

# Rôle d'EB1 dans la progression du glioblastome

Dr. Raphaël Bergès



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille



Centre de  
Recherche en  
Oncologie biologique et  
Oncopharmacologie

# Les gliomes



## Généralités

- Tumeurs cérébrales primaires **les plus fréquentes** (2400 cas/an en France)
- Dérivent des **cellules gliales**
- 4 grades: I – II: bas grades; III – IV: **gliomes malins** (glioblastome = grade IV)

## Pronostic

- Grade III: 2 à 3 ans; Grade IV (glioblastome): 12 à 15 mois

## Traitements

- Difficile: localisation et du caractère **très infiltrant**
- Chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie
- Cellules en migration moins sensibles aux drogues

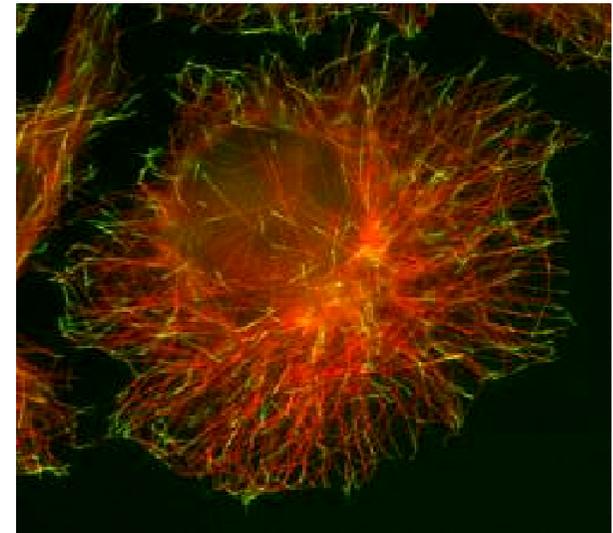
→ **Intérêt de nouvelles stratégies ciblant la migration**



# La protéine EB1 (End-Binding protein 1)



- Protéine de 35 kDa, appartient à la famille des +TIPs
  - Contrôle de la dynamique des microtubules
  - Association des microtubules avec différentes structures de la cellule
  - Implication dans division et migration cellulaire, morphogénèse
- 
- Surexpression dans certains cancers (ONCOGENE)
  - Cancer du sein
  - Carcinomes œsophagiens et gastriques
  - Hépatocarcinomes



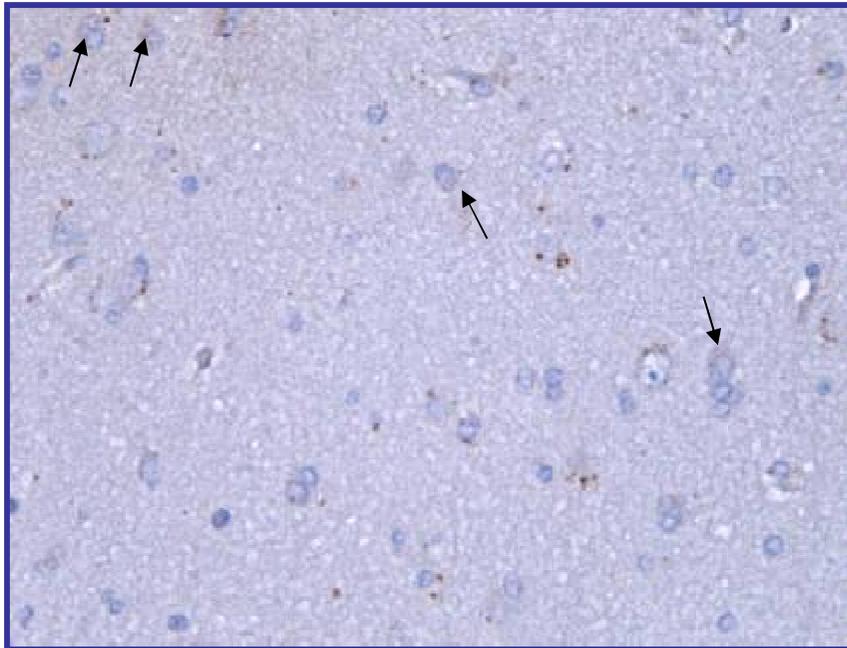
**? Qu'en est-il pour le glioblastome? ?**

