

Les cellules mammaires : du développement normal à la transformation tumorale

par Michèle Ollivier-Bousquet

INRA, Unité Génomique et Physiologie de la Lactation, 78352 Jouy-en-Josas cedex

Reçu le 10 mai 2006

La dénomination « cellule mammaire » correspond à une variété d'unités morphologiques et fonctionnelles qui peuvent être décrites sous de nombreuses facettes. Ainsi, les cellules de l'épithélium mammaire (les cellules épithéliales et les cellules myoépithéliales) constituent les acinus, responsables de la fabrication du lait (Mayer & Klein, 1961). Les caractéristiques des cellules épithéliales et myoépithéliales détectées par des marqueurs spécifiques de ces deux types fluctuent selon l'état de différenciation du tissu mammaire ou de l'état pathologique de la glande. La transformation d'un de ces types cellulaires vers l'autre a été décrite, suggérant une grande plasticité phénotypique de ces cellules. Elles sont, de plus, susceptibles d'évoluer vers des états de dédifférenciation et de prolifération caractéristiques de la transformation tumorale. L'épithélium mammaire contient aussi des cellules qui ont la capacité de s'autorenouveler, les cellules souches. Ces cellules souches ne maintiennent pas toutes cette capacité d'autorenouvellement et peuvent, à certains moments de leur vie, donner naissance à des précurseurs des cellules épithéliales et myoépithéliales. Elles participent alors au renouvellement du tissu mammaire au cours des cycles physiologiques de reproduction (gestation, lactation, involution). La reconstitution d'une glande mammaire à partir d'une cellule souche paraît désormais possible (Shackleton, 2006). Les cellules souches qui maintiennent leur capacité d'autorenouvellement peuvent subir des mutations très tôt dans la vie de la femelle et ces mutations peuvent se transmettre et être responsables de transformations tumorales tardives. Ces cellules souches seraient situées dans un microenvironnement correspondant à une niche dans l'épithélium. Dans ces niches, des types cellulaires coexistent et peuvent communiquer entre eux et avec les autres composants, en particulier la matrice extracellulaire et les cellules contenues dans le stroma.

Parmi les cellules du stroma, les fibroblastes du tissu mammaire contribuent à l'organisation de la matrice extracellulaire sur laquelle repose l'épithélium mammaire. Un dysfonctionnement de ces fibroblastes contribue à la désorganisation de cette matrice et peut permettre aux cellules de migrer hors de la couche épithéliale. Les adipocytes du stroma, bien que n'étant pas strictement considérés comme des cellules mammaires, sont des partenaires indispensables à la mise en place du tissu mammaire. En effet, en absence du coussin adipeux ("fat

pad"), les ébauches mammaires sont incapables de se développer et de constituer le réseau de canaux et de lobules mammaires. Les adipocytes auraient aussi la possibilité de se transformer en cellules épithéliales (Morroni *et al.*, 2004), ce qui suggère que la plasticité et la capacité de transformation des cellules mammaires s'étend à ce type cellulaire.

En plus de cette grande variété de types cellulaires présents dans le tissu mammaire, certaines cellules présentent des aspects morphologiques et fonctionnels différents selon le stade physiologique et l'environnement hormonal (Ollivier-Bousquet & Devinoy, 2005). C'est ainsi que les acinus de tissu mammaire non différencié sont formés de plusieurs couches cellulaires qualifiées de basales et luminales selon leur position dans la couche épithéliale. Dans le tissu complètement différencié, les cellules basales très allongées et remplies de fibres d'actine ont une morphologie typique de cellules myoépithéliales contractiles, alors que la monocouche luminale présente un phénotype sécrétoire très caractéristique, avec un cytoplasme rempli par tous les organites impliqués dans les synthèses des protéines et lipides du lait.

Ces profondes modifications morphologiques et fonctionnelles sont le résultat de la régulation de l'expression des gènes dans des environnements hormonaux dépendant du stade physiologique de l'animal. Eve Devinoy et Eric Chanut discutent, dans l'article « *Organisation nucléaire et expression des gènes des protéines du lait* », les concepts actuels relatifs à la compréhension de la chaîne d'événements qui conduit de l'expression des gènes à la formation des constituants du lait. L'organisation de la chromatine dans le noyau et la structure nucléaire sont des éléments primordiaux pour permettre l'expression optimale des gènes des protéines du lait. Le résultat de l'expression de ces gènes, c'est-à-dire la fonction ultime de sécrétion des constituants du lait pendant la lactation, dépend de plus d'une organisation très spécialisée de la cellule sécrétrice. Cette cellule va ainsi fabriquer des micelles de caséines et des gouttelettes lipidiques et les exporter dans le lait à l'aide d'une machinerie très complexe.

