

Jonctions communicantes et cancer

Depuis cinquante ans, le lien entre jonctions communicantes et cancer ne fait aucun doute. Toutefois, ces dernières années, le rôle des constituants de ces jonctions, les connexines, dans la cancérogenèse est apparu plus complexe qu'on ne le pensait.

Le premier lien a été établi en 1966 : Werner Loewenstein et Yoshinobu Kanno, de l'université Columbia, à New York, ont montré l'absence de dialogue intercellulaire par jonction communicante dans des tumeurs hépatiques alors que celui-ci existe dans le foie normal. Depuis cette observation, une série d'expérimentations jusqu'à nos jours a confirmé que la perte de ce type de communication accompagne ou favorise l'apparition de tumeurs et leur croissance.

Par exemple, les jonctions communicantes sont souvent réduites, voire absentes, dans les tumeurs solides, quelle que soit leur origine. Par ailleurs, appliquées sur des cultures de cellules, des substances cancérogènes non mutagènes (pesticides, perturbateurs endocriniens) diminuent la

communication intercellulaire en réduisant le nombre de jonctions ou en provoquant leur fermeture. En outre, des souris dont les gènes des connexines sont altérés sont plus susceptibles de développer une tumeur induite ou spontanée. À l'inverse, dans d'autres approches où l'on rétablit des jonctions communicantes dans des cellules cancéreuses, par traitement à l'aide de substances chimiopréventives (extraits de thé vert, caroténoïdes...) ou par réintroduction de gènes de connexines, la prolifération cellulaire diminue.

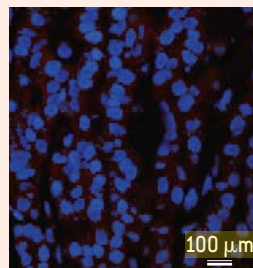
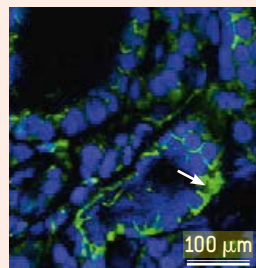
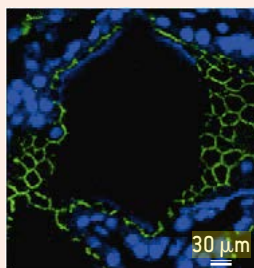
Hormis quelques exceptions notables, toutes les données accumulées depuis 1966 vont dans le même sens : elles suggèrent que les connexines sont des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire. Mais

depuis une décennie, leur rôle dans la cancérogenèse se révèle plus complexe. Des études montrent que ces protéines sont aussi capables de favoriser la migration de cellules cancéreuses qui les portent et l'invasion de tissus (mélanomes, gliomes), voire d'agir sur leur dissémination et la destination des métastases (cancer prostatique). Les connexines auraient ainsi un double visage : elles seraient à la fois capables de réduire la prolifération des cellules tumorales, mais aussi d'augmenter leur dissémination.

De nombreuses incertitudes demeurent quant aux mécanismes moléculaires sous-jacents qu'elles contrôlent. Une hypothèse est que ces protéines, ou certaines d'entre elles, seraient capables d'agir sans établir de communication intercellulaire, en interagissant directement avec des protéines à l'intérieur des cellules. Affaire à suivre...

– Marc Mesnil

Laboratoire STIM, ERL 7368, CNRS, université de Poitiers



Les jonctions communicantes disparaissent peu à peu lors de la progression de cancers thyroïdiens, comme le montrent ces images de microscopie à épifluorescence, où la connexine Cx43, détectée à l'aide d'un anticorps, est en vert et où les noyaux des cellules sont colorés en bleu. Dans la thyroïde normale (à gauche), les jonctions communicantes sont nombreuses et tellement riches en Cx43 que son marquage délimite le contour des cellules. Dans des tumeurs bénignes (adénomes, au centre), la connexine, moins bien localisée, se retrouve parfois à l'intérieur des cellules (flèche). Elle disparaît complètement dans les cancers (à droite).

des personnes souffrant de la dysplasie oculo-dento-digitale, et nous avons commencé à explorer l'effet de ces mutations sur la protéine et sur la construction des jonctions communicantes. Dale Laird et ses collègues ont ainsi montré que de nombreuses mutations produisent une connexine qui atteint la membrane cellulaire, mais ne forme pas de jonction communicante fonctionnelle : les colorants ne diffusent pas d'une cellule à une autre à travers ces jonctions, ce qui indique que les canaux soit ne sont pas assemblés correctement, soit ne permettent pas le passage des signaux moléculaires. Quoi qu'il en soit, ces mutations diminuent la communication de cellule à cellule.

D'autres mutations empêchent les connexines d'atteindre la membrane cellulaire. Les patients qui les portent souffrent en général de la forme la plus grave de la maladie, qui inclut la maladie cutanée parmi les symptômes. Cela suggère que les hémicanaux de connexines n'interviennent pas que dans l'assemblage des jonctions communicantes. Peut-être jouent-ils un autre rôle à la membrane, ce qui expliquerait pourquoi, lorsque les connexines n'atteignent jamais la membrane, les troubles associés sont plus sévères.

Des canaux isolés ouverts sur l'extérieur

Au lieu de s'assembler par paires et former des canaux, par exemple, certains hémicanaux pourraient rester non appariés, formant de petits canaux isolés qui relieraient les cellules au milieu extérieur. Ces hémicanaux permettraient aux cellules d'émettre des signaux vers leur environnement ou d'y prélever des molécules. Ces molécules seraient peut-être différentes de celles qui passent habituellement à travers les canaux des jonctions communicantes.

Une telle activité a été observée expérimentalement, notamment dès 1996 avec la connexine Cx46, ce qui ajoute une nouvelle dimension à notre compréhension du rôle des connexines dans la communication entre cellules. Les chercheurs poursuivent l'étude des hémicanaux mutants, avec l'espoir de trouver de nouvelles cibles (notamment les molécules jusqu'ici non identifiées qui traversent les hémicanaux non appariés) pour le traitement de la dysplasie oculo-dento-digitale ou d'autres maladies dues à des connexines défectueuses.