

Mécanismes de la dissémination métastatique et ses thérapies. De la cellule normale aux cellules métastatiques

par Michel Crépin

Université de Paris 13, SMBH, 93017 Bobigny, Inserm U553, Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris.
E-mail : crepin@smbh.univ-paris13.fr ; crepin@stlouis.inserm.fr

Reçu le 4 octobre 2006

RÉSUMÉ

Nous savons maintenant assez bien comment une cellule se transforme pour devenir tumorale, invasive et métastatique. Cependant les mécanismes de la transformation métastatique sont tellement complexes et multiples qu'il reste encore beaucoup de zones d'ombre pour les comprendre parfaitement. De nouveaux modèles expérimentaux nous permettent de mieux

identifier les acteurs de ce processus pour en faire des cibles thérapeutiques potentielles. Ces études fondamentales et précliniques sont couplées à des études anatomopathologiques et cliniques. Cette réunion fait le point sur l'état actuel de nos connaissances avec des spécialistes de ce domaine.

SUMMARY Metastatic process and therapies

Tumor progression is now relatively well understood with changes at cellular and molecular levels. However mechanisms of the metastatic process are still not well elucidated. Several important questions remain unsolved to established new therapies. Moreover we need experimental animal models mimicking

human metastatic disease to investigate and discover new targets for future therapies. These experimental approaches have to be coupled with pathological and clinical researches. Different experts will present the state of our knowledge in this domain.

ANGIOGENÈSE ET MÉTASTASES

Une tumeur relâche dans la circulation sanguine et lymphatique environ 4×10^6 cellules par jour et par mg de tumeur. La plupart des cellules vont disparaître par apoptose ou sous l'effet du système immunitaire. Cependant, certaines vont résister et survivre pendant des périodes plus ou moins longues. Seule une petite proportion (0,04 %) des cellules circulantes vont donner naissance à des métastases diagnosticables. Ces observations pose la grande question du phénotype métastatique et les questions corollaires suivantes : la cellule métastatique est-elle présente déjà dans la tumeur primitive ? Est-elle dérivée d'une cellule souche transformée ? Quels sont les gènes (oncogènes ou gènes suppresseurs) qui sont activés ou invalidés lors de l'émergence du phénotype métastatique ? Qu'est ce qui détermine le tropisme d'une cellule métastatique ? Par exemple, pourquoi une tumeur du sein va métastaser préférentiellement dans le poumon et un cancer recto-colique dans le foie ?

Nous savons depuis de nombreuses années qu'une tumeur ne peut se développer au-delà d'un diamètre d'environ 4 mm que si une néoangiogenèse tumorale se met en place. Cette vascularisation très anormale, avec

des trous et anastomoses dans le réseau vasculaire va permettre aux cellules tumorales de s'échapper dans la circulation sanguine. Ainsi il est bien établi qu'il existe une relation entre la taille, la vascularisation d'une tumeur et son pouvoir métastatique. La cellule métastatique dans un premier temps va pénétrer la matrice extracellulaire en la dégradant avec des protéases (MMPs) puis va « intrava-ser » les vaisseaux pour entrer dans la circulation sanguine et/ou lymphatique. Les cellules circulantes qui peuvent être détectées par PCR avec des sondes spécifiques ont des phénotypes différents. Seules une très petite proportion a le pouvoir de survivre et d'« extravaser » les capillaires dans un organe autre que celui de la tumeur primitive. Les chimiokines et leurs récepteurs qui interviennent dans la migration physiologique des leucocytes sont impliqués dans celle des cellules métastatiques.

MÉCANISMES DE FORMATION DES MÉTASTASES OSSEUSES

Beaucoup de tumeurs primitives vont métastaser dans l'os au début, au milieu ou à la fin de la maladie métastatique en fonction du type de tumeur. La mécanique de la

formation de ces métastases commence à être mieux comprise. Ainsi les métastases ostéocondensantes ou ostéolytiques suivant le type de tumeur vont utiliser des cycles d'amplification des ostéoblastes et/ou ostéoclastes par l'intermédiaire de facteurs de croissance relâchés par l'os et/ou la cellule métastatique. Ces mécanismes de la formation et du développement des métastases osseuses ainsi que leurs thérapies sont présentés par Olivier Peyruchaud.

MODÈLES CONCEPTUELS DE LA PROGRESSION MÉTASTATIQUE

Pourquoi une cellule métastatique de l'épithélium mammaire va-t-elle proliférer dans le poumon ou un autre organe ? En fait, par le jeu de mutations successives ou simultanées elle va développer une régulation autocrine ou intracrine au détriment d'une régulation endocrine ou paracrine avec des facteurs de croissance ou hormones et leurs récepteurs.

Ces régulations vont la rendre plus autonome. Après avoir adhéré et « extravasé » l'endothélium de capillaires d'un organe, elle va proliférer si elle rencontre un micro-environnement favorable avec des facteurs de croissance présents dans l'organe envahi. Une autre possibilité est qu'elle reste dans un état de « dormance » dans ce site à l'aide des facteurs de survie.

Enfin la dernière possibilité est qu'elle initie une apoptose en présence de facteurs proapoptotiques.

Les activations de protooncogènes et inactivations de gènes suppresseurs de tumeur participent directement à la progression tumorale. Dans un type de tumeur, certains de ces gènes vont participer à l'immortalisation des cellules normales (p53, myc,...) ce qui entraînera des mutations sur d'autres protooncogènes ou gènes suppresseurs.

