

Molécules d'adhérence et protéases dans les cancers épithéliaux de l'ovaire

Séverine Cruet
Franck Carreiras
Cathy Staedel
Pascal Gauduchon

La transformation maligne de l'épithélium ovarien de surface est à l'origine de 90 % des cancers de l'ovaire. Par son origine mésodermique, cet épithélium est doté d'une plasticité phénotypique particulière caractérisée par la transition épithélium-mésenchyme, en fonction du contexte extracellulaire. Il est capable de proliférer, migrer, dégrader la matrice extracellulaire et de la reconstituer pour recouvrir la blessure créée par l'ovulation. Cette dynamique en fait un épithélium particulièrement susceptible à la transformation maligne. La présence de cellules adhérentes et de cellules en suspension disséminées dans la cavité péritonéale est caractéristique des cancers épithéliaux de l'ovaire. Ces propriétés de l'épithélium ovarien normal et tumoral justifient l'intérêt porté aux systèmes intervenant dans l'adhérence cellulaire : cadhérines, CD44, complexes entre les intégrines et leurs ligands de la matrice extracellulaire, protéases extracellulaires. Pour certaines de ces molécules, il apparaît que les cancers épithéliaux de l'ovaire présentent des caractéristiques particulières par rapport à d'autres carcinomes.

ADRESSES

S. Cruet : *étudiante en thèse, allocataire MESR*, Groupe régional d'études sur le cancer, EA 1772, Université de Caen, CJF INSERM 96-03, CRLCC François-Baclesse, route de Lion-sur-Mer, 14076 Caen Cedex 05, France. F. Carreiras : *maître de conférences*, ERRMECe, Groupe biologie cellulaire, UFR sciences et techniques, Département biologie, 2, rue Adolphe-Chauvin, 95302 Cergy-Pontoise Cedex, France. C. Staedel : *chargée de recherche Inserm*. P. Gauduchon : *professeur*, Groupe régional d'études sur le Cancer, EA 1772, Université de Caen, CJF Inserm 96-03, CRLCC François-Baclesse, route de Lion-sur-Mer, 14076 Caen Cedex 05, France.

Dans l'ovaire, la libération des cellules germinales et la production d'hormones stéroïdes sont accomplies par de nombreux types cellulaires, tous susceptibles de subir une transformation maligne. Toutefois, la majorité des cancers de l'ovaire dérivent de l'épithélium ovarien de surface. Les facteurs de risque décrits sont pour la plupart liés à l'activité génitale de la femme. Toute situation qui diminue le nombre d'ovulations (multiparité,

allaitement, contraceptifs oraux) serait protectrice et toute situation qui stimule les ovulations (traitements hormonaux de la ménopause ou de l'infertilité) constituerait un facteur de risque [1]. L'hypothèse avancée par Fathalla en 1971 [2] est que la rupture répétitive de l'épithélium ovarien au cours des cycles ovulatoires et sa cicatrisation, impliquant un remaniement tissulaire et une prolifération cellulaire active, pourraient favoriser la transformation tumorale.

L'épithélium ovarien de surface est composé d'une monocouche de cellules mésothéliales modifiées qui couvrent la surface de l'ovaire et qui présentent des caractéristiques morphologiques, ultrastructurales et histochimiques des cellules épithéliales. Par son origine mésodermique, partagée avec les cellules mésothéliales et endothéliales, cet épithélium est doté d'une plasticité phénotypique particulière caractérisée par la transition épithélium-mésenchyme en fonction du contexte extracellulaire. *In vivo*, il exprime la kératine et la vimentine, un phénotype limité aux épithéliums immatures, régénératifs et néoplasiques. Il subit des changements morphologiques et fonctionnels cycliques, tels que prolifération intense, migration, dégradation et reconstitution de la matrice extracellulaire pour réparer la blessure créée par l'ovulation. Ces fonctions sont assurées par les récepteurs d'adhérence, les composants de la matrice extracellulaire stromale et épithéliale produits par l'épithélium lui-même et par des protéases qu'il sécrète également [1].

La transformation maligne de l'épithélium ovarien de surface débute par une prolifération cellulaire locale exacerbée, une migration à partir de l'épithélium et la libération des cellules dans la cavité intrapéritonéale. Ces cellules rencontrent alors des conditions propices d'implantation et de prolifération au niveau du péritoine, ce qui provoque généralement une réaction inflammatoire avec production de liquide ascitique, dans lequel baignent des cellules tumorales ovariennes regroupées en amas. Ce cancer est généralement diagnostiqué à ce stade avancé de dissémination qui coïncide avec l'apparition de symptômes.

