

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.

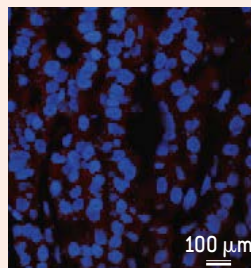
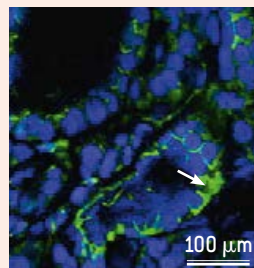
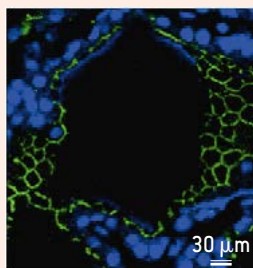
Hormis quelques exceptions notables, toutes les données accumulées depuis 1966 vont dans le même sens : elles suggèrent que les connexines sont des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire. Mais

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. Quoiqu'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.

L'étude de l'impact des mutations sur l'assemblage des jonctions communicantes et sur leur fonctionnement pourrait aussi conduire à des thérapies hautement ciblées, qui contrediraient les conséquences d'une mutation sans provoquer de graves effets indésirables. Par exemple, le fait qu'une mutation donnée perturbe l'assemblage d'une jonction communicante, mais pas le transport des connexines vers la surface cellulaire, ouvre une piste pour concevoir un médicament qui rendrait la connexine à nouveau capable de former un canal fonctionnel. De telles thérapies ciblées fourniraient un moyen de rétablir la communication entre cellules sans avoir à remplacer la connexine mutante par une protéine fonctionnelle – une opération nécessitant une thérapie génique, une approche encore risquée et expérimentale.

Mais la découverte de mutations des connexines à l'origine de maladies apporte bien plus que des cibles thérapeutiques

prometteuses. Elle fournit un nouvel ensemble d'outils pour l'étude de la biologie des jonctions communicantes. Par exemple, notre compréhension des molécules qui les traversent reste très limitée. Dans le cas des cellules cardiaques, nous savons que les ions qui circulent *via* ces jonctions transmettent un signal électrique d'une cellule à une autre. Mais nous n'avons aucune idée de la nature du message véhiculé entre les cellules de l'appareil auditif ou entre celles qui interviennent dans la cicatrisation d'une lésion cutanée. En poursuivant l'étude des hémicanaux et de leurs liens avec des maladies, nous serons un jour en mesure d'aborder les questions fondamentales ultimes concernant cette forme de communication : que se chuchotent les cellules et comment ces messages moléculaires gouvernent-ils l'assemblage et le fonctionnement d'organismes aussi complexes que l'humain ? ■

■ BIBLIOGRAPHIE

T. Aasen *et al.*, Gap junctions and cancer : Communicating for 50 Years, *Nature Reviews Cancer*, vol. 16(12), pp. 775-788, 2016.

J. L. Solan et P. D. Lampe, Specific Cx43 phosphorylation events regulate gap junction turnover *in vivo*, *FEBS Letters*, vol. 588, pp. 1423-1429, 2014.

R. G. Johnson *et al.*, Gap junction assembly : Roles for the formation plaque and regulation by the C-terminus of connexin43, *Molecular Biology of the Cell*, vol. 23(1), pp. 71-86, 2012.

K. Jordan *et al.*, Trafficking, assembly and function of a connexin43-green fluorescent protein chimera in live mammalian cells, *Molecular Biology of the Cell*, vol. 10(6), pp. 2033-2050, 1999.



LES {Partagez les savoirs} RENDEZ-VOUS DU MUSÉUM

Entrée gratuite

FILMS Dès 10 ans

Samedi 6 mai - 15h : Le jardin en mouvement par O. Comte (52', 2013)
16h30 : People's park par J.-P. Sniadecki (7', 2012)

CONFÉRENCES Redouté au Jardin

Lundi 15 mai - 18h : Regards croisés en lien avec l'exposition : **Le pouvoir des fleurs**, au Musée de la vie romantique
C. de Bourgoing, commissaire scientifique de l'exposition, A. Lemaire, chef du service des collections, Bibliothèque centrale du Muséum

UNE EXPO, DES DÉBATS

Lundi 22 mai - 18h : La biodiversité dans nos jardins en lien avec la journée mondiale de la biodiversité
M. Flandrin, jardinier, Jardin des Plantes, Muséum, B. Fontaine, observatoire de papillons, Vigie nature, centre d'écologie et des sciences de la conservation, Muséum, P. Gourdain, coordinateur des inventaires des jardins, service du patrimoine naturel, Muséum

Auditorium de la Grande Galerie de l'Évolution - 36 rue Geoffroy St-Hilaire, Paris 5^e

BAR DES SCIENCES DES EXTRÊMES

Dimanche 21 mai - 17h30 : Quelles adaptations possibles du vivant en milieux extrêmes ?
Animé par M.-O. Monchicourt, journaliste scientifique à France Inter, créatrice des Lab'Origins dans le cadre de la fête de la nature,
J.-P. Concordet, biologiste moléculaire, Inserm-Muséum,
A. Couté, spécialiste de micro-organismes, Muséum,
Ch. Lasseur, responsable du programme Melissa, entraîneur de spationautes, Agence européenne spatiale

Café-restaurant la Baleine - 47 rue Cuvier, Paris 5^e

Au Jardin des Plantes

Détails sur mnhn.fr, rubrique : "les rendez-vous du Muséum"

 **SCIENCE**

