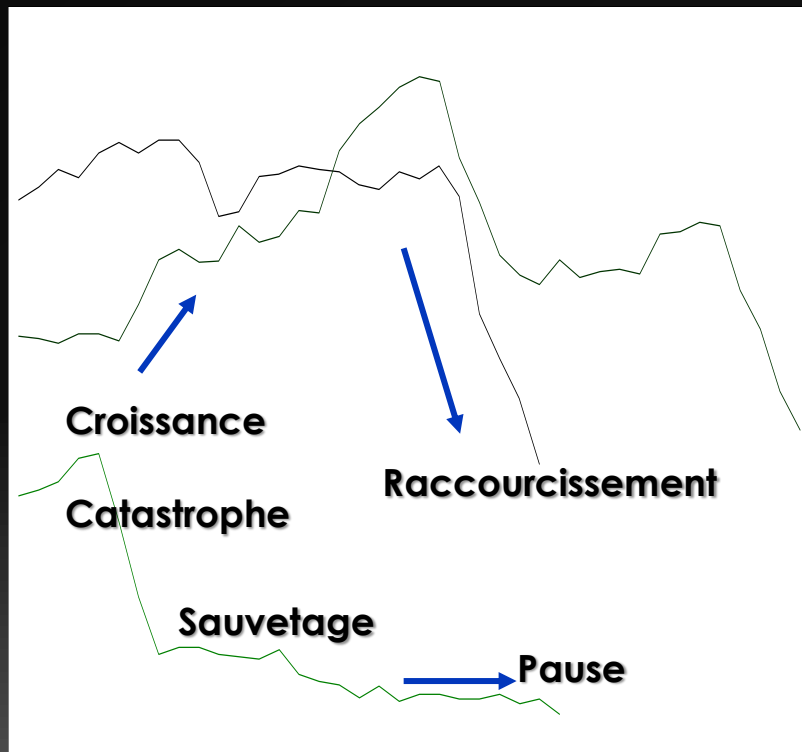


- MTA et cellules endothéliales :
  - > ↗ dynamique MTs → effet **anti-migratoire** + **anti-angiogénique** à faible dose (Pasquier et al. 2005, Pourroy et al. 2006)
  - > ↘ la localisation de EB1 à l'extrémité + des MTs (HMEC)
  - > ↘ de la stabilisation des MTs au niveau des sites d'adhérence (HMEC) (Honore et al. 2008)
- Rôle de EB1 et de la dynamique des MTs dans l'angiogenèse
- Facteurs angiogéniques impliqués dans la régulation de ces phénomènes

