

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.

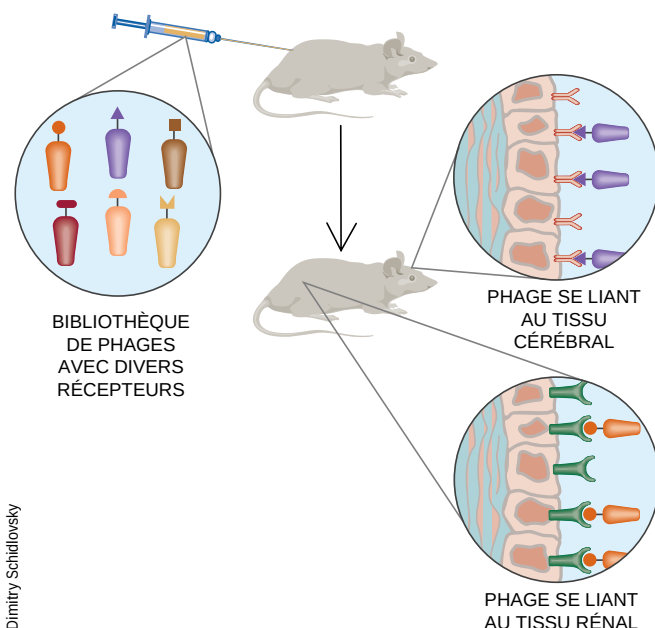
Nous avons étudié l'affinité de tous ces peptides pour les tissus, en injectant divers virus à un animal. Tout phage portant un peptide qui a une affinité pour des molécules présentes sur un tissu donné y adhère. Nous avons ainsi trouvé des phages qui se fixent préférentiellement sur les vaisseaux sanguins 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 résis-

tants 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.

Adhérence cellulaire, communication et cancer

FRANÇOIS SCHWEISGUTH • JEAN PAUL THIERY

Des anomalies de l'adhérence et de la communication entre les cellules activent les mécanismes de la formation tumorale. L'identification, chez la drosophile, des gènes suppresseurs de tumeurs devrait aider les cancérologues à préciser des mécanismes de la tumorigenèse.

Depuis une vingtaine d'années, des progrès ont été réalisés dans la détection précoce et le traitement des cancers, notamment parce que l'on comprend mieux les causes moléculaires et cellulaires des pathologies cancéreuses. La formation d'une tumeur maligne est un mécanisme mettant en jeu une succession d'événements moléculaires et cellulaires qui aboutissent à une prolifération incontrôlée et à des modifications des propriétés d'adhérence des cellules en cours de prolifération. Les cellules cancéreuses peuvent alors envahir les tissus adjacents, être disséminées à distance du site d'origine et former des métastases. L'étude de la formation des tumeurs montre que toute modification de la transmission des signaux qu'échangent les cellules ou toute perturbation de l'adhérence cellulaire risque d'aboutir à la maladie cancéreuse.

Au début des années 1970, on a découvert que le virus dit «du sarcome de Roux» déclenche des cancers, et l'on a identifié la protéine virale responsable de la transformation tumorale. Le gène codant cette protéine est l'oncogène *v-src* : la découverte de ce gène établissait les bases génétiques du cancer. En 1976, Dominique Stehelin, à l'Institut Pasteur de Lille, Harold Varmus et Michael Bishop, à l'Université de San Francisco, isolaient, chez l'homme, un gène cellulaire, nommé *c-src*, homologue du gène viral *v-src*. On venait de découvrir les proto-oncogènes, des gènes

humains qui ont des propriétés oncogéniques latentes : dans certaines conditions, ils déclenchent des cancers.

Ces gènes cellulaires sont activés par des agents cancérogènes chimiques ou physiques, tels les rayonnements, qui y introduisent des mutations, modifiant leur expression et l'activité de leurs produits. Il suffit qu'une seule des deux copies d'un oncogène soit mutée pour qu'une tumeur se développe : ces oncogènes cellulaires sont dominants (la copie normale, fonctionnelle, du gène ne parvient pas à compenser les effets néfastes de la copie anormale).

Comment agissent ces oncogènes ? Généralement, ils activent la division des cellules qui, à mesure qu'elles se multiplient risquent d'accumuler des mutations. Lorsque ces mutations accélèrent la division cellulaire et inhibent l'apoptose, les cellules tumorales se multiplient de façon incontrôlée (l'apoptose est un mécanisme d'auto-destruction qui, normalement, élimine les cellules sénescents ou anormales).

Toutefois, bien que l'on ait identifié plusieurs oncogènes, de nombreuses pathologies tumorales humaines ne relèvent pas de ces gènes. Ces cancers semblent résulter de la perte de fonction des gènes qui inhibent la prolifération cellulaire, les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs. Tandis qu'il suffit qu'une seule copie de l'oncogène soit mutée pour que la mutation s'exprime, les deux copies d'un gène suppresseur de tumeurs doi-

vent disparaître (ou être mutées) pour conférer à la cellule anormale des propriétés tumorales.