# Analyses histopathologiques comparatives

Marquage EB1 sur coupes paraffinées

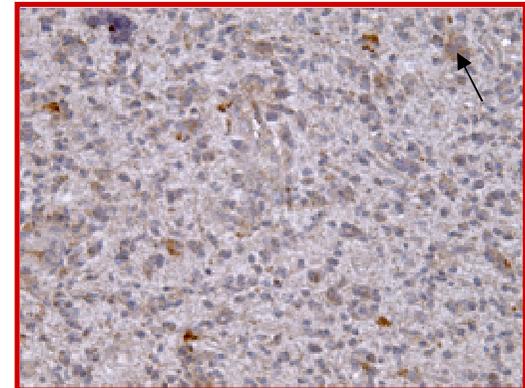
Tissu sain

#1

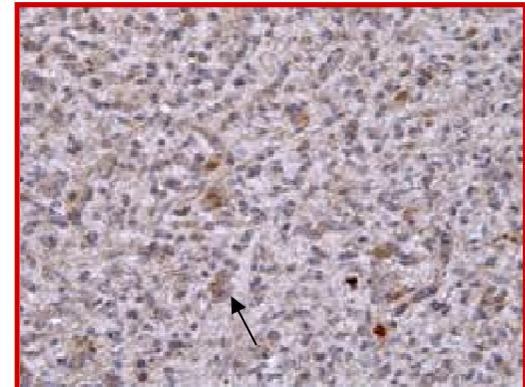


Glioblastome

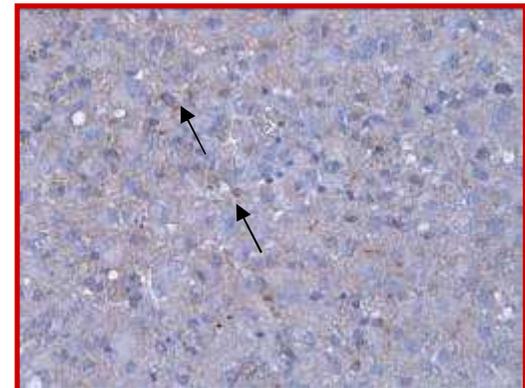
#2



#3



#4



➤ **Augmentation du marquage EB1 sur les coupes de glioblastome**

# Rôle d'EB1 dans la progression des gliomes

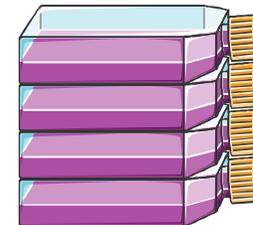


## Lignée U87 avec expression d'EB1 modifiée:

- Sous-expression (shRNA-EB1)
- Surexpression (EB1 humain)