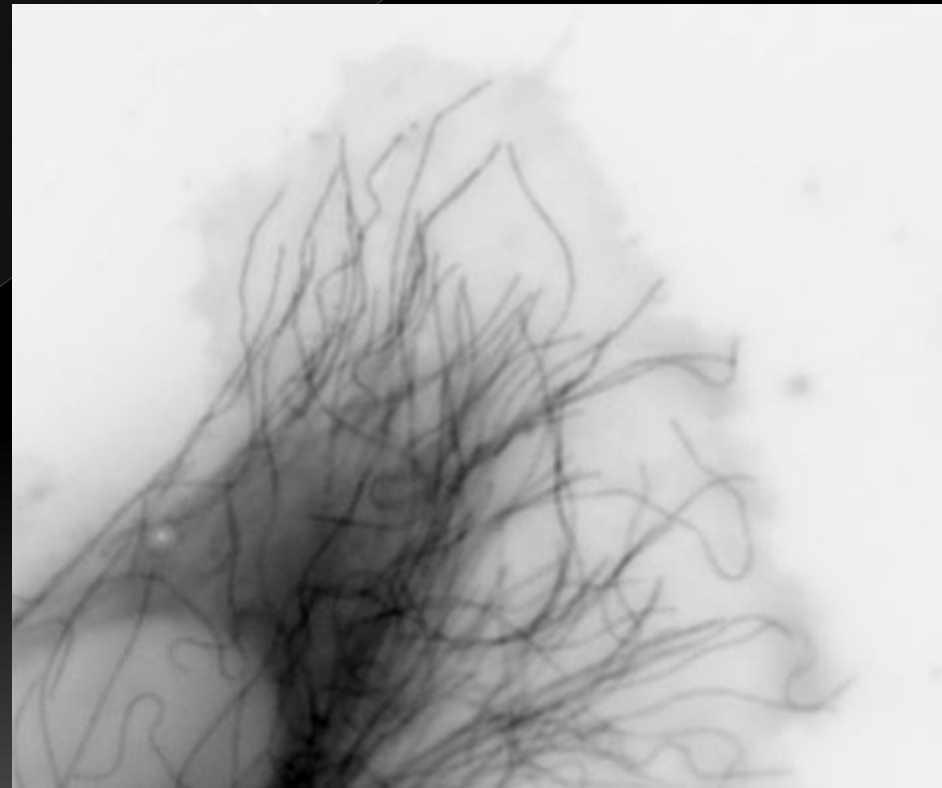


Effet du VEGF sur la dynamique des MTS et de EB1

# Instabilité Dynamique des MTs



Temps



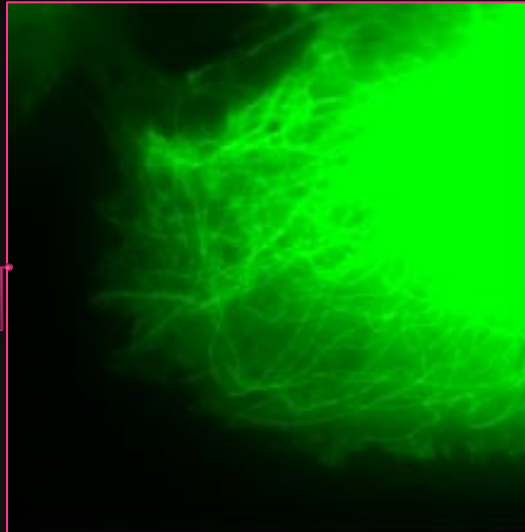
HUVEC  
GFP- $\alpha$  tubuline