Le fonctionnement de l'épithélium mammaire dépend des interactions entre les cellules épithéliales et les cellules myoépithéliales. Ces dernières, par leurs propriétés contractiles, jouent un rôle sur l'éjection du lait. De plus,

du fait de leur position basale entre les cellules épithéliales et la matrice extracellulaire, elles sont susceptibles d'intégrer des signaux venant de cette matrice vers les cellules épithéliales. Elles joueraient un rôle central dans le contrôle des interactions cellules épithéliales-cellules du stroma. La β -caténine est une protéine impliquée dans la formation des jonctions entre les cellules. Elle peut aussi jouer un rôle de facteur de transcription et être transportée dans le noyau dans une voie de signalisation Wnt/ β -caténine. Le rôle de cette protéine est présenté dans l'article de Marina Glukova « *Rôle des signaux issus des contacts cellule-cellule et cellule-matrice dans le développement de la glande mammaire* ». A l'aide de souris transgéniques exprimant une β -caténine modifiée de façon à la stabiliser dans la couche de cellules basales de l'épithélium mammaire, des modifications du processus complet de développement mammaire sont mis en évidence. Dans les glandes mammaires de ces souris transgéniques, un type de cellule basale est extrêmement développé, ce qui suggère l'existence et la prolifération d'une sous-population de cellules mammaires progénitrices capables de donner naissance à des tumeurs.

Des mutations germinales du gène BRCA1 prédisposent au développement des cancers mammaires. La protéine BRCA1 est impliquée dans des phénomènes fondamentaux de la biologie de la cellule épithéliale mammaire, tels la réparation de l'ADN ou le contrôle du cycle cellulaire. Lors de la séance, Gilbert Lenoir a discuté dans sa présentation « *Métabolisme lipidique et risque de cancer du sein : une voie d'abord via l'étude de l'interaction BRCA1/ACCA* » les interrelations directes entre la protéine BRCA1 et la première enzyme de la lipogénèse, l'acetyl-CoA carboxylase α . Cette interaction entre deux protéines ouvre des voies nouvelles pour envisager le contrôle d'une activité enzymatique très importante dans le métabolisme lipidique. Les données épidémiologiques ont en effet permis d'établir un lien entre des perturbations du métabolisme des acides gras et le cancer du sein. La connaissance des mécanismes mis en jeu dans ces interactions entre la protéine BRCA1 normale ou mutée et l'acetyl-CoA carboxylase α revêt dans ce contexte un intérêt tout particulier.

Dans son article « *Protéomique du cancer du sein : du différentiel au fonctionnel* », Hubert Hondermarck présente et discute les informations obtenues grâce aux techniques d'analyse à haut débit. Un cas particulier concerne le "Nerve Growth Factor" (NGF) qui se révèle capable d'induire l'invasion par les cellules du cancer du sein. Le NGF inhibe l'agrégation des cellules MCF-7/A2, une lignée de cellules mammaires tumorales humaines, par l'intermédiaire de la modulation d'une voie de signalisation impliquant le complexe E-cadhérine caténine. Ainsi, grâce à un modèle cellulaire, le phénomène de régulation d'un phénotype invasif de cellule tumorale mammaire peut être abordé.

Parmi les grands enjeux actuels de la biologie de la glande mammaire, la compréhension des mécanismes qui contrôlent la différenciation des cellules pour aboutir à une cellule fonctionnelle ou pour donner une cellule transformée et proliférative est un des premiers objectifs. Cette connaissance est nécessaire à la maîtrise des phénomènes de tumorigénèse avec ses répercussions sur la santé humaine, ainsi qu'à la maîtrise de la production du lait. Les approches multiples qui permettent de décrire la cellule mammaire sous ses différentes facettes aident maintenant à aborder d'une façon plus intégrée le fonctionnement de la glande mammaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Mayer G. & Klein M., Histology and cytology of the mammary gland. In: "Milk: the mammary gland and its secretion", Kon S. K. & Cowie A. T. Eds, 1961, Vol. I, Chapter 2, pp. 47-126.
- Morroni M., Giordano A., Zingaretti M. C., Boiani R., De Matteis R., Kahn B. B., Nisoli E., Tonello C., Pisoschi C., Luchetti M. M., Marelli M. & Cinti S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, *101* (48), 16801-16806.
- Ollivier-Bousquet M. & Devinoy E., *Liv. Prod. Sci.*, 2005, *98*, 163-173.
- Shackleton M., Vaillant F., Simpson K. J., Stingl J., Smyth G. K., Asselin-Labat M. L., Wu L., Lindeman G. J. & Visvader J. E., *Nature*, 2006, *439*, 84-88.