### 1) Analyse des effets in vitro (cellules U87)

- Croissance cellulaire (viabilité, prolifération)
- Migration



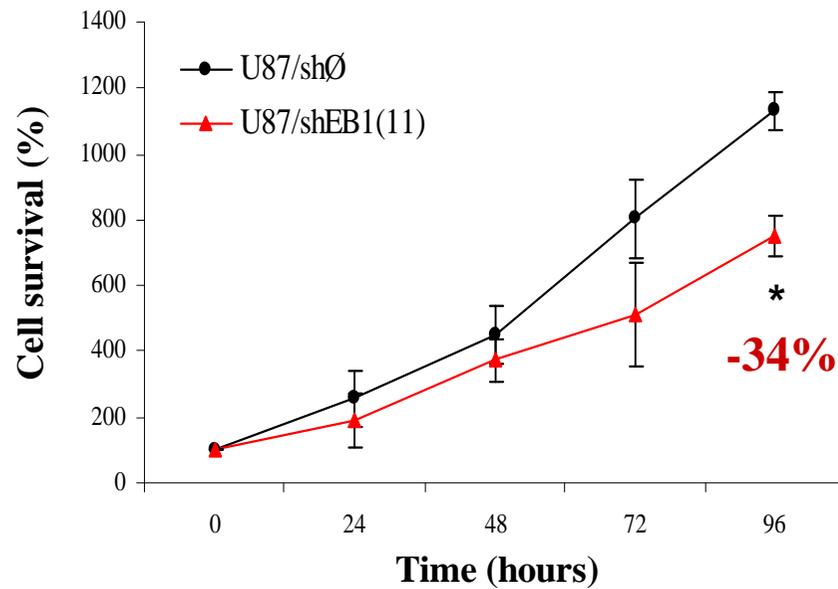
### 2) Analyse des effets in vivo (souris Nude/U87)