# Effet du VEGF sur l'Instabilité Dynamique des MTs

HUVEC

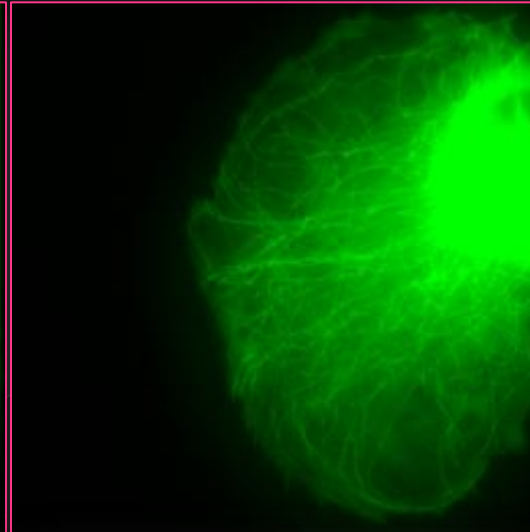
Contrôle

MTs dynamiques



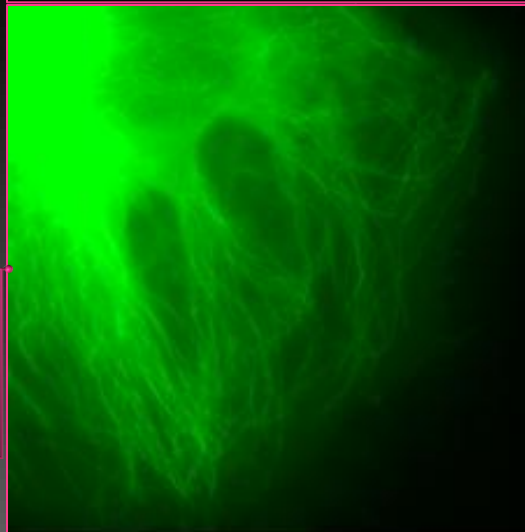
VEGF

