

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.

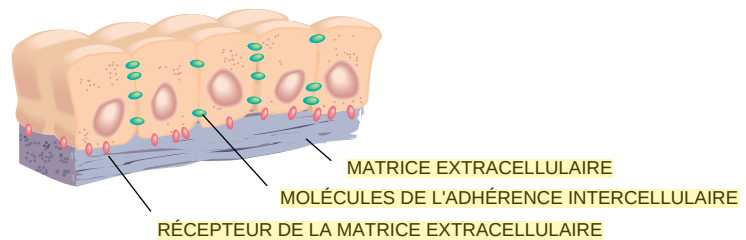
Parmi les cellules cancéreuses présentes dans le sang, moins d'une sur 10 000 survit et fonde une nouvelle tumeur éloignée. Dans le sang, les cellules cancéreuses semblent vulnérables : l'absence d'ancrage pourrait les perturber, malgré tout, et certaines mourraient d'apoptose. Pour survivre, les cellules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

Véhiculées par le sang, les cellules cancéreuses métastasent préférentiel-

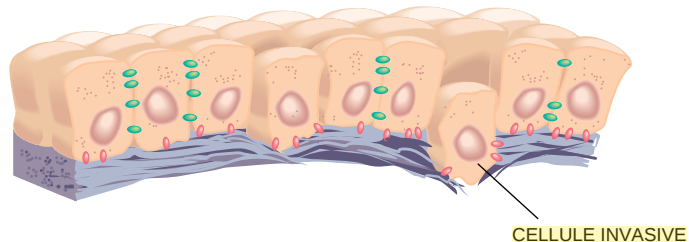
lement dans certains tissus : elles sont généralement piégées dans le premier lit vasculaire (un réseau de tout petits vaisseaux sanguins) qu'elles rencontrent en aval de leur site d'origine. Or le premier lit vasculaire que les cellules quittant un organe rencontrent est presque toujours dans les poumons ; 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-