- Croissance tumorale (volumes tumoraux, survie)
- Migration

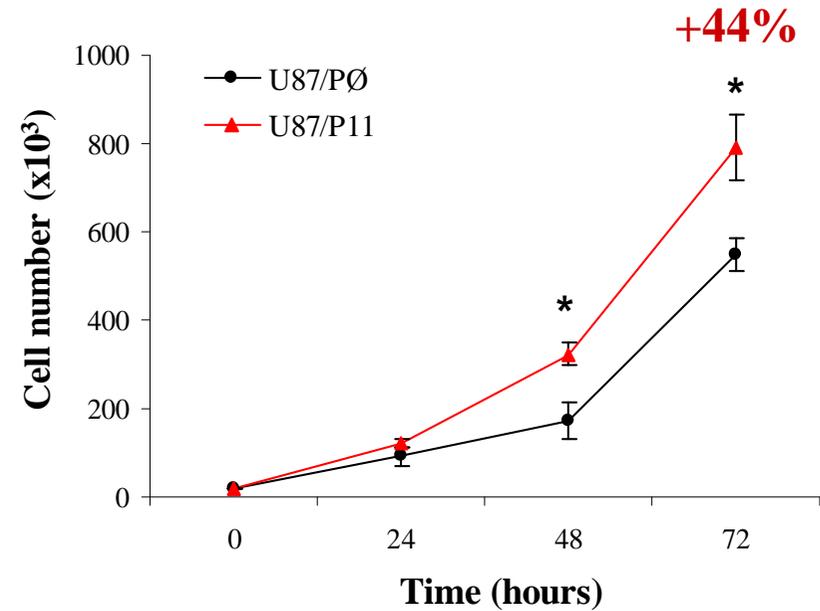


# Expression d'EB1 et prolifération cellulaire

## Sous-expression



## Sur-expression



➤ Corrélation entre l'expression d'EB1 / prolifération

n≥3

\* p ≤ 0.05

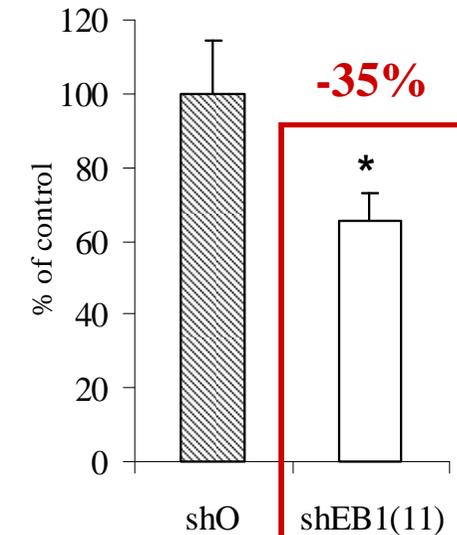
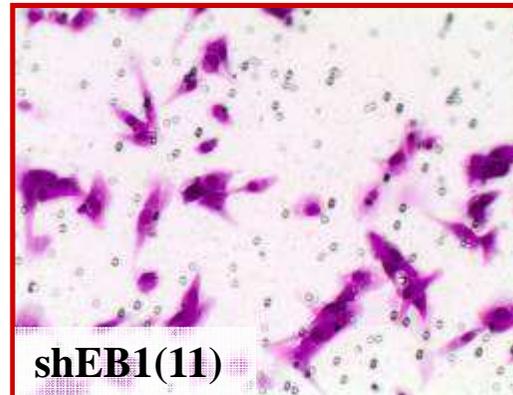
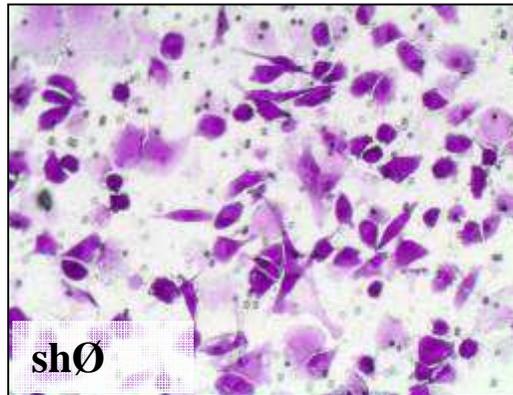
# Expression d'EB1 et migration cellulaire

n≥3

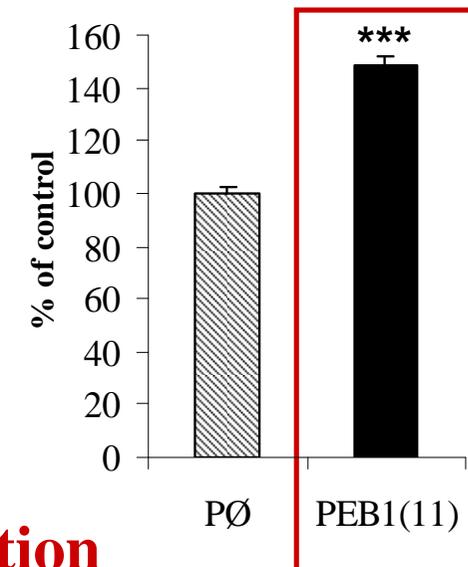
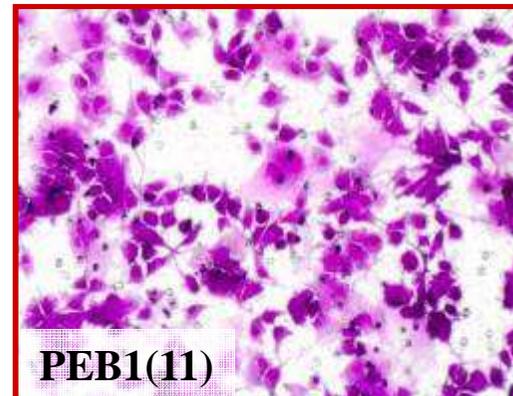
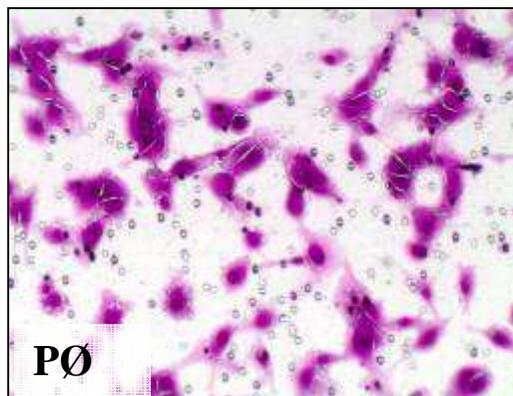
\* p ≤ 0.05

\*\*\* p ≤ 0.001

## Sous-expression



## Sur-expression



➤ **Corrélation entre l'expression d'EB1 / migration**

**+49%**

# EB1 marqueur d'invasion? → Modèle *in vivo*



J0

J14

J21

J28

Survie ?

