

Information presse

Mise au jour d'un nouveau facteur de progression de métastases osseuses

Les chercheurs de l'Unité Inserm 403 "Physiopathologie des ostéopathies fragilisantes", à Lyon, viennent de montrer qu'un facteur endogène différent de ceux habituellement libérés par la matrice osseuse, l'acide lysophosphatidique (LPA), produit par les plaquettes sanguines, joue un rôle important dans la progression des métastases osseuses induites par les cellules de cancer du sein. Les résultats de cette étude paraissent dans la revue *Journal of Clinical Investigation* datée du 15 décembre 2004.

Les cancers du sein induisent fréquemment la formation de métastases osseuses au niveau desquelles les cellules tumorales produisent un certain nombre de facteurs (cytokines, PTHrP) qui entraînent la dégradation de l'os. Le tissu osseux est un réservoir de facteurs de croissance tels le TGF β et les IGFs. Ces facteurs de croissance libérés de la matrice osseuse stimulent alors à la fois le développement des cellules tumorales et la production par les cellules tumorales de facteurs (PTHrP) chargés de stimuler l'activité de résorption des ostéoclastes (cf. schéma, flèches noires). On décrit la formation d'un « cercle vicieux » au niveau duquel les phénomènes de résorption osseuse et développement tumoral s'entretiennent mutuellement.

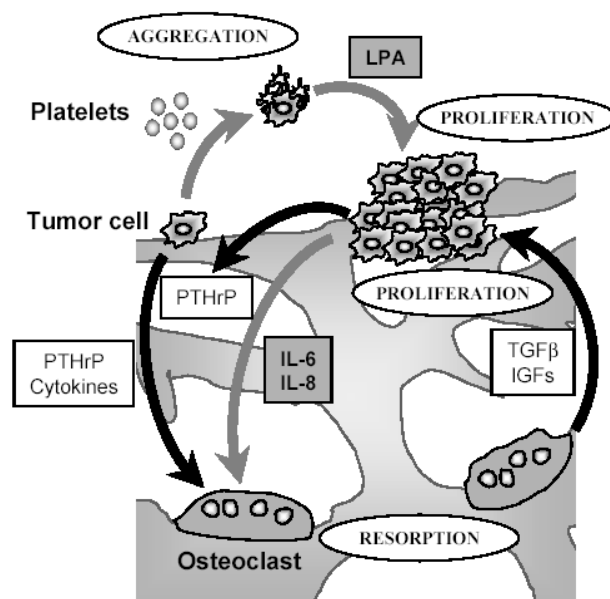
Les traitements actuels des patients ayant des métastases osseuses, utilisant des inhibiteurs de la résorption osseuse tels que les bisphosphonates, permettent de ralentir la progression de la destruction osseuse mais restent malheureusement inefficaces quant à l'évolution ultime de ces métastases.

Olivier Peyruchaud et ses collaborateurs ont observé que l'activité mitogénique du LPA* sur une série de lignées cellulaires humaines de cancer du sein était dépendante de la présence des récepteurs du LPA (LPA₁, LPA₂ et LPA₃). En utilisant une de ces lignées cellulaires comme modèle d'étude, les chercheurs ont observé que la sur-expression inductible de l'un de ces récepteurs (LPA₁) sensibilise de façon spécifique ces cellules à l'action mitogénique du LPA *in vitro*. *In vivo*, la sur-expression de LPA₁ dans les cellules tumorales étudiées amplifie la croissance de xénogreffes sous-cutanées et augmente de façon dramatique la formation des métastases osseuses chez l'animal, en augmentant à la fois la croissance de la masse tumorale et la destruction osseuse. Ces résultats suggèrent que du LPA est

* l'activité mitogénique est l'activité qui stimule la prolifération cellulaire

produit localement dans l'environnement tumoral. Les chercheurs de l'Inserm ont montré que le LPA d'origine plaquettaire est actif sur les cellules tumorales, en stimulant leur prolifération et la production des interleukines IL-6 et IL-8 qui sont deux stimulateurs puissants de la résorption osseuse. Par ailleurs, le blocage de la libération du LPA plaquettaire chez l'animal inhibe la progression des métastases osseuses induites par les cellules tumorales, en agissant sur la progression des lésions ostéolytiques et de la masse tumorale.

Ces résultats suggèrent que la métastase osseuse est le siège d'une cascade de réactions impliquant cellules tumorales, LPA, plaquettes sanguines activées, et interleukines IL-6 et IL-8. L'ensemble de ces interactions aboutit à la croissance tumorale et la résorption osseuse, et à l'amplification du « cercle vicieux » qui s'établit entre les cellules de cancer du sein et les ostéoclastes.



> Pour en savoir plus

Source

"Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer"

Ahmed Boucharaba⁽¹⁾, Claire-Marie Serre⁽¹⁾, Sandra Grès⁽²⁾, Jean Sébastien Saulnier-Blache⁽²⁾, Jean-Claude Bordet⁽³⁾, Julien Guglielmi⁽¹⁾, Philippe Clézardin⁽¹⁾ et Olivier Peyruchaud⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Unité Inserm 403 "Physiopathologie des ostéopathies fragilisantes", Lyon

⁽²⁾ Unité Inserm 586, Institut Louis Bugnard, Université Paul Sabatier, CHU Rangueil, 31403 Toulouse cedex 04, France.

⁽³⁾ EA 3735 Laboratoire d'Hémostase, Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté Laennec, 69008 Lyon, France

Journal of Clinical Investigation

<http://www.jci.org>

Contact chercheur

Olivier Peyruchaud

Unité Inserm 403

"Physiopathologie des ostéopathies fragilisantes", Lyon

tél : 04 78 78 57 38

email : peyruchaud@lyon.inserm.fr