Oncogènes et anti-oncogènes

L'activation – par mutagenèse – des oncogènes a lieu chez l'adulte, dans les cellules somatiques (toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des cellules germinales, c'est-à-dire les spermatozoïdes et les ovules). Ainsi, ces mutations ne se transmettent pas d'une génération à l'autre. Au contraire, les formes mutantes des gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être transmis à la descendance. Une personne qui porte une copie mutée d'un gène suppresseur de tumeurs a, tout au long de sa vie, un risque plus élevé que la moyenne d'avoir un cancer : il suffirait que l'unique copie fonctionnelle de ce gène soit inactivée pour que la probabilité de cancer augmente notablement. Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes de prédisposition au cancer.

Un jour, peut-être, les généticiens traiteront les anomalies génétiques par thérapie génique : on introduira dans le génome cellulaire de la personne malade un gène normal qui remplacera le gène déficient. En théorie, il semble plus facile de corriger un défaut génétique correspondant à la perte d'un gène fonctionnel (par exemple, la perte d'un gène suppresseur de tumeurs)

qu'à une anomalie de l'activité normale d'un gène (comme c'est le cas des oncogènes).

Aujourd'hui, on sait corriger l'anomalie de cellules en culture dont l'un des gènes suppresseurs de tumeurs est muté : en y introduisant un génome complet de cellules normales, ou bien le chromosome portant le gène déficient, on évite l'apparition de cellules tumorales. Ainsi, l'activation d'un oncogène ou l'inhibition d'un gène suppresseur de tumeurs sont les deux principaux mécanismes responsables de l'apparition d'un cancer.

Comment ces anti-oncogènes, ou gènes suppresseurs de tumeurs, ou gènes de prédisposition au cancer agissent-ils ? On a découvert que certains codent des protéines qui participent à l'adhérence cellulaire, à la réception des signaux intercellulaires et à la transduction, ou transmission, de ces signaux ; d'autres sont des protéines nucléaires qui, en agissant directement sur le noyau, commandent l'expression et la réplication des gènes. Ces protéines sont garantes de la cohésion et de la communication cellulaires ; leur perte ou leur inactivation est au cœur des mécanismes tumoraux. Malheureusement, bien que l'on connaisse déjà un cinquantaine de gènes suppresseurs de tumeurs humains, l'identification de tous ces gènes est difficile chez l'homme.

Les gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile

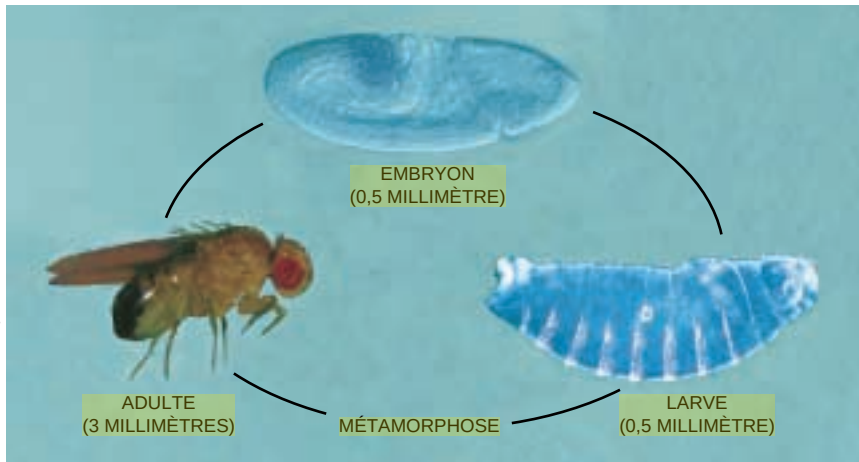
Plusieurs généticiens ont choisi de les rechercher dans une espèce dont on manipule aisément le patrimoine génétique : la *Drosophile*. Les outils génétiques disponibles aujourd'hui devraient permettre l'identification de la quasi-totalité des gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile. Comme de nombreux gènes de la drosophile ressemblent à ceux de l'homme, tant sur le plan de leur structure que de leur fonction, de nombreux anti-oncogènes humains devraient être identifiés en partie grâce aux gènes suppresseurs de tumeurs découverts chez la drosophile.

La mouche a-t-elle des cancers ? Dans les années 1970, Elisabeth Gateff observe que diverses mutations de la drosophile aboutissent à une prolifération anormale de certains tissus chez la larve. La drosophile passe par trois



Peter Bryant

1. DES TUMEURS (ici l'excroissance, à gauche de la patte de drosophile) sont déclenchées par des mutations aléatoires des gènes suppresseurs de tumeurs. L'étude des anomalies génétiques responsables de ces proliférations tumorales permet aux généticiens d'isoler les gènes suppresseurs de tumeurs chez la drosophile, puis leurs homologues chez l'homme (× 1 000).