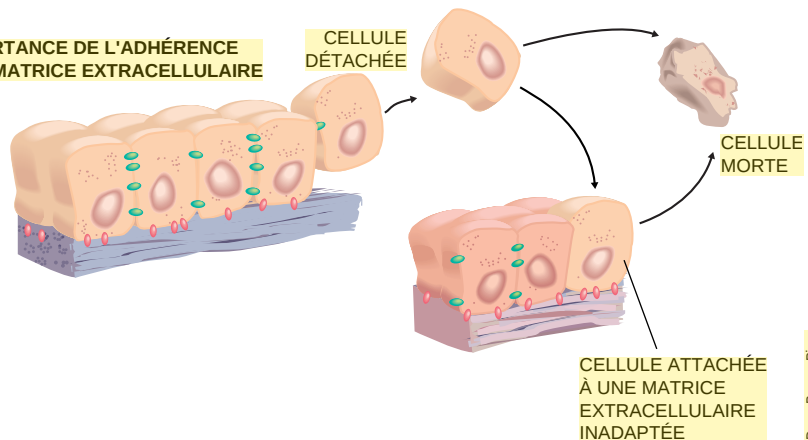
ADHÉRENCE CELLULAIRE



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

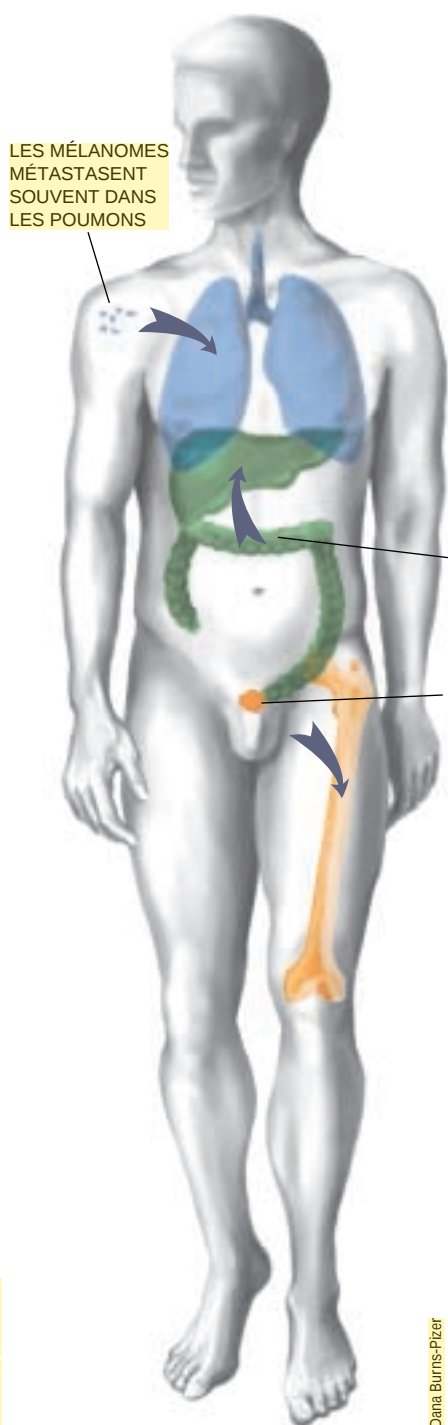
laire les plus fins. De surcroît, certaines tumeurs produisent des substances chimiques qui déclenchent, autour d'elles, l'agrégation de plaquettes, c'est-à-dire de petites cellules sanguines intervenant dans la coagulation du sang. Ces agrégats augmentent la taille et la cohésion des cellules cancéreuses. Ils favorisent la survie, dans le sang, des cellules cancéreuses, parce que les plaquettes pro-

duisent leurs propres facteurs de croissance. Cela expliquerait pourquoi certaines expériences ont montré que les médicaments qui inhibent les fonctions plaquettaires ont des effets anticancéreux.

Le piégeage des cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins n'explique pas toutes les métastases, qui apparaissent partout dans l'organisme. Ainsi les métastases d'un can-

cer de la prostate apparaissent généralement dans les os. Le système d'adressage moléculaire présent à la surface des cellules semble déterminer les sites de métastase : certaines cellules cancéreuses migreraient préférentiellement dans certains sites, car leurs molécules d'adhérence auraient une forte affinité pour celles que porte le revêtement interne des vaisseaux sanguins des tissus cibles. Divers facteurs de croissance et des hormones joueraient aussi un rôle.

Ivan Stamenkovic et ses collègues de la Faculté de médecine de Harvard ont récemment montré que l'on peut commander la migration des cellules tumorales en se fondant sur les systèmes d'adressage : par génie génétique, ils ont obtenu des souris dont les cellules hépatiques portent une cible reconnaissable par une molécule d'adhérence présente sur certaines cellules tumorales : comme prévu, les cellules cancéreuses ont colonisé le foie. Pour réaliser ces expériences, I. Stamenkovic a utilisé les récepteurs et les cibles du système d'adhérence moléculaire qu'utilisent les globules blancs pour quitter la circulation sanguine et pour pénétrer dans les tissus. Bien qu'il s'agisse d'un système artificiel, peut-être les cellules cancéreuses imitent-elles naturellement le comportement des globules blancs, car elles fabriquent souvent des molécules (nommées Le^x) qui favorisent la mobilité des globules blancs dans l'organisme.