Cette cascade d'évènements mutationnels diffère d'une tumeur à une autre, ce qui rend très complexe et difficile la compréhension de cette progression et la définition d'une thérapie standard.

Néanmoins, certains protooncogènes et gènes suppresseurs sont préférentiellement activés ou inactivés dans un type de tumeur. Nous ne citerons que deux exemples : Ki ras est activé en oncogène par mutation dans toutes les tumeurs du pancréas, alors qu'il n'est pas affecté dans les cancers du sein, et p53 est muté dans plus de 60 % des cancers du sein.

Ces activations ou inactivations se produisent à des étapes différentes de la progression d'un même type de tumeur. Ainsi p53 est muté précocement aux premiers stades du cancer du sein alors qu'il est inactivé plus tardivement dans le cancer du colon. Inversement, les mutations du gène suppresseur DCC apparaissent tardivement dans le carcinome mammaire et plus précocement dans le carcinome colique (au stade pré-tumoral). L'invalidation de certains gènes suppresseurs (NM23) n'apparaît que dans les cellules métastatiques. Enfin, certaines mutations constitutives préexistantes sur un allèle comme celui du gène BRCA₁ (cancer du sein) modifient la cascade de ces évènements mutationnels. Il est cependant difficile

de distinguer les mutations consécutives à la transformation tumorale de celles qui participent réellement à la transformation tumorale.

Différents modèles conceptuels non exclusifs ont été détaillés dans la présentation du Dr Marie-France Poupon qui les confronte aux résultats obtenus dans les modèles cellulaires et animaux.

MODÈLES D'ÉTUDE DES MÉTASTASES

Pour répondre à ces questions dont la liste n'est pas exhaustive, nous avons besoin de modèles animaux qui minimisent la progression métastatique. Parmi ces modèles nous pouvons retenir :

- les modèles murins où la tumeur implantée ou spontanée va métastaser dans le système lymphatique et/ou vasculaires ;
- les modèles murins où les cellules métastatiques sont injectées directement dans le flux sanguin par la veine caudale ou le cœur pour créer directement et respectivement des métastases pulmonaires ou dans d'autres organes.

Ces cellules métastatiques peuvent être marquées par exemple avec le gène luciférase, qui, exprimant la protéine, va permettre aux cellules d'émettre une luminescence en présence de luciférine. La formation et le développement des métastases pourront être suivis en temps réel, par imagerie des souris injectées et endormies. Ce système va être présenté par Alexandre Kauskot et Arnaud Bonnefoy qui utilisent la cellule métastatique du mélanome B16F10 de souris.

DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC DE LA MALADIE MÉTASTATIQUE

L'analyse du premier ganglion de la chaîne lymphatique (ganglion sentinelle) est importante non seulement pour évaluer le pouvoir invasif de la tumeur primitive mais aussi le stade de la progression tumorale. D'autre part, la détection des cellules métastatiques dans les biopsies de la moelle osseuse apporte une information précieuse pour le diagnostic et le pronostic de la maladie métastatique. Ainsi, des travaux récents montrent que la présence de ces cellules révèle l'existence de micrométastases dormantes ou en développement. Ces analyses anatomopathologiques permettront de définir un traitement plus adapté au patient ou de prescrire des traitements préventifs du développement métastatique. Cette approche a été présentée par le Dr Xavier Sastre-Garau (Institut Curie).

THÉRAPIES ET MÉTASTASES

Les types de tumeurs sont différents mais, pour un même type, les tumeurs sont aussi différentes d'un malade à un autre, en fonction de son patrimoine génétique, de son environnement épigénétique et du stade de

l'évolution de sa tumeur. Ce qui explique que certains malades répondent et pas d'autres à un protocole thérapeutique standard. C'est pourquoi on envisage de plus en plus de dresser une carte de la tumeur et du malade pour un traitement plus personnalisé.

Pour atteindre ces objectifs il faut identifier, caractériser les cibles de nouvelles molécules qu'il faut concevoir. Par exemple l'activation du récepteur erbB₂/Neu, présente dans 30 % des cancers du sein métastatiques, a conduit à la fabrication d'un anticorps humanisé (Herceptin) qui a permis de traiter les métastases de cancer du sein. C'est un cas simple d'identification d'une cible directement impliquée dans le pouvoir métastatique d'une cellule. Cependant, dans la plupart des cas, il faut identifier plusieurs cibles qui interagissent dans des voies métaboliques complexes. La compréhension non seulement du protéome d'une métastase mais aussi de son métabolome est primordiale pour concevoir de nouvelles molécules thérapeutiques et démontrer leur efficacité.

Les limites des approches méthodologiques en thérapeutique des métastases sont détaillées par le Pr Gérard Perret.

En conclusion, nous connaissons maintenant beaucoup mieux les mécanismes de la progression métastatique dans des modèles cellulaires et animaux. Nous avons quelques molécules thérapeutiques qui vont agir préférentiellement sur le phénotype métastatique et « mettre en rémission » partielles ou totales les souris avec des métastases. Mais la complexité de la maladie métastatique humaine est telle que nous ne pouvons pas encore la « guérir ». Il faudrait dans l'avenir identifier les acteurs de la progression pour chaque patient et modifier la « balance » dans le sens d'une induction préférentielle de l'apoptose des cellules métastatiques. Cela demande la conception et la fabrication de nouvelles molécules plus ciblées et surtout utilisées en association pour prévenir ou fortement ralentir la formation et le développement des métastases.