MTs stabilisés à la périphérie



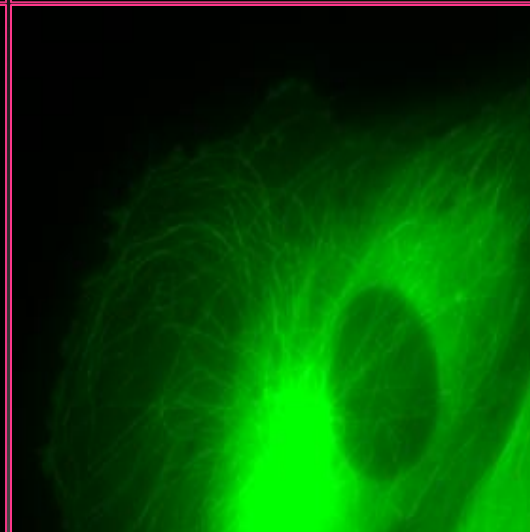
Anti-VEGF

MTs dynamiques n'atteignant pas la périphérie

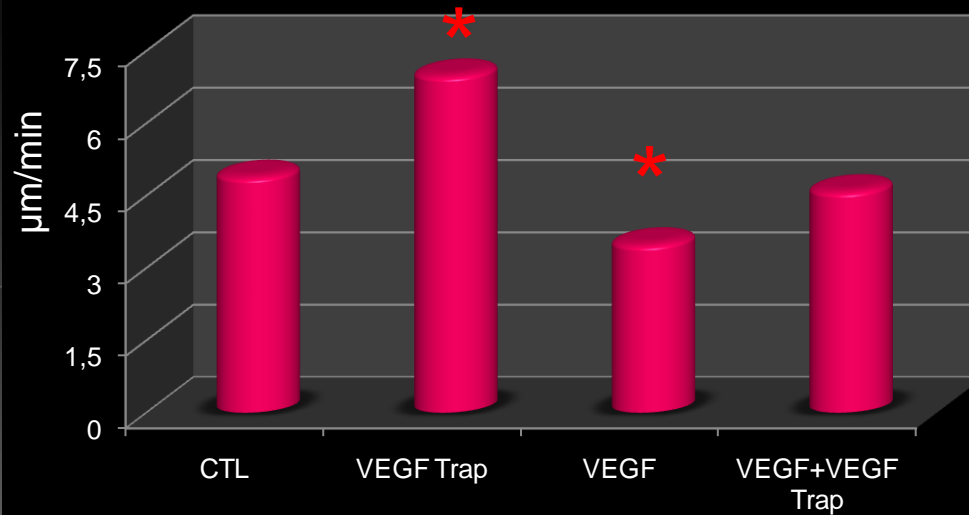
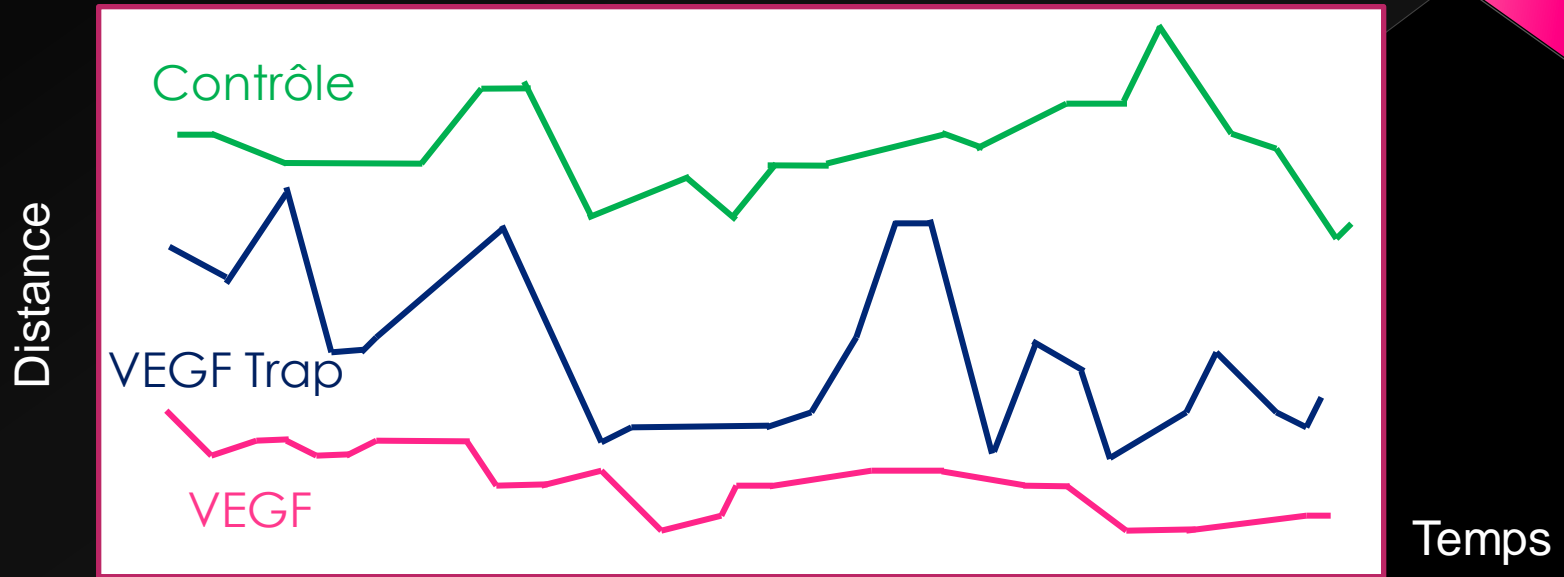