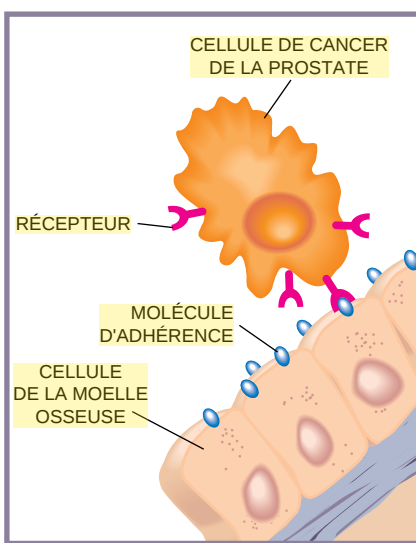


LES MÉLANOMES
MÉTASTASENT
SOUVENT DANS
LES POUMONS

5. LA RÉPARTITION DES SITES MÉTASTATIQUES tient en partie à l'architecture du système circulatoire. Souvent les tumeurs cutanées et celles de nombreux tissus colonisent d'abord les poumons, car elles restent piégées dans un réseau dense de petits capillaires pulmonaires, en aval de la plupart des organes. En revanche, comme le sang provenant des intestins passe d'abord par le foie, cet organe est souvent le premier site de métastases des cancers colorectaux. La circulation sanguine n'explique pas la localisation de toutes les métastases : le cancer de la prostate, par exemple, métastase généralement dans les os. Cette tendance résulterait d'une forte affinité entre les récepteurs des cellules tumorales de la prostate et certaines molécules présentes dans le tissu osseux (voir le cartouche).

LES CANCERS COLORECTAUX
MÉTASTASENT SOUVENT
DANS LE FOIE

LES CANCERS DE LA PROSTATE
MÉTASTASENT SOUVENT
DANS LES OS



À la recherche des molécules d'adressage

Comme l'identification des molécules d'adressage utilisées par les globules blancs et par les cellules tumorales pour se diriger vers leurs cibles spécifiques devrait nous apporter de précieuses informations, nous avons mis au point une technique d'isolement biologique de ces molécules. Nous avons testé de vastes collections, ou «bibliothèques», de molécules en espérant en trouver une qui remplirait la fonction recherchée.

Nous avons utilisé une bibliothèque de peptides (des fragments de protéines), telle celle qui avait été réalisée dans les années 1980 par George Smith, à l'Université du Missouri, en utilisant un phage, c'est-à-dire

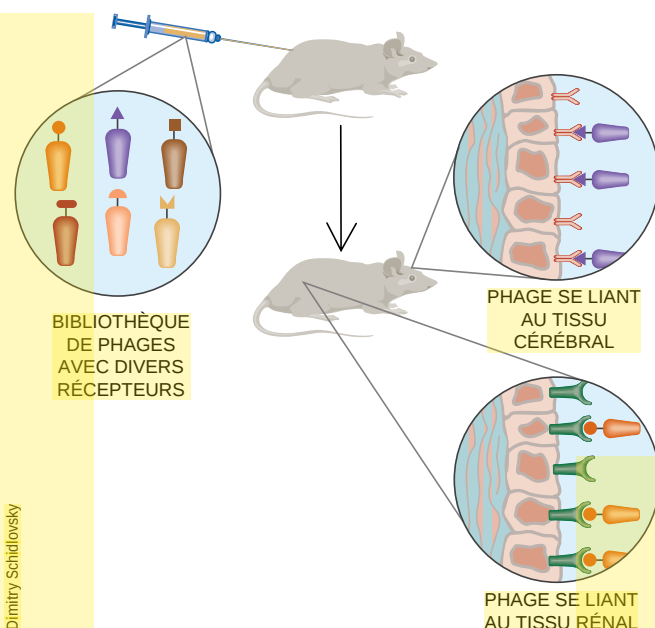
un virus qui infecte les bactéries. Quand un court fragment d'ADN est inséré dans un gène du phage qui code une protéine de surface, le phage exprime, à sa surface, un peptide correspondant à la séquence d'ADN intégrée. En appliquant cette méthode, on a créé un milliard de phages qui portent chacun un peptide différent à leur surface.

Nous avons étudié l'affinité de tous ces peptides pour les tissus, en injectant divers virus à un animal. Tout phage portant un peptide qui a une affinité pour des molécules présentes sur un tissu donné y adhère. Nous avons ainsi trouvé des phages qui se fixent préférentiellement sur les vaisseaux sanguins du cerveau ou des reins de souris. Cette méthode nous permettra de découvrir d'autres étiquettes spécifiques des divers organes, de sorte que l'on pourra étudier leur rôle dans la sélection des sites métastatiques.

La recherche de telles étiquettes pourrait avoir des retombées thérapeutiques importantes : étant donné la vulnérabilité des cellules tumorales en transit, tout ce qui pourrait entraver leur ancrage serait bénéfique pour les patients.

