

Biomodélisation / Biological modelling

Microenvironnement cellulaire, PAI-1 et migration cancéreuse

Michel Malo, Cécile Charrière-Bertrand, Chafika Chettaoui, Élisabeth Fabre-Guillevin,
François Maquerlot, Alexandra Lackmy, Benoît Vallée, Franck Delaplace,
Georgia Barlovatz-Meimon*

Équipe DYNAMIC, « Dynamique du microenvironnement cellulaire », IBISC (Informatique, biologie intégrative et systèmes complexes),
FRE 2873 CNRS, université d'Évry–Val d'Essonne, université Paris 12, Génomole,
523, place des terrasses de l'Agora, 91000 Évry, France

Reçu le 18 octobre 2005 ; accepté après révision le 28 mars 2006

Disponible sur Internet le 7 septembre 2006

Présenté par Michel Thellier

Résumé

Le processus cancéreux est une dynamique complexe, dont l'intégration de tous les paramètres nécessite de mieux comprendre les événements observés aux différentes échelles et d'en modéliser les interactions. La modification d'assemblages moléculaires « matricellulaires » peut déclencher le processus métastatique. In vitro, un microenvironnement cellulaire, très enrichi en PAI-1 matriciel, entraîne une modification du comportement des cellules qui adoptent le mode de migration amiboïde et présentent toutes les caractéristiques morphologiques de l'état post-transition mésenchymateuse-amiboïde et ses conséquences. PAI-1 apparaît donc comme une protéine *matricellulaire* capable de déclencher le processus à l'échelle moléculaire, cellulaire, et tissulaire, susceptible d'engager un pronostic concernant l'organisme entier. *Pour citer cet article : M. Malo et al., C. R. Biologies 329 (2006).* © 2006 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The PAI-1 swing: Microenvironment and cancer cell migration. Cancer is a complex and dynamic process caused by a cellular dysfunction leading to a whole organ or even organism vital perturbation. To better understand this process, we need to study each one of the levels involved, which allows the scale change, and to integrate this knowledge. A matricellular protein, PAI-1, is able to induce in vitro cell behaviour modifications, morphological changes, and to promote cell migration. PAI-1 influences the mesenchymo-amoeboid transition. This matricellular protein should be considered as a potential 'launcher' of the metastatic process acting at the molecular, cellular, tissular levels and, as a consequence, at the organism's level. *To cite this article: M. Malo et al., C. R. Biologies 329 (2006).*

© 2006 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : PAI-1 ; Protéine matricellulaire ; Migration amiboïde ; Non-proportionnalité des effets

Keywords : PAI-1; Matricellular protein; Amoeboid migration; Nonlinear effects

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : georgia.barlovatz@ibsc.fr (G. Barlovatz-Meimon).

Abridged English version

Cancer is a complex process caused by a cellular dysfunction leading to a whole organ or even organism vital perturbation. To better understand this process we need to understand each of the levels involved and what allows the change of scales.

A matricellular protein, called PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor type I) has been identified as able to induce cell adhesion, reorganization of actin cytoskeleton and morphological changes, and to promote cell migration. PAI-1 participates in a regulation network linking the extracellular matrix and the cell. The molecular bridge formed by this protein and others is able to transduce biochemical and biomechanical signals to the cell. The cell response can be evaluated in terms of mRNA rate constants. It can further be assessed by the evaluation of migration mode or speed. We are using the game theory and the game network theory to model this dynamic at the cell scale.

PAI-1, found closely around the most invasive tumours, represents an independent factor of bad prognosis. Cancer cells, having undergone the epithelial-mesenchymal transition (EMT), can use PAI-1 for their migration. However, if the environment is very rich in PAI-1, the cells undergo a second transition, the so-called mesenchymal–amoeboid transition (MAT). Their migration becomes then ‘amoeboid’ and is very different from the mesenchymal migration, at least by the independence towards integrins and protease activity. This amoeboid state is characterized by a complete reorganisation of actin (with actin rings) and by the activation of the Rho GTPases transduction pathways. Furthermore, in the presence of this particular (i.e. PAI-1-enriched) environment, the cells down-regulate their PAI-1 mRNAs rate constants.

From the cellular level to the tissue level

The regulation network occurs at the cellular/micro-environmental level and includes a PAI-1 concentration threshold. However, the consequences of a unique cell MAT can be its escape from the initial tumour, i.e. metastatic migration. If this occurs, the moving cancer cell will meet a microenvironment in which PAI-1 progressively decreases, and the cell could return to the mesenchymal condition through an inverse transition (from amoeboid to mesenchymal behaviour). As it is a cancer cell, it will proliferate, produce more PAI-1 (a characteristic of the most invasive cells) and perhaps again undergo MAT. The PAI-1 negative feedback in terms of RNAs, described earlier, could help this regula-

tion to occur. We have perhaps identified one of the conditions for a cell to undergo MAT and return. This might be of importance in the understanding of the metastatic escape. To complete our experimental approach, we used the Game theory to model the molecular network involved in this process (see Manceny et al. [37]).

A nonlinear system

The regulation of a given cancer cell behaviour by its PAI-1 microenvironment could then be considered as a cause leading to consequences at the organ or the organism level. And its critical transition point is that one single molecule of PAI-1 could do the job! In avalanches, it is known that at the critical state, the output is not proportional to the input, that is, the system is highly nonlinear and gives rise to ‘non-obvious’ effects. Could the PAI-1 swing (i.e. effect of one more or one less molecule of PAI-1) control the ‘biological avalanche’ of cancer? This hypothesis is illustrated in Fig. 1.

1. Cancer, migration cellulaire : un changement d'échelle ?

Le processus cancéreux est une dynamique complexe : pour mieux comprendre les événements observés à différentes échelles (moléculaire, cellulaire, tissulaire et de l'organisme) il faut intégrer l'ensemble des paramètres qui nous semblent contrôler la dynamique du système dans un modèle mécanistique global.

À l'échelle de l'organisme, il s'agit d'une pathologie. Celle-ci est issue d'un dysfonctionnement moléculaire qui s'exprime à l'échelle de la cellule (dysfonctionnement d'origine génétique). Cette cellule est elle-même sous l'influence de son environnement immédiat. On retrouve en effet des liens étroits entre le processus cancéreux et le milieu extracellulaire, qui peut induire, permettre, favoriser ou au contraire freiner l'échappement métastatique. Ces liens multiples liant la cellule à son environnement se retrouvent à tous les niveaux : à l'échelle cellulaire, ils sont restreints à l'environnement immédiat de la cellule cancéreuse (c'est le microenvironnement cellulaire), à l'échelle du tissu, la nature des liens est la résultante des différents apports, sécrétions ou présence de cellules tumorales et non tumorales ; à l'échelle de l'organe, ces liens dépendent essentiellement des conséquences systémiques de la pathologie.

Ainsi, à chacune des ces échelles, l'environnement influence les processus biologiques ; mais c'est

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2784323>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2784323>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)