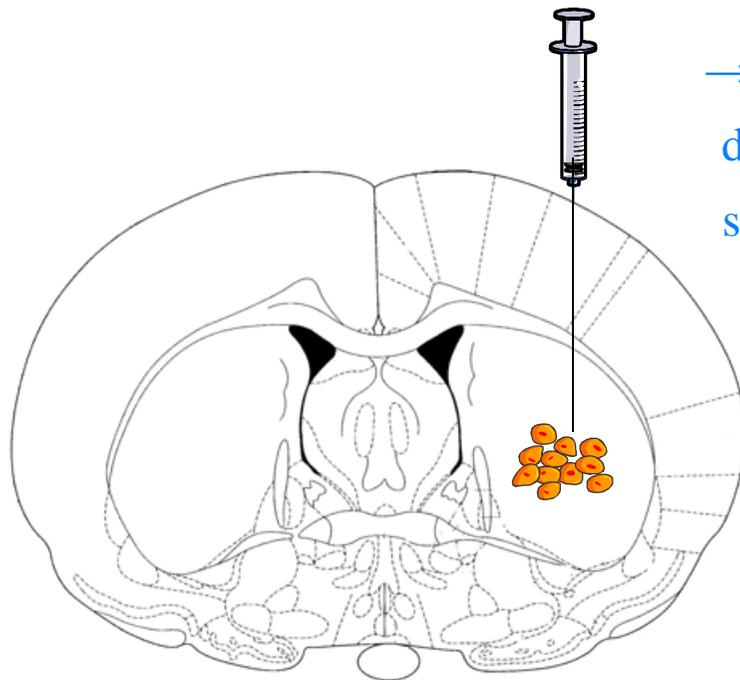
Greffe tumorale :

cellules U87/P0 ou U87/PEB1(11)

= 2 groupes d'animaux

Récupération des cerveaux

→ Volumes tumoraux?

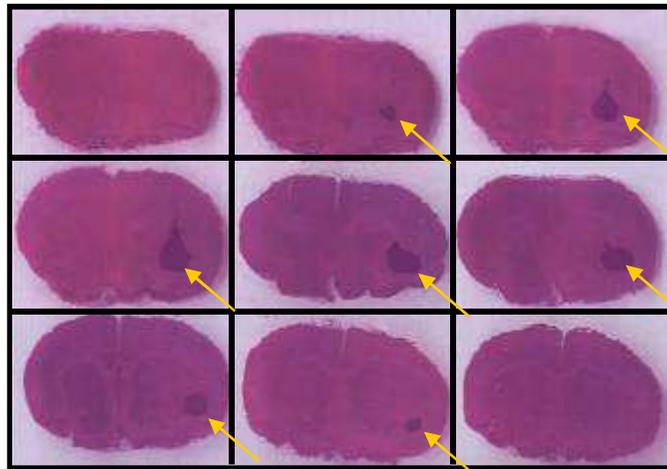


→ Injection stéréotaxique  
de  $5 \cdot 10^5$  cellules dans le  
striatum de **souris nude**

