

Cancer et métastases

ERKKI RUOSLAHTI

Des cellules tumorales envahissent l'organisme parce qu'elles n'obéissent plus aux ordres qui devraient les maintenir à leur place. Des molécules qui empêcheraient ces migrations seraient de nouvelles armes thérapeutiques.

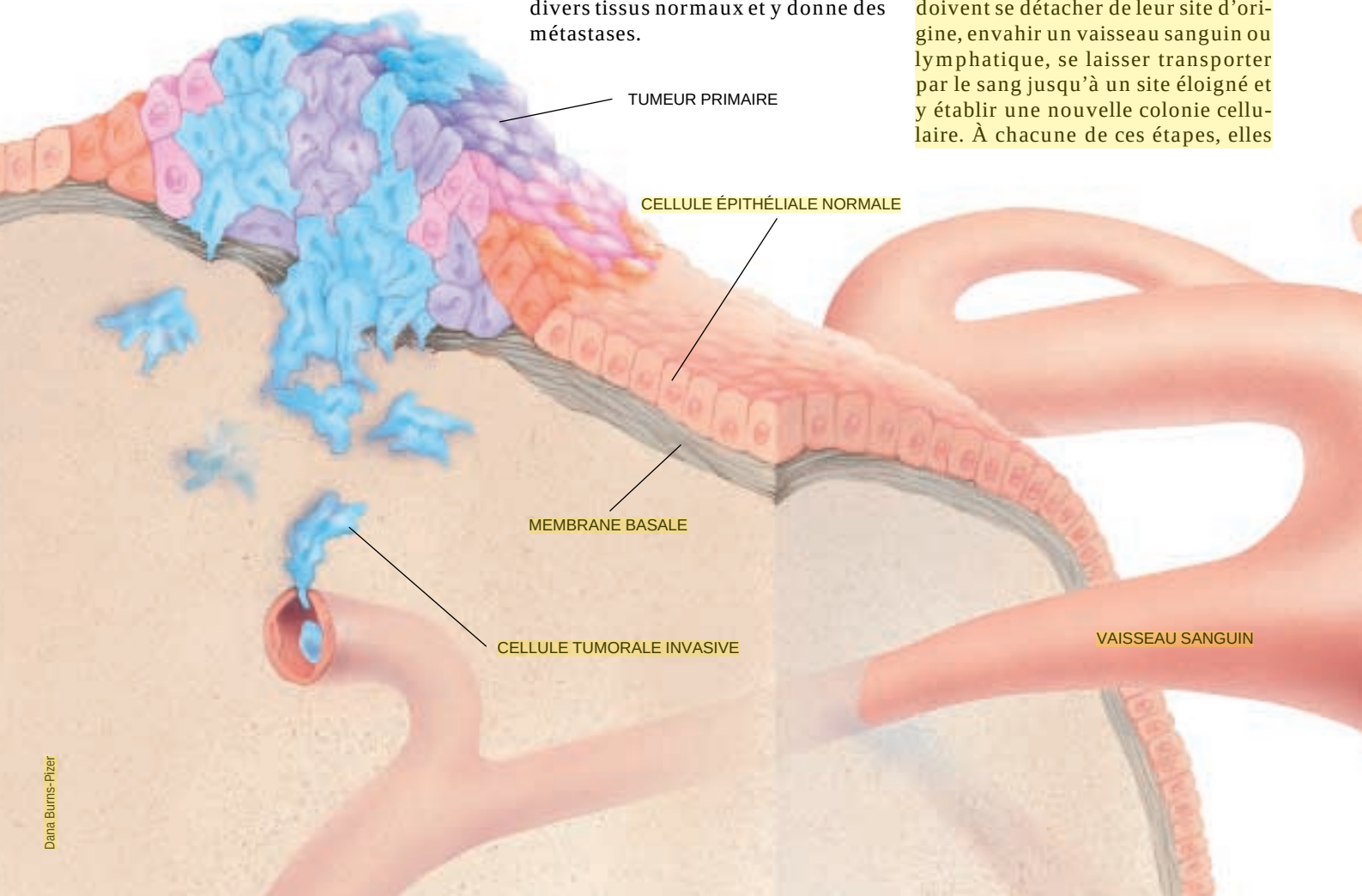
Tous les organismes pluricellulaires sont des communautés de cellules qui occupent chacune une place appropriée à la tâche qu'elle doit accomplir, pour que l'ensemble fonctionne correctement. À l'exception des globules blancs, qui patrouillent dans l'organisme à la recherche des micro-organismes envahisseurs et des lésions tissulaires, toutes les autres cellules normales restent localisées dans le tissu dont elles font partie intégrante. Au contraire,

les cellules cancéreuses sont des cellules vagabondes qui envahissent tous les tissus.

Les métastases, ou tumeurs secondaires dues à la dissémination de cellules cancéreuses dans divers tissus, font la gravité des cancers : si l'ablation chirurgicale d'une tumeur primaire est assez facile, on ne traite généralement pas un cancer métastaté par la chirurgie seulement, en raison de la multitude des tissus atteints. Une tumeur maligne libère des cellules cancéreuses qui envahissent divers tissus normaux et y donne des métastases.