Les altérations des systèmes impliqués dans l'adhérence cellulaire jouent un rôle important dans le développement des cancers

Certaines molécules d'adhérence interviennent dans la transmission de signaux (*figure 1*).

- **Les cadhérines**, glycoprotéines transmembranaires, constituent une famille de récepteurs d'adhérence

impliqués dans les interactions cellule-cellule dépendantes du calcium. Les membres de cette famille ont des distributions tissulaires distinctes : parmi les principaux membres, la E-cadhérine est exprimée par les cellules épithéliales et la N-cadhérine par les tissus nerveux et ceux d'origine mésodermique. Ce sont les molécules majeures des jonctions d'adhérence et des desmosomes au sein des épithéliums, où elles sont liées au cytosquelette d'actine par les caténines, qui assurent un rôle de transmission de signaux. Ainsi, l'association de la β -caténine aux membres de la famille Tcf/Lef consécutive à l'activation de la voie Wingless/Wnt1 stimule leur activité transcriptionnelle [3, 4]. Les cadhérines et les caténines participent à la coordination de la morphogenèse, de la prolifération et de l'expression génique. Leur altération jouerait un rôle important dans le développement des tumeurs : perte ou inactivation des cadhérines dans les cancers du sein, de l'estomac, du côlon, et les mélanomes ; perturbations du système de transmission relayé par la β -caténine dans les hépatocarcinomes [4, 5].

- **Le CD44**, protéoglycane transmembranaire composé de chaînes de chondroïtine sulfate, est représenté par plusieurs isoformes (v1-v10). Il assure l'interaction intercellulaire *via* la liaison de son domaine extracellulaire avec l'acide hyaluronique et est relié aux fibres d'actine du cytosquelette par l'interaction de son domaine cytoplasmique avec les protéines de la famille Ezrine-Radixine-Myosine (ERM). Le CD44 jouant un rôle dans la cohésion tissulaire, la diminution de son expression favoriserait les capacités métastatiques des neuroblastomes [6]. Par son rôle de présentation des facteurs de croissance et par liaison de l'acide hyaluronique, il serait également impliqué dans la transmission de signaux de prolifération cellulaire [7].

- **Les intégrines** sont des glycoprotéines transmembranaires constituées de deux sous-unités (α et β) associées de façon non covalente. A l'exception de $\beta 4$, chaque sous-unité se compose d'un court domaine intracellulaire en relation avec les protéines du

cytosquelette, d'un court domaine transmembranaire et d'un large domaine extracellulaire au contact des protéines de la matrice extracellulaire et des récepteurs des cellules voisines. Actuellement 16 sous-unités α et 8 sous-unités β ont été décrites, s'associant en une vingtaine de récepteurs regroupés en familles structurales en fonction de sous-unités communes [8, 9]. Participant aux interactions intercellulaires et à l'adhérence cellule-matrice extracellulaire, elles jouent également un rôle de transmission de signaux régulateurs de la croissance, de la différenciation, de la migration et de la survie cellulaire [9, 10]. Le profil d'expression des intégrines diffère d'un type cellulaire à l'autre. Dans les cancers, des modifications d'expression et/ou de localisation des intégrines et de leurs ligands entraînant des perturbations à la fois de l'adhérence et de la signalisation peuvent être associées aux capacités de prolifération, de migration et d'invasion des tumeurs. Des modifications d'expression de partenaires des intégrines impliqués dans la transmission du signal peuvent également jouer un rôle dans la progression tumorale [9].

Les ligands des intégrines, principalement les protéines matricielles (fibronectine, collagène I-IV, laminine 1-11, vitronectine, ténaesine...) sont associées en complexes supramoléculaires pour constituer la matrice extracellulaire. Celle-ci a une importante fonction dynamique dans la régulation de la morphogenèse, de la différenciation, de l'adhérence, de la migration et de la prolifération cellulaire. Sa composition peut évoluer en fonction de différentes situations physiologiques (croissance ou remodelage tissulaire lors d'une cicatrisation) ou pathologiques (fibroses, invasion tumorale).