Anti-VEGF+VEGF

MTs dynamiques



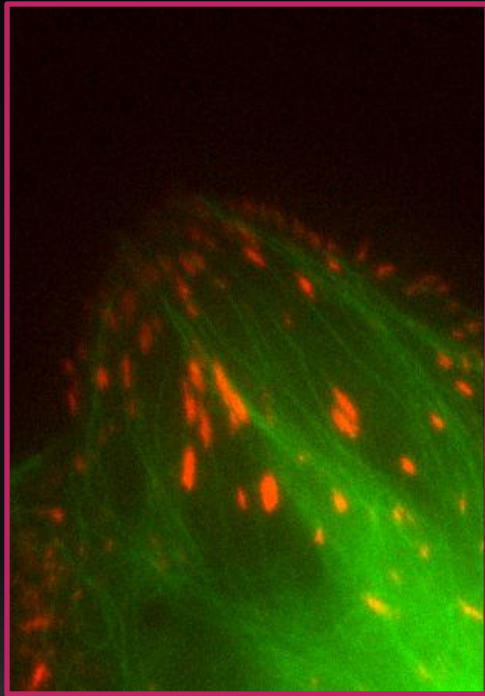
# Effet du VEGF sur l'Instabilité Dynamique des MTs



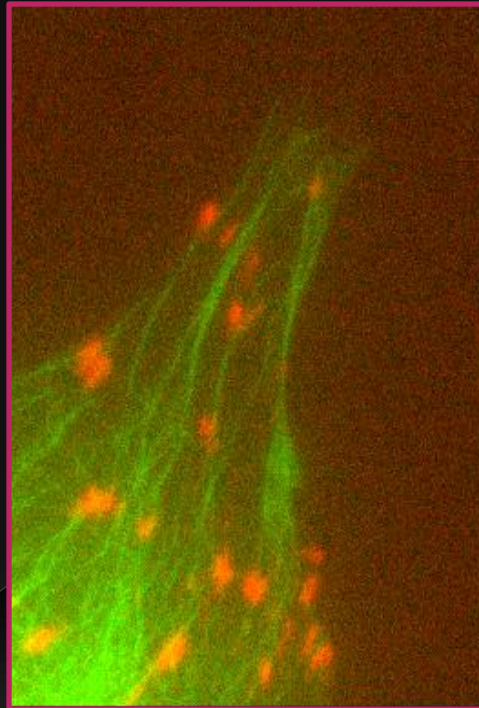
\*  $p \leq 0,005$  vs CTL



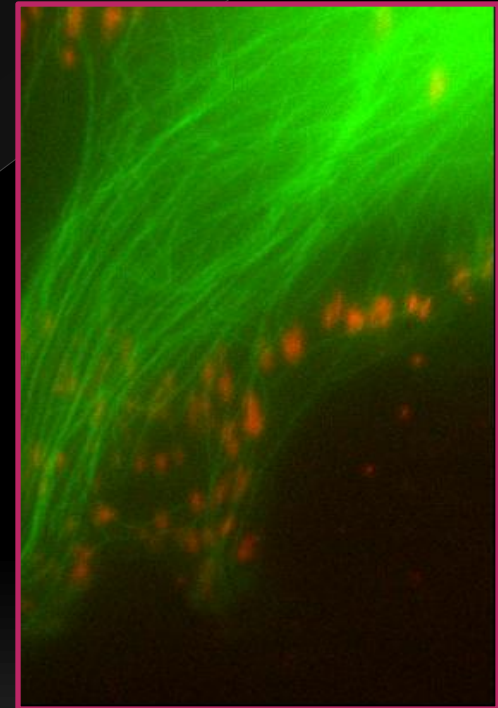
# Ciblage des plaques d'adhérence par les MTs