En 1984, nous avons montré que toutes les cellules se fixent à la fibronectine et à d'autres protéines de la matrice extracellulaire par l'intermédiaire d'une structure constituée de trois acides aminés seulement. C'est un résultat étonnant, car la fibronectine est une longue chaîne protéique de 2 500 acides aminés. Ensuite, nous avons montré que des peptides artificiels contenant la séquence des trois acides aminés arginine-glycine-acide aspartique, nommée RGD, agissent comme des leurres, se liant aux récepteurs cellulaires de la fibronectine et empêchant les cellules de se lier à la fibronectine de la matrice.

On a montré que des peptides RGD empêchent des cellules de mélanome (un cancer mortel de la peau) injectées à des souris de coloniser les poumons. Ces peptides préviennent aussi



6. UNE BIBLIOTHÈQUE DE PHAGES, composée de milliards de virus portant chacun un récepteur particulier, sert à l'identification des molécules d'adressage des tissus vers lesquels diffusent les cellules cancéreuses. Dans l'une des expériences, on a injecté une bibliothèque de phages à une souris. Certains de ces virus se sont fixés uniquement dans le cerveau, d'autres dans le rein.

l'apparition de métastases dans le cas d'un mélanome qui se développe sous la peau de souris (ces conditions expérimentales se rapprochent de la maladie humaine). Enfin les composés RGD empêchent aussi la formation de nouveaux vaisseaux sanguins alimentant les tumeurs. Au total, ces peptides ou des composés apparentés devraient, un jour, enrichir l'arsenal anticancéreux, mais on devra poursuivre les recherches pour obtenir des composés administrables par voie orale et capables d'agir longtemps.

Les mécanismes de l'invasion

On connaît encore mal les détails moléculaires du mécanisme qui transforme une cellule cancéreuse locali-

sée en une cellule métastatique tueuse. Les modifications génétiques qui permettent aux cellules cancéreuses de se multiplier sans restriction et de résister à l'apoptose sont indispensables à la diffusion métastatique, car elles permettent aux cellules de survivre sans ancrage. Toutefois, on ignore encore ce qui confère la capacité invasive et métastatique aux cellules cancéreuses.

Des recherches identiques à celles qui ont abouti à la découverte des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs ont permis l'identification de quelques gènes qui conféreraient le pouvoir métastatique. Je pense que l'étude des gènes de la résistance à l'invasion du cancer et des tissus résistants apportera des réponses. Par exemple, certains tissus, notamment le cartilage, ne sont jamais envahis. Le cerveau, aussi, est assez bien protégé : des cancers primaires de divers organes peuvent métastaser dans le cerveau, mais sans réellement envahir le tissu cérébral, les tumeurs se développant dans les vaisseaux sanguins, ou à proximité. Dans le tissu cérébral, «quelque chose» semble repousser les cellules tumorales invasives. Certaines espèces animales sont très résistantes aux cancers. Nous progresserons notablement quand nous comprendrons les causes moléculaires de ces phénomènes. Les métastases étant généralement responsables d'une issue fatale, nous devons préciser très vite nos connaissances fondamentales.

Erkki RUOSLAHTI dirige l'Institut Burnham, à La Jolla, en Californie.

L.R. BERNSTEIN et L.A. LIOTTA, *Molecular Mediators of Interactions with Extracellular Matrix Components in Metastasis and Angiogenesis*, in *Current Opinion in Oncology*, vol. 6, n° 1, pp. 106-113, janvier 1994.

Erkki RUOSLAHTI et John C. REED, *Anchorage Dependence, Integrins, and*

Apoptosis, in *Cell*, vol. 77, n° 4, pp. 477-478, 20 mai 1994.

David I. LEWIN, *Evolutions : Metastasis*, in *Journal of NIH Research*, vol. 8, pp. 82-87, juin 1996.

S.K. AKIYAMA, K. OLDEN et K.M. YAMADA, *Fibronectin and Integrins in Invasion and Metastasis*, in *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 14, n° 3, pp. 173-189, 1996.