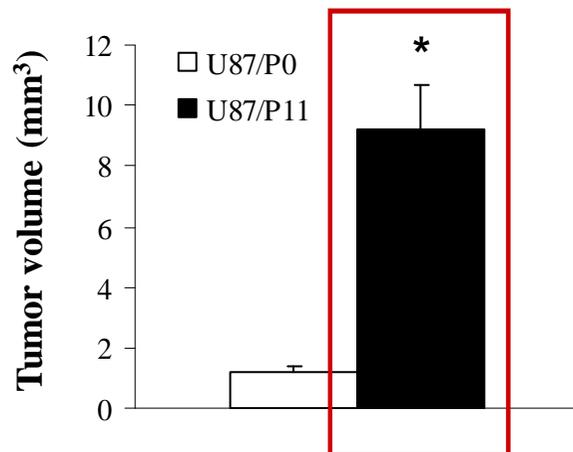
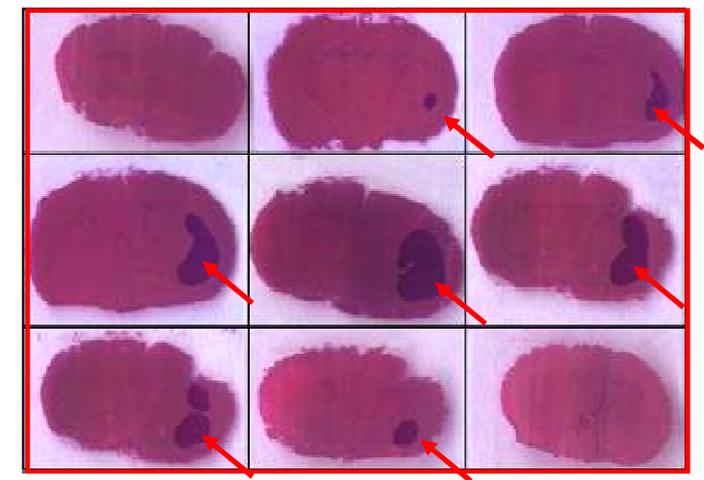
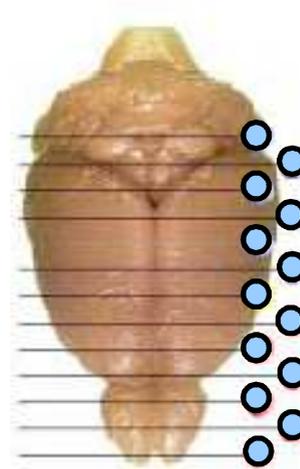


# Comparaison des volumes tumoraux (J14)

Cerveaux U87/P0



Cerveaux U87/P11

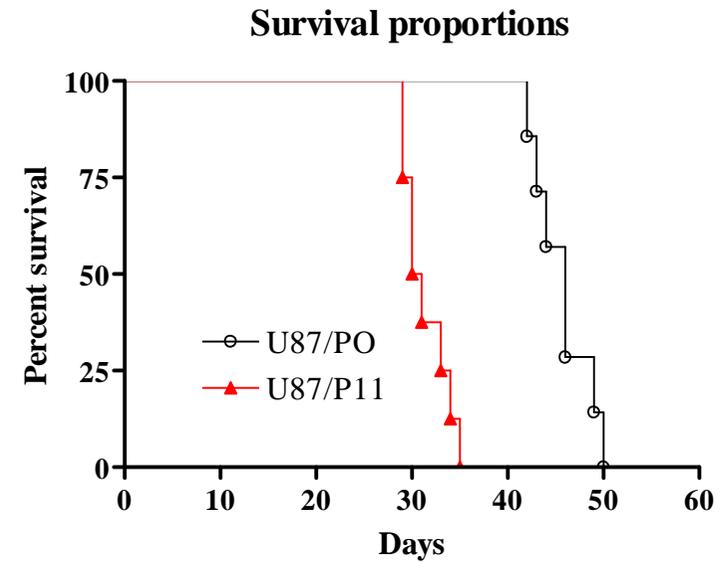
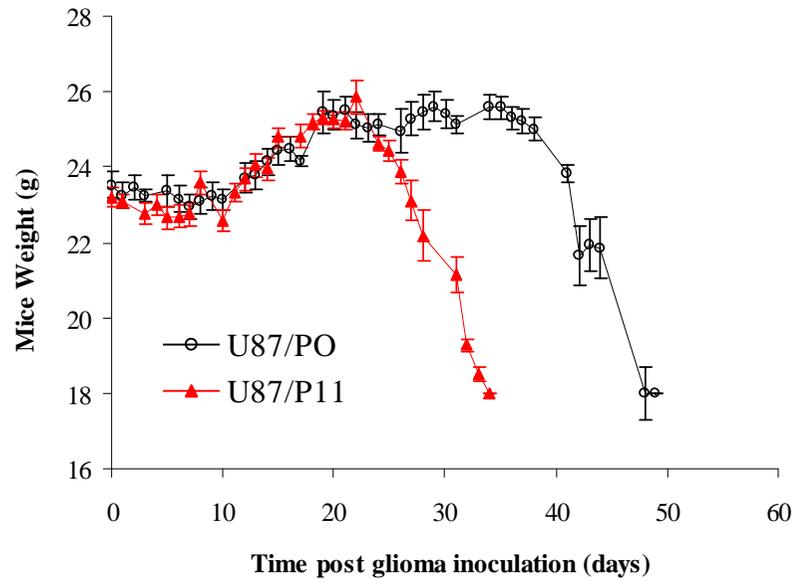