- **Intégrines, protéines matricielles et protéases forment un réseau intégré**
La composition et la structure de la matrice extracellulaire peuvent être modulées par l'action de protéases et des molécules régulatrices qui y sont associées : ce sont les protéases à sérine (uPA, *urokinase type plasminogen activator* ; tPA, *tissue type plasminogen activator*), des métalloprotéases matricielles (MMP : *matrix metallopro-*

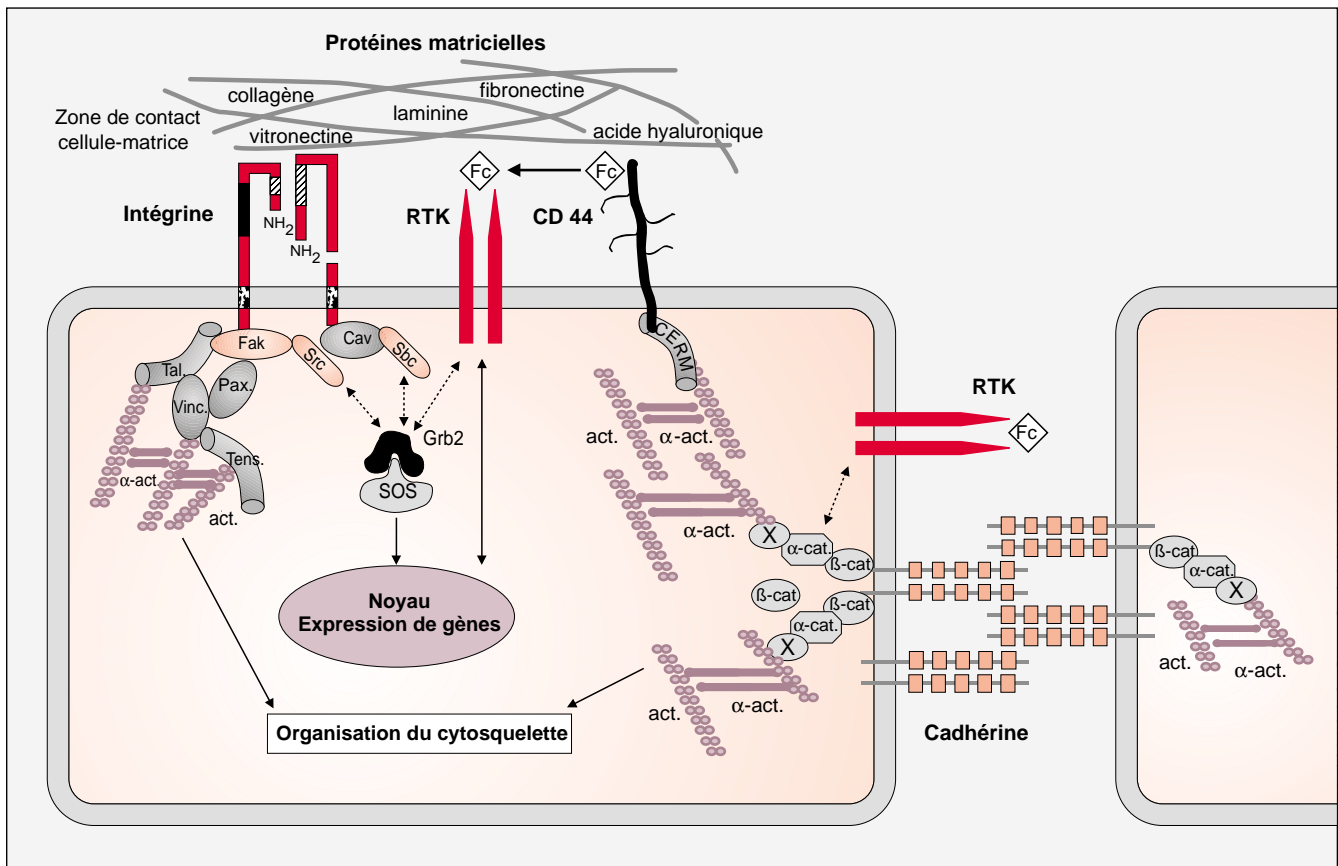


Figure 1. **Structure, localisation et partenaires des intégrines, des cadhérines et du CD44.** Les contacts cellule-matrice extracellulaire sont assurés par les intégrines et le CD44 et les contacts cellule-cellule par les intégrines et les cadhérines. Les **intégrines** sont des glycoprotéines transmembranaires formées par des sous-unités transmembranaires α et β . Elles ont un large domaine extracellulaire ($\alpha = 750$ acides aminés, $\beta > 1000$ acides aminés), un domaine transmembranaire et un court domaine intracellulaire (50 acides aminés). Elles possèdent des domaines riches en cystéines (noirs) et des domaines de liaison aux cations divalents (rayures). Elles interagissent directement et indirectement avec des molécules du cytosquelette telles que la vinculine (vinc.), la taline (tal.), la paxilline (pax.), et la tensine (tens.), associées aux fibres d'actine (act.). Elles interagissent également avec des molécules de signalisation, notamment des tyrosine kinases telles que la $p125^{FAK}$ (Fak, également liée aux protéines du cytosquelette) et la Src, ou encore des protéines adaptatrices telles que la cavéoline (Cav) et Shc. Les protéines Src et Shc peuvent se lier à Grb2 (molécule adaptatrice), elle-même associée à Sos (facteur d'échange nucléotidique activateur de Ras). Ras est capable d'interagir avec Raf qui active à son tour la voie des MAPkinases (mitogène activated kinases). Les MAPkinases agissent alors sur la transcription de gènes cibles, tels que c-fos et c-jun. Cette signalisation via les intégrines