Contrôle



VEGF

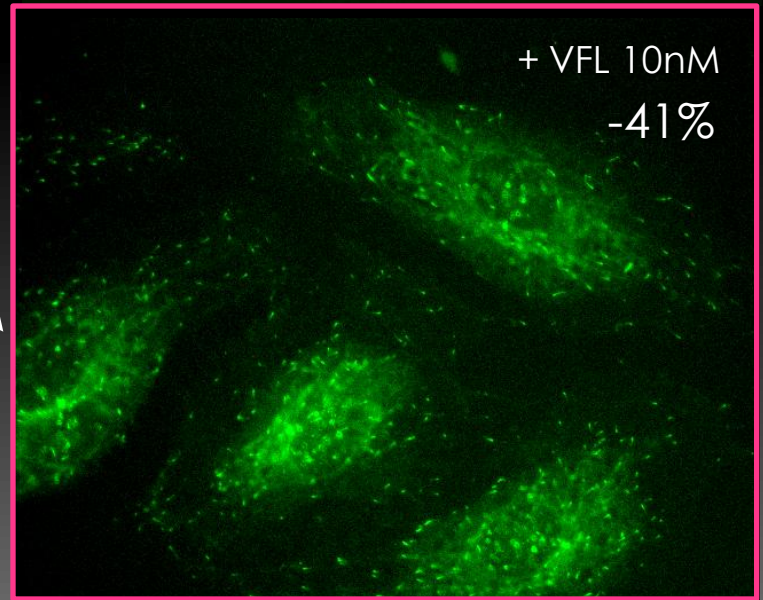
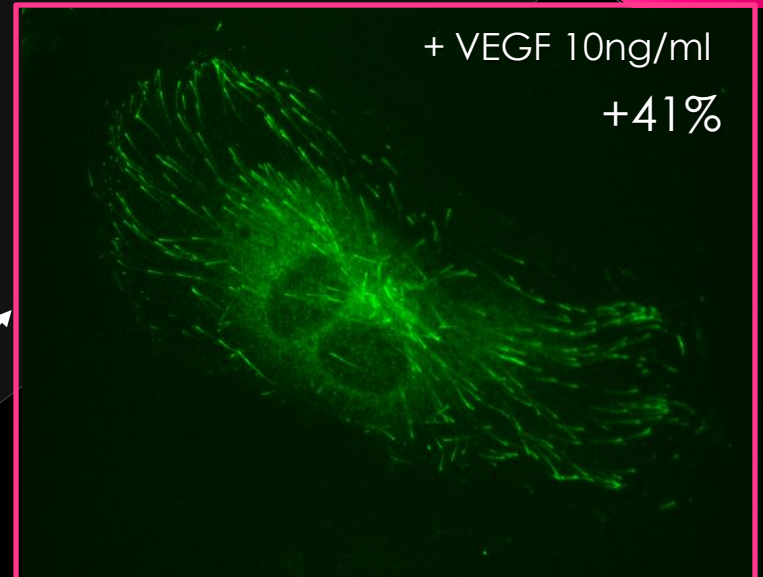
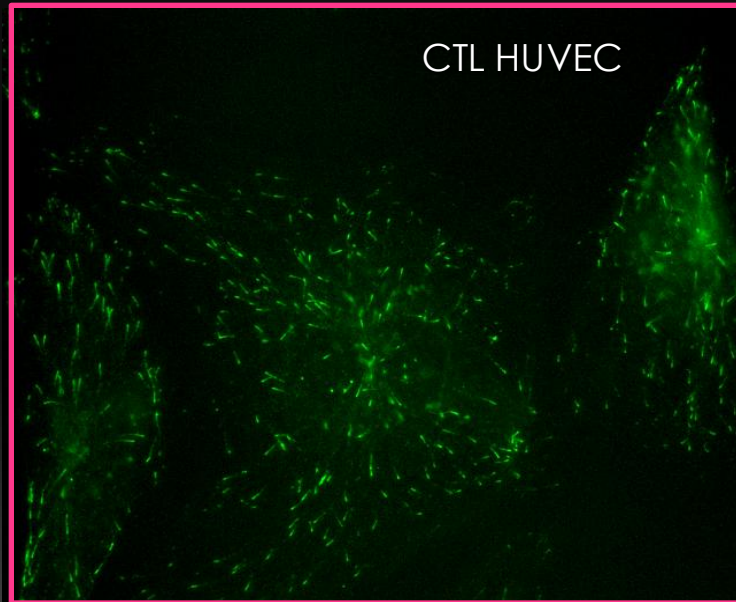