➤ **Augmentation des volumes tumoraux  
pour les souris U87/PEB1(11)**

n = 3

\* p ≤ 0.05

# Etude de survie



➤ **EB1 marqueur pronostique**

	Median survival
U87 / PØ	46
U87 / P 11	30.5

\*\*\*

n ≥ 7

\*\*\* p ≤ 0.001

# Conclusion / Perspectives



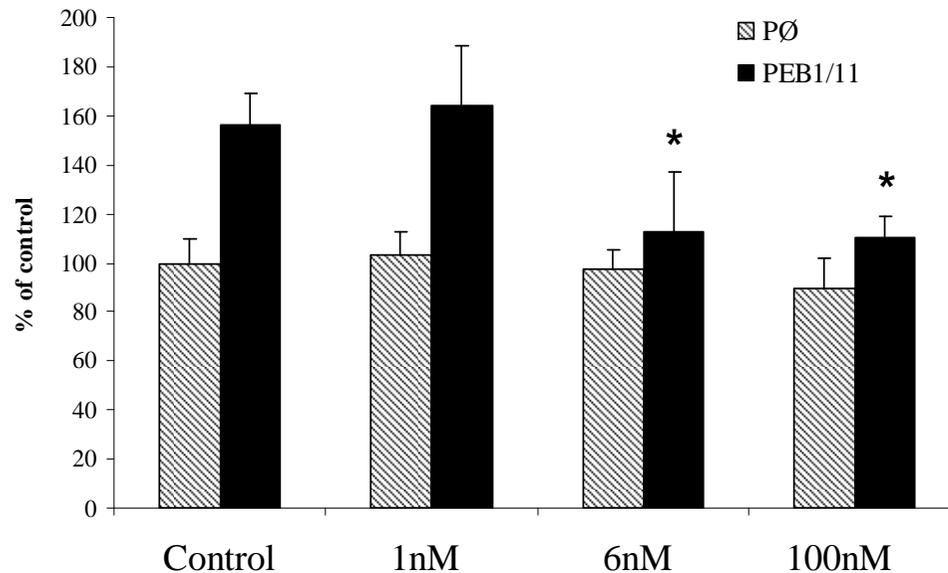
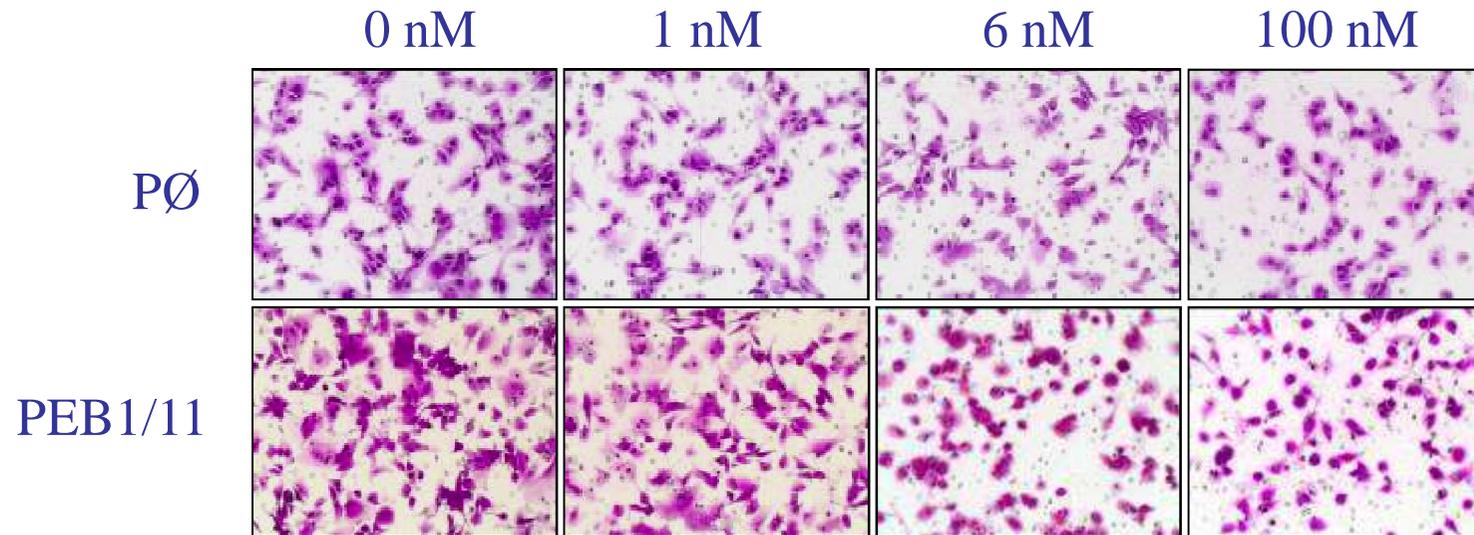
## ➤ **EB1: Marqueur d'invasivité tumorale ou pronostique du glioblastome**