2. LA DROSOPHILE est un modèle intéressant pour les généticiens à la recherche des gènes suppresseurs de tumeurs humains. L'embryon évolue vers un stade larvaire, constitué de trois étapes, et, après une métamorphose, l'insecte adulte naît. La recherche des gènes suppresseurs de tumeurs a lieu sur les larves ou sur l'adulte.

stades larvaires, puis se métamorphose avant de donner l'insecte adulte. La larve contient des cellules qui ne se divisent pas, mais qui grossissent au fil des stades larvaires, et des cellules imaginales, petites, mais qui se multiplient. Les cellules imaginales sont groupées dans des tissus épithéliaux nommés disques imaginaux. La quasi-totalité des cellules larvaires meurt au moment de la métamorphose, laissant la place aux cellules imaginales, qui donnent les tissus adultes.

E. Gateff disséqua divers mutants de drosophile et observa, chez certains, des organes larvaires qui présentaient une prolifération cellulaire excessive en fin de troisième stade larvaire (on obtient des mutants, par exemple en irradiant les insectes par des rayons X ou gamma, ou en les exposant à diverses substances chimiques). Ces observations lui permirent de découvrir les premiers gènes suppresseurs de tumeurs.

On peut également étudier la tumorigénèse chez la drosophile en injectant des fragments de tissus dans des larves normales : on obtient alors une culture de tissus *in vivo*. Quand on injecte des fragments de tissus normaux, ils croissent modérément et ne perturbent pas le développement de la larve ; au contraire, un tissu dont les cellules ont perdu un gène suppresseur de tumeurs prolifère rapidement et tue l'hôte en une quinzaine de jours. Ce test de transplantation tissulaire a permis de mieux caractériser les tumeurs de la mouche et de les

classer en deux catégories : les hyperplasies et les néoplasies.

Les hyperplasies et les néoplasies correspondent toutes deux à une prolifération cellulaire notable, mais elles ne contiennent pas les mêmes types cellulaires. Dans une tumeur hyperplasique, les cellules épithéliales, bien qu'elles prolifèrent, conservent certaines caractéristiques, notamment la polarité, des cellules épithéliales normales (une cellule épithéliale normale n'est pas symétrique et présente une orientation, ou polarité, préférentielle). En outre, les fragments de tissus mutants injectés n'envahissent pas leur hôte après transplantation. Au contraire, les cellules des tissus néoplasiques perdent toute polarité, et elles envahissent l'hôte après transplantation, provoquant sa mort. Plus d'une trentaine de gènes suppresseurs de tumeurs ont ainsi été isolés chez la drosophile. Quelles en sont les fonctions ?

Le rôle antitumoral des jonctions adhérentes

Les exemples qui suivent illustrent les principales propriétés de ces gènes suppresseurs de tumeurs : les protéines qu'ils codent participent à l'adhérence entre les cellules et à la transmission des signaux intercellulaires au cours du développement.

L'étude des mutations du gène *fat* menée par l'équipe de Peter Bryant, à l'Université d'Irvine, a révélé que la suppression de l'adhérence entre les cellules est responsable de la tumori-

génèse. On sait aujourd'hui que des molécules d'adhérence orchestrent la reconnaissance et l'agrégation des cellules, chez l'embryon en développement et chez l'adulte. L'épithélium est un tissu de revêtement constitué de cellules juxtaposées, disposées en une ou plusieurs couches, et les cellules épithéliales sont liées par des molécules d'adhérence.

Les larves de drosophile dépourvues du gène *fat*, sont plus grosses que la normale et meurent avant la métamorphose ; elles présentent une hyperplasie de certains tissus. Ainsi, l'élimination du gène *fat* déclenche les mécanismes tumoraux : c'est un gène suppresseur de tumeurs, puisque son absence suffit à déclencher une hyperplasie chez la drosophile.

Le gène *fat* code une grosse protéine transmembranaire, dont la structure ressemble à celle des molécules de la famille des cadhérines, une des grandes familles de molécules d'adhérence. Chez les vertébrés, les cadhérines jouent un rôle essentiel dans l'établissement de contacts intercellulaires stables : deux cellules adjacentes portent des molécules de cadhérines identiques dont les extrémités s'accrochent, créant des liaisons stables quand elles sont regroupées.

Les molécules adhérentes s'assemblent en «jonctions», notamment les jonctions adhérentes, les desmosomes et les jonctions étanches. Pour schématiser, nous assimilerons les jonctions adhérentes et les desmosomes à des «boutons-pression», et les jonctions étanches à des «joints d'étanchéité» (voir la figure 3). Les différents éléments du cytosquelette qui forme l'ossature interne des cellules établissent des liens solides aux points de jonction entre les cellules.

À l'intérieur des cellules ainsi accolées, les cadhérines s'assemblent avec des protéines cytoplasmiques, dont les plus abondantes sont les caténines. Dans le cas des jonctions adhérentes, les caténines servent de relais entre les cadhérines et les microfilaments d'actine, les protéines qui forment le cytosquelette. Dans le cas des desmosomes, les caténines relient les cadhérines à d'autres protéines, les desmoplakines. Ainsi, les cellules épithéliales coordonnent l'organisation de leur architecture cellulaire, par l'intermédiaire des molécules d'adhérence qui les