Dans les pays dont la situation sanitaire est précaire, certaines personnes vivent avec des tumeurs grosses comme un ballon de football ; les cellules de ces tumeurs bénignes ont proliféré, mais, contrairement aux cellules malignes, elles n'envahissent pas les autres tissus et n'y créent pas de métastases.

Autrement dit, l'acquisition de la capacité de migrer vers d'autres tissus est un événement indispensable à l'acquisition de la malignité. Pour métastaser, les cellules cancéreuses doivent se détacher de leur site d'origine, envahir un vaisseau sanguin ou lymphatique, se laisser transporter par le sang jusqu'à un site éloigné et y établir une nouvelle colonie cellulaire. À chacune de ces étapes, elles



doivent échapper à de nombreux contrôles, qui surveillent que les cellules sont bien à leur place.

Pour comprendre les mécanismes qui permettent aux cellules tumorales d'échapper à ces contrôles, les biologistes ont donc étudié les signaux qui assignent leur place aux cellules normales, et qui les y maintiennent. Il y a une vingtaine d'années, on avait observé que les cellules nerveuses qui captent la lumière, dans la rétine, ont des prolongements jusque dans le cerveau et que les prolongements d'une zone rétinienne particulière se projettent toujours dans la même région du cerveau. L'hypothèse du «code postal», ou adressage, fut alors proposée : chaque cellule porterait une adresse qui lui imposerait sa place (cette adresse serait écrite sous forme d'un assemblage de molécules que d'autres molécules présentes sur d'autres cellules pourraient déchiffrer).

Si un tel adressage existait, il devait être erroné dans les cellules cancéreuses, qui ne restent pas à leur place. Plusieurs équipes montrèrent finalement que les molécules de l'adressage existent effectivement : ce sont des médiateurs de l'adhérence cellulaire, c'est-à-dire de l'ancrage des cellules aux structures adjacentes.

Dans les tissus normaux, les cellules adhèrent les unes aux autres et à une trame insoluble de protéines – la matrice extracellulaire –, présente dans l'espace intercellulaire. Une telle organisation caractérise les différents épithéliums, c'est-à-dire les couches de cellules qui constituent la surface externe de la peau et le revêtement interne de l'intestin, des poumons et de divers organes, sièges de la plupart des cancers. Les deux types d'adhérence jouent des rôles différents lors de l'invasion des tissus et de la formation de métastases.

Les molécules assurant l'adhérence intercellulaire maintiennent les cellules à leur place ; ces molécules sont absentes ou endommagées dans les cellules cancéreuses. Ainsi, dans divers types de cancers, la molécule d'adhérence cellulaire nommée Cadhérine-E est partiellement ou totalement absente. En modifiant cette molécule dans des cultures de cellules cancéreuses, on modifie la capacité des cellules à envahir de nouveaux tissus et à y former des tumeurs. Walter Birchmeier, du Centre Max Delbrück, à Berlin, fut le premier à montrer qu'un blocage de la Cadhérine-E peut rendre invasive une culture cellulaire qui ne l'est pas initialement ;

inversement, quand on restaure l'expression de la Cadhérine-E dans des cellules cancéreuses qui en sont dépourvues, on abolit leur capacité de former des tumeurs chez des souris à qui elles sont injectées. La perte de l'adhérence intercellulaire est probablement une des premières étapes des mécanismes invasifs.

Besoin d'adhérence

L'adhérence à la matrice extracellulaire, d'autre part, permet aux cellules de survivre et de proliférer. Depuis plusieurs années, on sait que les cellules ne peuvent se multiplier *in vitro* sans adhérer à une surface. Cet ancrage est assuré par des molécules présentes sur la surface cellulaire et liées à la matrice extracellulaire, les intégrines. Seules les intégrines assurent un ancrage correct. Pourquoi des cellules libres cessent-elles de croître quand l'adhérence n'est pas assurée ? Nous avons récemment découvert que l'activité de certaines protéines nucléaires (le complexe cycline E-CDK2) qui commandent la croissance et la division cellulaires diminue quand les cellules ne sont plus ancrées. Des substances inhibitrices présentes dans le noyau semblent alors inactiver cette protéine.

1. LES POUVOIRS INVASIF ET MÉTASTATIQUE des cellules cancéreuses favorisent leur dissémination mortelle dans l'organisme. Les cellules cancéreuses se détachent d'abord du site primaire (souvent localisé dans un tissu épithélial) et ouvrent une brèche dans la membrane basale, qui sépare les tissus. Certaines de ces cellules invasives traversent la membrane basale qui entoure un vaisseau sanguin et la couche de cellules endothéliales qui le tapissent. Les cellules migrent alors dans le sang. Une cellule finit par adhérer à la paroi d'un capillaire, par la traverser et par former une tumeur secondaire. Probablement moins d'une cellule cancéreuse sur 10 000 s'échappant de la tumeur primaire finit par coloniser un autre tissu.