implique des interactions protéines-protéines multiples avec des connexions entre molécules du cytosquelette et molécules de signalisation. Cette voie des MAPkinases est commune à la signalisation via les récepteurs tyrosine kinase (RTK) [9, 10]. Les **cadhérines** sont des glycoprotéines transmembranaires de 700 et 750 acides aminés, comportant des domaines de liaison au Ca^{2+} (carrés roses). Elles s'associent sous forme de dimères via leurs extrémités amino-terminales. Leur domaine carboxy-terminal se lie aux α et β -caténines (cat.), elles-mêmes liées au cytosquelette d'actine via des molécules non encore identifiées (X). La β -caténine qui s'accumule en réponse au signal Wntless/Wnt1 est capable de transloquer dans le noyau où elle se lie aux membres de la famille Tcf/Lef: le complexe β -caténine-Tcf/Lef ainsi formé contrôle l'expression de gènes cibles impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire et de l'apoptose. La β -caténine peut interagir également avec les récepteurs tyrosine kinase tel que le récepteur de l'EGF [3-5]. Le **CD44** est un protéoglycane transmembranaire constitué de chaînes de chondroïtine sulfate (1 à 4). Il possède un domaine extracellulaire de 250 acides aminés et un domaine intracellulaire de 72 acides aminés. Il est relié au cytosquelette actinique via son interaction avec les protéines de la famille Ezrine-Radixine-Myosine (ERM). Par son rôle de présentation des facteurs de croissance (Fc), il serait impliqué dans la transmission de signaux de prolifération cellulaire [6, 7]. α -act.: α -actinine.

teïnase) et leurs inhibiteurs respectifs, les PAI (*PAI-1*, *PAI-2*: plasminogen activator inhibitor 1 and 2) et les TIMP (*TIMP-1*, *TIMP-2*: tissue inhibitor 1

and 2 of matrix metalloproteinase) (figure 2). Les liens étroits existant entre systèmes d'adhérence et systèmes protéolytiques assurent la

coordination des activités de ces différents partenaires pour promouvoir le comportement invasif des cellules lors de remodelages tissulaires et du

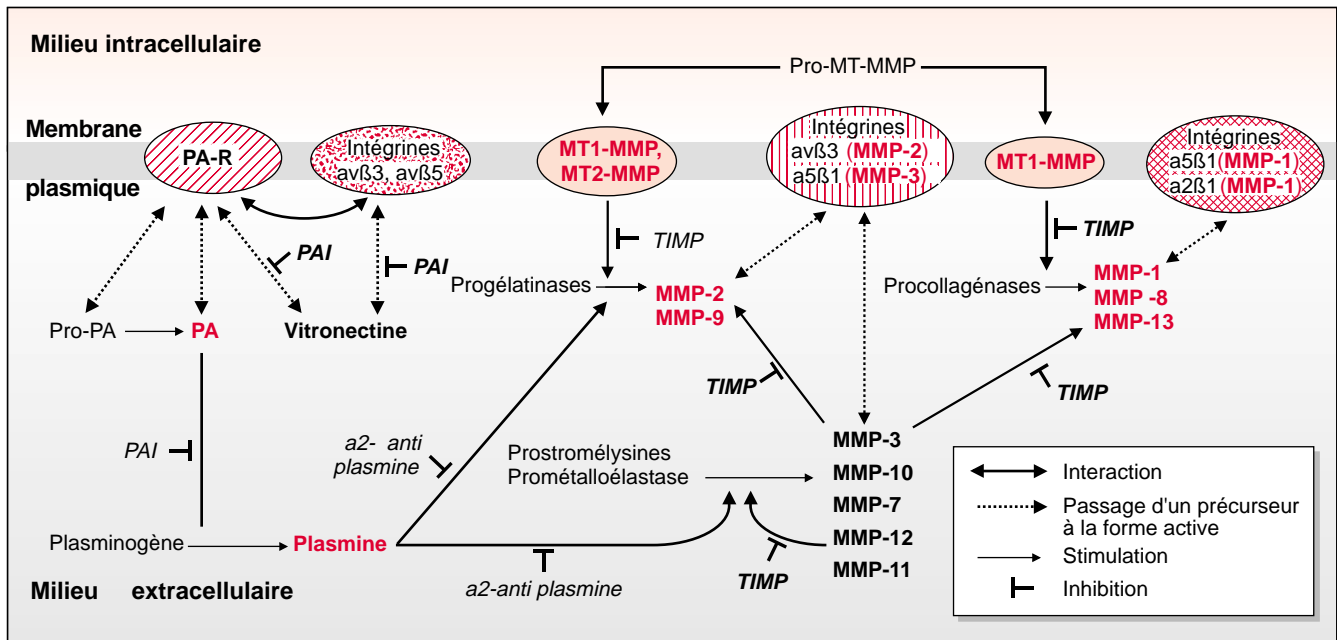


Figure 2. **Cascade d'activation des protéases à sérine et des métalloprotéases et leurs relations avec les intégrines.** Les activateurs du plasminogène (PA = u-PA et t-PA: urokinase-type plasminogen activator, tissue-type plasminogen activator) sont des protéases à sérine qui, par activation et liaison à leurs récepteurs (PA-R: plasminogen activator receptor) catalysent la conversion du plasminogène en protéase active, la plasmine. La plasmine peut ensuite cliver des protéines de la matrice extracellulaire et également activer, par clivage de leurs précurseurs, d'autres protéases, les métalloprotéases (MMP: matrix metalloproteinase), endopeptidases à zinc elles-mêmes capables de dégrader la matrice extracellulaire. Les métalloprotéases sont liées (MT-MMP: membrane-type MMP: MT1-MMP = MMP-14, MT2-MMP = MMP-15, MT3-MMP = MMP-16, MT4-MMP = MMP-17) ou non (collagénases: MMP-1, -8, -13; stromélysines: MMP-3, -10; stromélysines-like: MMP-7, -12 -11; gélatinases A et B: MMP-2, -9) à la membrane et sont capables de s'activer mutuellement. Les 2 systèmes (PA et MMP) peuvent ainsi agir de concert pour dégrader les protéines de la matrice extracellulaire, cette activité étant réglée par leurs inhibiteurs respectifs, les PAI (PAI-1, PAI-2: plasminogen activator inhibitor 1 and 2) et les TIMP (TIMP-1, TIMP-2: tissue inhibitor 1 and 2 of matrix metalloproteinase). Les liens étroits existant entre système d'adhérence (intégrines et protéines matricielles) et système de dégradation protéolytique assurent la coordination des activités de ces différents partenaires pour promouvoir le comportement invasif des cellules lors de remodelages tissulaires et du développement de cancers [9, 11]. Les différentes protéines recherchées dans les cancers de l'ovaire sont indiquées en rouge.

développement de cancers [11]. En effet, le système de protéolyse uPA/PA-R peut sous certaines conditions, déclencher la cascade de la plasmine et promouvoir la dégradation de la matrice et, sous d'autres conditions, interagir directement avec les intégrines, leurs ligands et le PAI-1, affectant ainsi les propriétés adhésives des intégrines. Ces deux fonctions sont synergiques et permettent au système de protéases d'influencer l'interface cellule-matrice extracellulaire en modulant à la fois l'organisation des récepteurs et

celle de leurs ligands. Les intégrines semblent également représenter un important site fonctionnel de fixation membranaire des MMP. Ce mécanisme permettrait aux MMP qui sont dépourvues de domaine transmembranaire de se lier à la machinerie adhésive de cellules et de coopérer avec les intégrines pour promouvoir le comportement invasif. Les systèmes d'adhérence cellule-matrice extracellulaire, notamment les intégrines αv et la vitronectine, interagissent avec différents acteurs de cette cascade. Ainsi, la liaison du PAI-1 à la vitro-

nectine inhibe l'adhérence *via* les intégrines αv , lesquelles représentent également un important site fonctionnel de fixation membranaire et de régulation de la MMP-2. De même, les intégrines $\alpha 5\beta 1$ et $\alpha 2\beta 1$ sont des régulateurs positifs des MMP-1 et MMP-3 [9, 12]. Il a également été montré que les ligands des intégrines, les protéines de la matrice extracellulaire, étaient capables d'induire l'expression de MMP: la fibronectine induisant, par exemple, l'expression de la MMP-7 dans les cancers colorectaux [13].

Des altérations de l'expression de la E-cadhérine et des β -caténines jouent un rôle dans les événements précoces de la progression tumorale ovarienne et dans l'invasion

Dans la majorité des tissus, les pertes de différenciation et d'organisation tissulaires comptent parmi les premiers changements histologiques observables lors de la transformation néoplasique, et tendent à augmenter avec la progression tumorale. Les tumeurs épithéliales de l'ovaire, qui présentent un caractère plus différencié que leur tissu d'origine, l'épithélium ovarien de surface, avec des marqueurs de spécialisation épithéliale et une organisation intercellulaire épithéliale plus complexe, constituent une exception à cette règle.

La E-cadhérine est absente de l'épithélium ovarien de surface normal, contrairement à ce qui se passe dans la majorité des épithéliums adultes. Cela reflète la nature immature et pluripotente de l'épithélium ovarien de surface, déjà indiquée par la co-expression de la vimentine et de la kératine [1]. Une augmentation de l'expression de E-cadhérine accompagne les changements de forme, de cohésion et de motilité cellulaire lors de la régénération de l'épithélium ovarien de surface au cours de la réparation postovulatoire et au niveau des invaginations de surface (kystes d'inclusion), sites fréquents de changements métaplasiques et dysplasiques [14]. L'absence de la E-cadhérine dans l'épithélium ovarien de surface normal (excepté au niveau des kystes) et son induction dans les tumeurs bénignes suggèrent la participation de cette molécule aux événements précoces de la progression vers le phénotype malin [15-17]. En revanche, la diminution de son expression dans les cellules tumorales flottant dans le liquide d'ascite par rapport à la tumeur solide pourrait être reliée au caractère invasif de ces cellules [18].

Les partenaires α et β -caténine de la E-cadhérine sont, quant à eux, géné-

ralement exprimés par les cellules de l'épithélium ovarien de surface normal et les tumeurs bénignes. En revanche, leur expression est parfois réduite ou absente dans les carcinomes. Selon Davies [16], les caténines s'associeraient à des protéines différentes de la E-cadhérine et pourraient agir comme suppresseurs de tumeur au sein de l'épithélium ovarien de surface.

Des isoformes du CD44 jouent un rôle dans la prolifération des cellules tumorales ovariennes et dans leur implantation péritonéale

Le CD44 standard et certaines de ses isoformes sont exprimés par l'épithélium ovarien de surface normal et les cancers épithéliaux de l'ovaire [19-21]. L'épithélium ovarien de surface normal n'exprime pas le CD44-v6 et peu ou pas de CD44-v9. En revanche, l'expression à la fois du CD44-v6 et du CD44-v9 semble caractéristique des cancers épithéliaux de l'ovaire. Une augmentation de l'expression du CD44-v6 étant notamment corrélée à une augmentation de l'indice de prolifération de la tumeur, ce variant pourrait jouer un rôle dans l'hyperprolifération tumorale ovarienne [21] comme il a été montré pour les carcinomes colorectaux [6]. De plus, les cellules mésothéliales péritonéales, site principal de dissémination des cancers de l'ovaire, étant riches en acide hyaluronique (HA), il a été suggéré que l'interaction entre l'HA mésothélial et le CD44 des cellules tumorales ovariennes serait impliquée dans l'implantation de celles-ci sur le mésothélium péritonéal [22]. En effet, l'introduction intrapéritonéale *in vivo* de cellules tumorales ovariennes induit l'accumulation de quantités importantes d'HA dans la cavité péritonéale et à la surface mésentérique. Les cellules tumorales ne synthétisant pas d'HA, cette accumulation résulte d'une augmentation de synthèse et de sécrétion d'HA par les cellules mésothéliales péritonéales ou les fibroblastes en réponse à une stimulation par les cellules tumorales. Le blocage du CD44 inhibe, en outre, l'implantation

intrapéritonéale de tumeurs ovariennes *in vivo* [23].