- Poursuite des analyses ICH sur coupes de GBM de patients  
→ corrélations expression d'EB1 / données cliniques

## ➤ **Exploitation du modèle cellulaire U87/sur-expression d'EB1**

- Implication d'EB1 dans la réponse aux agents thérapeutiques  
(agents anti-microtubules / Témazolomide)

# Sur-expression d'EB1 et effets anti-migratoires des vinca-alcaloïdes



➤ Sur-expression d'EB1 corrélée avec un gain de sensibilité aux vinca-alcaloïdes

▶ Effets à vérifier *in vivo*

n=3; \* p ≤ 0.05

# Merci de votre attention!



**INSERM U911 – MARSEILLE**



**EQUIPE 1**

**D.BRAGUER**  
**S.HONORE**  
**V.BOURGAREL**  
**M.CARRE**  
**M-A.ESTEVE**  
**R.BERGES**  
**A.ROVINI**  
**N.MCKAY**  
**G.GAUTHIER**  
**O.RICCI**  
**P.N.URBAIN**  
**M-P.MONTERO**  
**N.ANDRE**  
**A.SAVRY**  
**M.LEGRAND**

**EQUIPE 4**

**D.FIGARELLA**  
**L.OUAFIK**  
**N.BAEZA**

**SERVICE**  
**D'ANATOMIE**  
**PATHOLOGIQUE,**  
**HOPITAL DE LA**  
**TIMONE,**  
**MARSEILLE**

**DEPARTEMENT**  
**DE NEURO-ONCOLOGIE**  
**OLIVIER CHINOT**

# Inserm



**Institut national  
de la santé et de la recherche médicale**



**Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille**