

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.

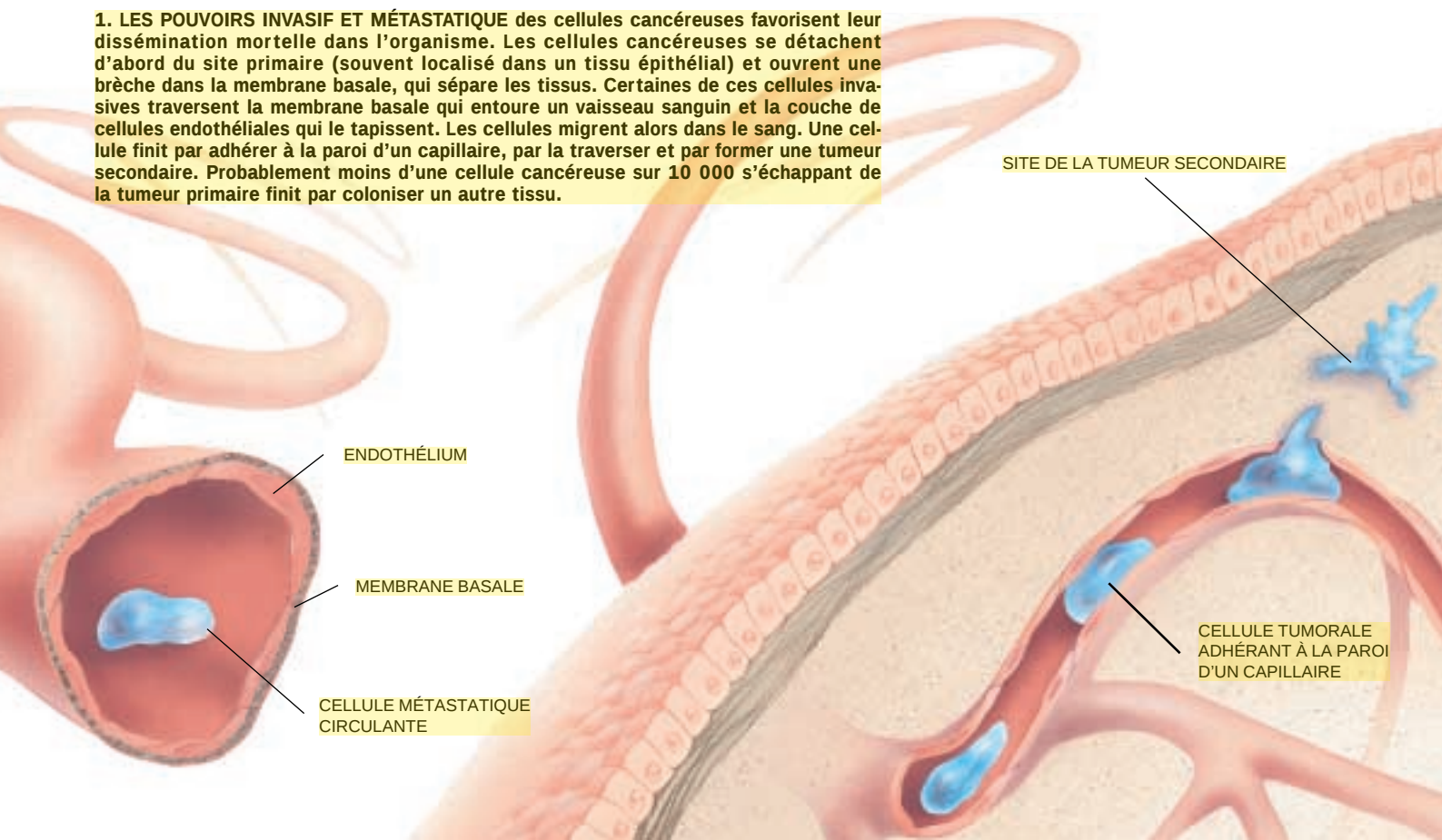
Les molécules assurant l'adhérence intercellulaire maintiennent les cellules à leur place ; ces molécules sont absentes ou endommagées dans les cellules cancéreuses. Ainsi, dans divers types de cancers, la molécule d'adhérence cellulaire nommée Cadhérine-E est partiellement ou totalement absente. En 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.

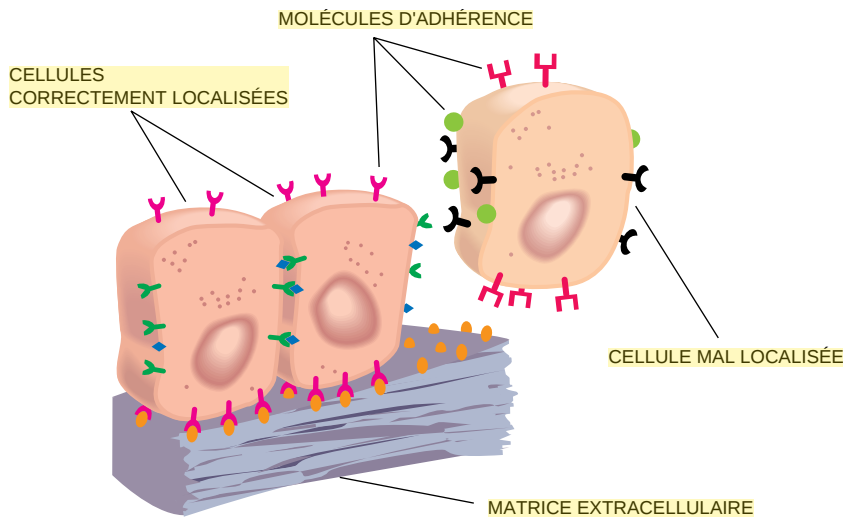
1. LES POUVOIRS INVASIF ET MÉTASTATIQUE des cellules cancéreuses favorisent leur dissémination mortelle dans l'organisme. Les cellules cancéreuses se détachent d'abord du site primaire (souvent localisé dans un tissu épithélial) et ouvrent une brèche dans la membrane basale, qui sépare les tissus. Certaines 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.



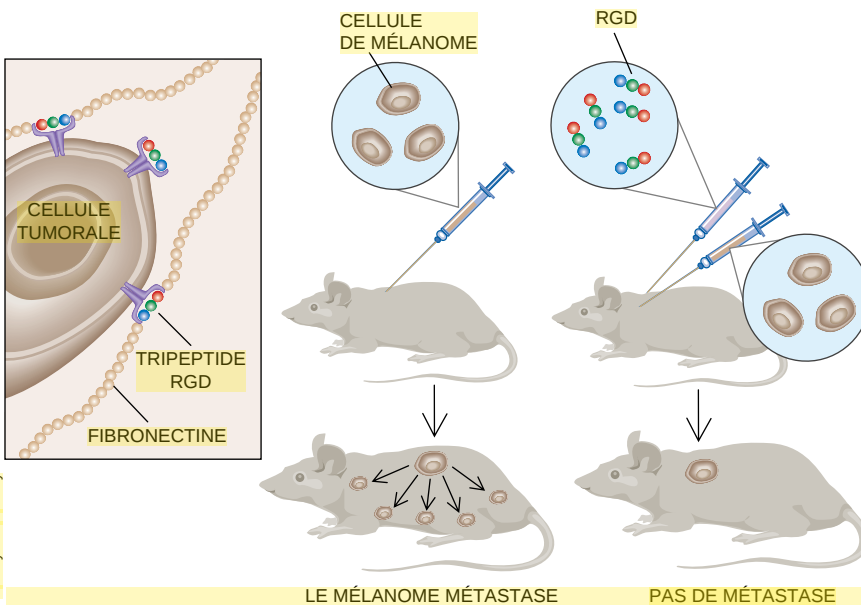
En outre, de nombreux types de cellules meurent quand elles ne sont plus ancrées : elles ne se divisent plus, et diverses modifications déclenchent une sorte de suicide, nommé apoptose. Les cellules ne survivent que si la matrice extracellulaire à laquelle elles adhèrent porte les molécules d'adressage correctes. Les cellules reconnaissent les tissus seulement quand elles portent une molécule d'intégrine qui en est spécifique.

Le suicide cellulaire déclenché par une absence d'ancrage ou par un ancrage insuffisant est probablement l'un des mécanismes qui assure l'intégrité des tissus : normalement, les cellules qui s'échappent d'un tissu pour s'établir ailleurs meurent en chemin. Au contraire, les cellules cancéreuses se disséminent, car elles n'ont pas besoin d'être ancrées pour survivre. Leur complexe cycline E-CDK2 reste actif, que les cellules soient ancrées ou non.

Pourquoi cette autonomie ? On l'ignore encore, mais les oncogènes en seraient la cause (les oncogènes sont des versions mutées de gènes normaux nommés proto-oncogènes ; leurs mutations peuvent transformer des cellules normales en cellules malignes). Les protéines produites par ces oncogènes transmettent au noyau un message erroné, indiquant que la cellule est correctement ancrée, alors qu'elle ne l'est pas ; la croissance n'est pas bloquée, et la mort par apoptose n'est pas déclenchée.



2. DES MOLECULES D'ADRESSAGE indiquent aux cellules leur destination : ce sont des molécules d'adhérence et des récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules. Au cours du développement, les cellules normales reconnaissent leur place dans l'organisme, parce que leurs molécules d'adhérence correspondent à celles des cellules voisines et de la matrice extracellulaire. Ce système de localisation est perturbé dans le cancer.



3. LE POUVOIR MÉTASTATIQUE est inhibé quand on perturbe les propriétés d'adhérence des cellules cancéreuses. Des injections de fragments de fibronectine (RGD) à des souris ont empêché des cellules de mélanome d'envahir les poumons. Les molécules RGD bloquaient les récepteurs dont les cellules cancéreuses circulantes ont besoin pour se fixer à la fibronectine de la matrice extracellulaire des tissus.

La destruction du soutien

Les cellules cancéreuses ne doivent pas seulement résister à l'absence d'ancrage ; elles ont d'autres obstacles à éviter. Les cellules épithéliales, à l'origine de nombreux cancers, sont séparées du reste de l'organisme par une membrane basale, une mince couche d'une matrice extracellulaire spécialisée. Les membranes basales forment une barrière infranchissable pour la plupart des cellules normales, mais pas pour les cellules cancéreuses.

On observe cette différence quand on cultive des cellules au contact d'une membrane basale naturelle ou reconstituée : contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses la traversent ; en outre, les cellules issues de tumeurs métastatiques traversent généralement la membrane plus vite que les cellules issues de tumeurs localisées. Les globules blancs sont des exceptions : même normaux, ils pénètrent dans les tissus et traversent les membranes basales. Comme les cellules cancéreuses, ils se font un chemin en libérant des enzymes, les métalloprotéases, qui dissolvent les membranes basales et diverses matrices extracellulaires. Les cellules normales produisent peu de métalloprotéases et beaucoup d'inhibiteurs de ces enzymes.

Quand une cellule cancéreuse a traversé la membrane basale qui la sépare du reste du tissu, elle rencontre une autre membrane basale, autour d'un petit vaisseau sanguin (des vaisseaux sanguins passent généralement à proximité, car les tumeurs déclenchent la formation de vaisseaux pour assurer leur subsistance). Après avoir traversé cette seconde membrane basale et la couche de cellules endothéliales qui

forment le revêtement interne du vaisseau, la cellule cancéreuse atteint le sang et migre ainsi vers d'autres sites de l'organisme.

Des techniques nouvelles améliorent la détection des cellules cancéreuses dans le sang des malades. On a identifié des marqueurs moléculaires qui révèlent l'origine d'une cellule (le tissu ou le type de tumeur), et l'on sait aujourd'hui détecter ces molécules par des techniques très sensibles, fondées sur la méthode d'amplification des gènes – la PCR – ou sur l'emploi d'anticorps monoclonaux. Avec ces méthodes, on peut montrer que des cellules malignes circulent, même quand l'examen clinique ne met pas en évidence une diffusion métastatique du cancer.

De tels tests devraient améliorer le traitement des cancers, car ils révéleront quand on devra prescrire des traitements afin de lutter contre la diffusion métastatique de tumeurs apparemment localisées. La détection de micrométastases dans le sang ou ailleurs dans l'organisme facilitera les diagnostics précoces.

Certains médecins se sont demandé si la manipulation des tumeurs, lors de la palpation ou de l'ablation chirurgicale, risquait de libérer des cellules tumorales dans le sang. Les nouvelles méthodes de détection devraient permettre de tester cette hypothèse, mais, même si elle était fondée, on devra continuer à détecter des tumeurs par palpation et à en pratiquer l'ablation chirurgicale pour minimiser les risques.

Des cellules vulnérables dans le sang

Heureusement, même quand des cellules cancéreuses pénètrent dans le sang, elles ne forment pas nécessairement des tumeurs secondaires. De telles tumeurs n'apparaissent que si des cellules circulantes se fixent sur l'endothélium d'un vaisseau sanguin, le traversent, s'introduisent dans la membrane basale du nouveau site, puis envahissent les tissus et s'y multiplient. Ces obstacles sont nouveaux : les cellules tumorales ne les affrontent qu'à la sortie de leur tissu d'origine. En outre, elles n'échappent pas toujours aux mécanismes de défense qui maintiennent les cellules à leur place,

limitant d'autant leur pouvoir métastatique.

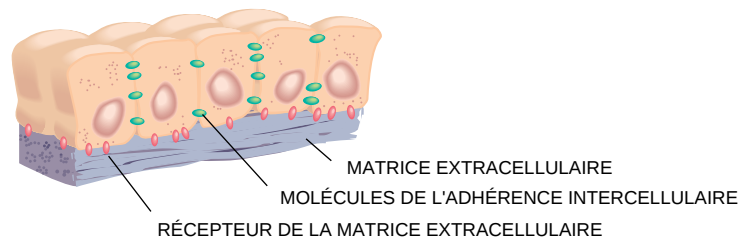
Parmi les cellules cancéreuses présentes dans le sang, moins d'une sur 10 000 survit et fonde une nouvelle tumeur éloignée. Dans le sang, les cellules cancéreuses semblent vulnérables : l'absence d'ancrage pourrait les perturber, malgré tout, et certaines mourraient d'apoptose. Pour survivre, les cellules devraient s'ancrer très rapidement à l'endothélium d'un petit vaisseau sanguin.

Véhiculées par le sang, les cellules cancéreuses métastasent préférentiel-

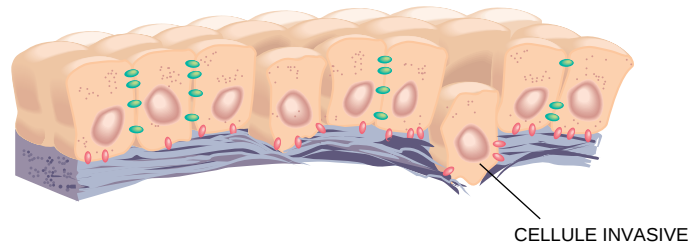
lement dans certains tissus : elles sont généralement piégées dans le premier lit vasculaire (un réseau de tout petits vaisseaux sanguins) qu'elles rencontrent en aval de leur site d'origine. Or le premier lit vasculaire que les cellules quittant un organe rencontrent est presque toujours dans les poumons ; seul le sang qui a traversé les intestins a son premier lit vasculaire dans le foie. De fait, les poumons et le foie sont très souvent envahis par des métastases.

Les cellules cancéreuses, souvent de grande taille, s'accrochent aux capil-

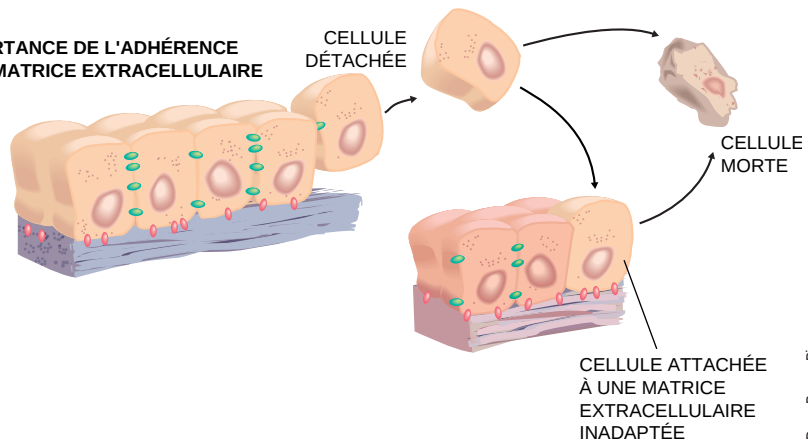
ADHÉRENCE CELLULAIRE



IMPORTANCE DE L'ADHÉRENCE INTERCELLULAIRE



IMPORTANCE DE L'ADHÉRENCE À LA MATRICE EXTRACELLULAIRE



4. L'ADHÉRENCE CELLULAIRE ralentit la migration des cellules normales. D'une part, les cellules adhèrent entre elles ; d'autre part, elles adhèrent à la matrice extracellulaire (en haut). Une cellule qui n'adhère plus à ses voisines devient invasive et migre dans la matrice (au milieu). Les cellules qui n'adhèrent pas à la matrice extracellulaire risquent de se détacher de leur tissu d'origine (en bas). Généralement, quand une cellule ne peut se fixer à la matrice extracellulaire ou quand elle s'ancré à un type de matrice qui ne lui est pas destiné, elle s'autodétruit. Pourtant, les cellules cancéreuses survivent sans être ancrées à aucun support.

Dana Burns-Pizer