Intégrines et protéines matricielles dans les cancers de l'ovaire

Comme l'illustre la *figure 3*, l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et les intégrines des familles $\beta 1$ et $\beta 3$ sont les principales intégrines exprimées par les cellules ovariennes normales et tumorales, et susceptibles de jouer un rôle dans la biologie de ce cancer.

• Les intégrines $\beta 1$ jouent un rôle dans la dissémination et l'implantation péritonéale des tumeurs ovariennes

L'intégrine $\alpha 2 \beta 1$ est responsable de l'adhérence au collagène de type I de cellules de lignées et de cultures primaires de carcinomes ovariens humains [24, 25]. La progression des carcinomes induisant généralement une réponse fibroproliférative caractérisée par une synthèse accrue de collagènes de type I et III dans le tissu tumoral et la cavité péritonéale, le mécanisme d'adhérence préférentielle des cellules tumorales ovariennes au collagène I pourrait faciliter la dissémination péritonéale de ces cancers.

Les cellules de lignées d'adénocarcinomes ovariens humains adhèrent également à la laminine *via* l'intégrine $\alpha 1 \beta 1$ et à la fibronectine *via* une collaboration entre les intégrines $\alpha 5 \beta 1$ et $\alpha v \beta 3$ [24]. Les cellules du mésothélium péritonéal synthétisent la fibronectine, récemment présentée comme un chimioattractant des cellules tumorales ovariennes : l'adhérence des cellules tumorales à cette protéine *via* les intégrines $\beta 1$ pourrait faciliter l'implantation des cellules tumorales ovariennes au péritoine [24-26].

L'intégrine $\alpha 3 \beta 1$ est localisée au niveau des contacts cellule-cellule et de manière plus abondante au niveau des contacts cellule-membrane basale de l'épithélium ovarien de surface normal. Elle devient indétectable dans les échantillons tumoraux les plus indifférenciés. La polarisation basale de cette intégrine étant toujours corrélée à la présence de ses ligands (laminine et collagène IV), la dégradation de la matrice au

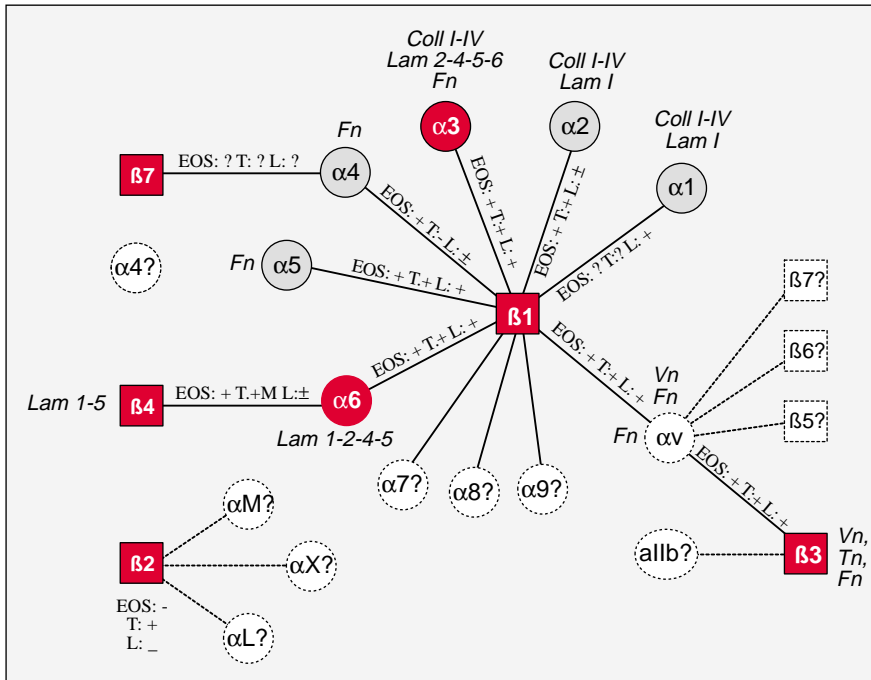


Figure 3. Profil d'expression des sous-unités d'intégrines et de leurs ligands dans l'épithélium ovarien de surface normal (EOS), dans des échantillons tumoraux (T) et dans des lignées tumorales (L). Les sous-unités présentes sont notées +, les sous-unités absentes sont notées -, les sous-unités présentes ou absentes selon les études sont notées +/-; les sous-unités dont la présence n'a pas été recherchée sont en pointillés et sont notées ?. Les sous-unités dont l'expression et/ou la localisation sont modifiées dans les tumeurs ovariennes par rapport à l'EOS sont en rouge et notées + M (c'est-à-dire modifié par rapport à l'EOS). Les ligands des intégrines détectés sont notés à l'extrémité de leur récepteur. Coll: collagène, Lam: laminine, Fn: fibronectine, Tn: ténascine, Vn: vitronectine.