VEGF Trap

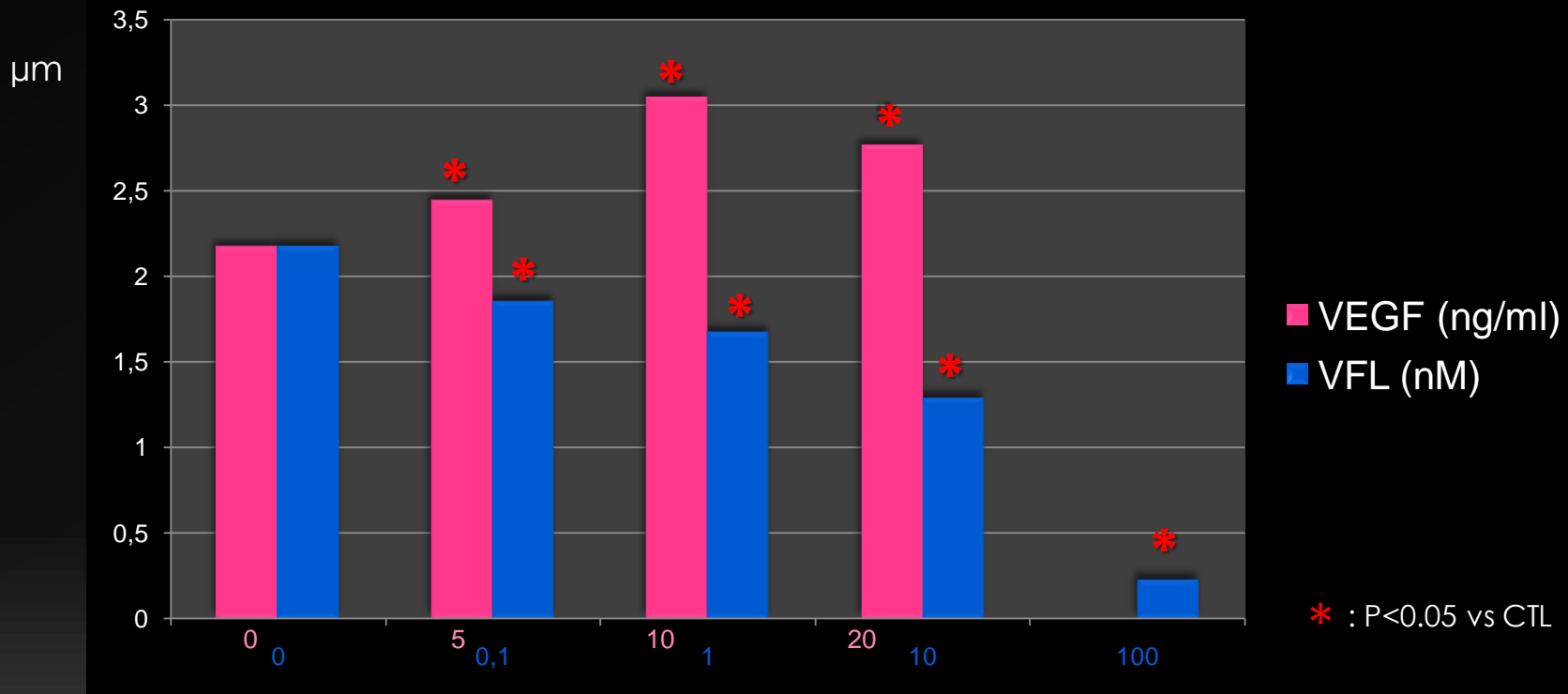
➔ Le VEGF stabilise les MTs au niveau des plaques d'adhérence

# Effets du VEGF et de la VFL sur EB1

Longueur des comètes ( $\mu\text{m}$ )

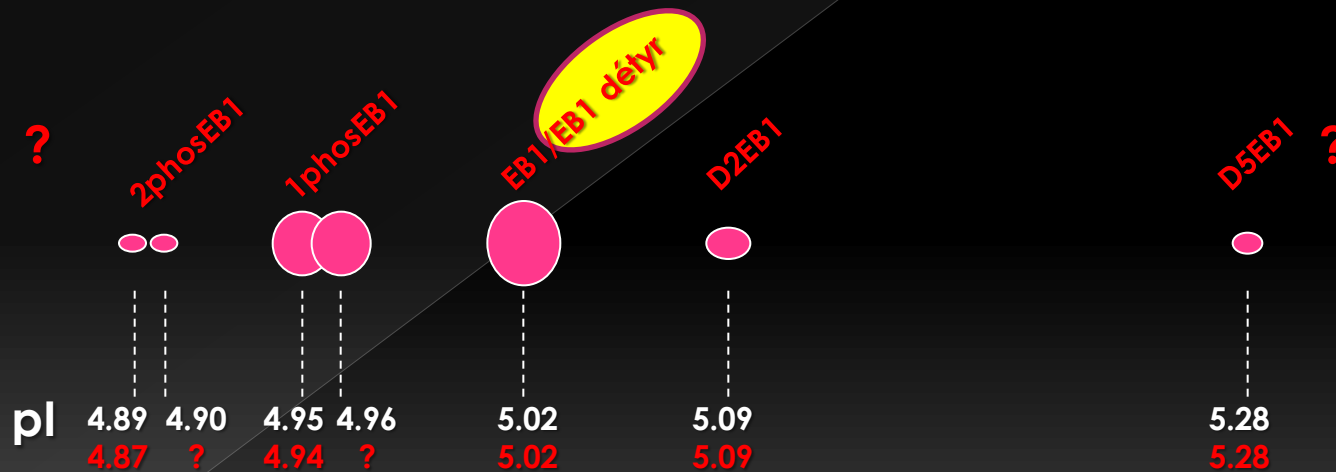
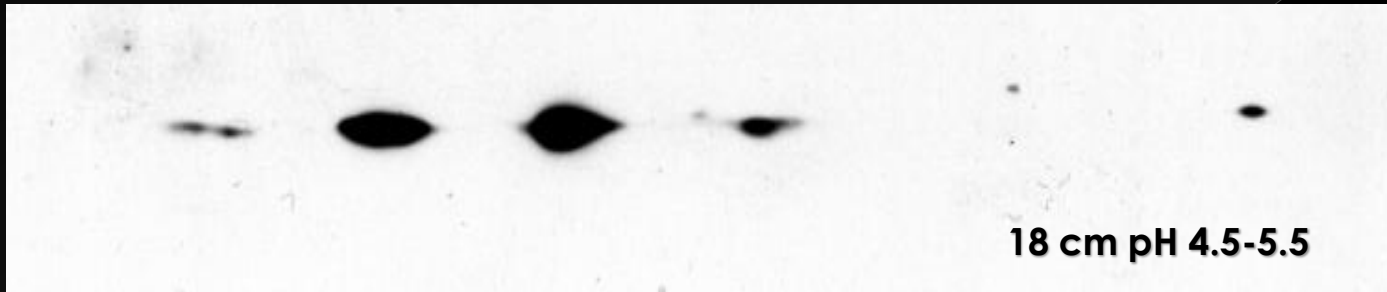
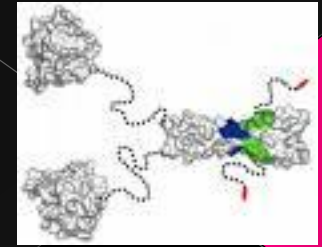


# Effets du VEGF et de la VFL sur EB1



	VEGF Trap	VEGF 10ng/ml	VEGF + VEGF Trap	VFL 10nM	VFL + VEGF
% variation comètes	+ 1,4	+ 41,5	+ 5,8	- 40,6	-34,3

# Western Blot 2D EB1



EB1

mavnvystsvtsdnlshrhdmlawineslqInltkieqlcsgaaycqfmdmlfpgsialkkvkfqakleheyianfkilqagfkrmg  
 vdkiiPVdKlVkgkfqdnfefvqwfkkfdanydgkdydpvaarqggetavapslvapalnkpkkpltsssaaparpistart  
 aaapkagpgvvrknpgvgngddeaaelmqqvnlktvedlekerdfyfgklrnielicqenegendpvlqrivdilyatd  
 egfvipdegppqeeq<sup>eeY</sup>

# Conclusion

- ◉ Les **MTs** et **EB1** intègrent les signaux du micro environnement tumoral
- ◉ Le **VEGF** et les **MTAs** ont des effets opposés sur la dynamique des MTs et de EB1
- ◉ Bénéfice clinique d'une association **anti-VEGF / MTA**
- ◉ **EB1** : cible thérapeutique dans l'angiogenèse?

# UMR 911 CRO2

## Equipe « Cytosquelette Microtubulaire et Progression Tumorale »



P.BARBIER  
V.BOURGAREL  
**D.BRAGUER**  
D.CALIGARIS  
M.CARRE  
F.DEVRED  
S.DOUILLARD  
M-A.ESTEVE

G. GAUTHIER  
**S.HONORE**  
H.KOVACIC  
B.LACARELLE  
D.LAFITTE  
N.MCKAY  
A.PAGANO  
E.PASQUIER

V.PEYROT  
B.POURROY  
A.ROVINI  
A.SADOK  
A.SAVRY  
C.VILLARD  
**P.VERDIER PINARD**