cours du développement tumoral, altérant ces protéines, entraînerait la diminution de l'expression de l'intégrine au niveau des contacts cellule-membrane basale. L'expression de l'intégrine $\alpha\beta 1$ serait ainsi liée à la capacité des cellules néoplasiques de constituer une membrane basale et au degré de différenciation tumorale [27]. L'expression de cette intégrine est également diminuée dans les cancers du côlon et du sein, alors qu'elle est augmentée dans les mélanomes et les cancers du pancréas [9].

• **La perte de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ constituerait un marqueur d'agressivité des tumeurs ovariennes**

L'intégrine $\alpha 6\beta 4$ est localisée au niveau basal et basolatéral de cellules d'épithélium ovarien de surface normal et de tumeurs bénignes ou bien différenciées. En revanche, une perte graduelle de sa polarisation à l'interface cellules tumorales-stroma est observée dans les tumeurs les plus

indifférenciées, qui sont également les plus agressives. L'expression de son ligand, la laminine, est toujours liée à son expression. Ainsi, la perte de polarisation de l'intégrine pourrait être la conséquence de perturbations de la production, de l'assemblage et/ou de la dégradation de composants de la matrice extracellulaire. Ces observations ont conduit à définir la perte de la polarisation de $\alpha 6\beta 4$ comme marqueur d'agressivité des tumeurs ovariennes [28]. Ces observations sont communes à de nombreux carcinomes [29].

• **L'intégrine $\alpha v\beta 3$ interviendrait dans le contrôle de la prolifération de l'épithélium ovarien et dans la dissémination tumorale**

L'intégrine $\alpha v\beta 3$ est exprimée par les cellules de l'épithélium ovarien de surface normal, tumoral et des lignées tumorales ovariennes et intervient non seulement dans l'adhérence, mais également dans la migra-

tion de cellules tumorales ovariennes sur un substrat de vitronectine (Vn) [20, 24, 25, 30-32]. Elle n'aurait cependant pas un rôle prépondérant dans l'implantation péritonéale de ces tumeurs [24]. Toutefois, sa participation à d'autres événements de la progression tumorale ovarienne n'est pas exclue. En effet, une étude *in situ* de notre laboratoire révèle que le complexe $\alpha v\beta 3$ /Vn est présent dans l'épithélium ovarien de surface normal et les tumeurs différenciées alors qu'une perte de la sous-unité $\beta 3$ et de la Vn est fréquemment observée dans les tumeurs indifférenciées, qui présentent les caractères invasif et agressif les plus marqués [31]. Cette situation est contraire à celle des mélanomes dont la contrepartie normale, les mélanocytes, n'exprime pas l'intégrine $\alpha v\beta 3$, et dans lesquels l'apparition de l'intégrine est un marqueur de prolifération et du phénotype invasif [9].

La présence de l'intégrine $\alpha v\beta 3$ et de la vitronectine, protéine matricielle impliquée dans la cicatrisation [33], dans l'épithélium ovarien de surface normal suggère que le complexe $\alpha v\beta 3$ /Vn pourrait participer au remodelage de l'épithélium ovarien de surface lors de l'ovulation. De plus, le maintien d' $\alpha v\beta 3$ dans les tumeurs différenciées pourrait signer un rôle dans l'hyperprolifération de l'épithélium. L'inhibition de la prolifération de cellules tumorales ovariennes *in vitro* par blocage de l'intégrine $\alpha v\beta 3$ est en faveur de cette hypothèse. La fréquente disparition de $\beta 3$ et de la Vn dans les tumeurs ovariennes pourrait contribuer à la désorganisation du tissu et faciliter la dissémination des cellules tumorales dans la cavité péritonéale. Il reste à déterminer quels sont alors les partenaires de la sous-unité αv , dont l'expression est maintenue.

• **Les cellules ovariennes normales et tumorales synthétisent certains ligands matriciels des intégrines**

Les cellules tumorales ovariennes adhèrent sur la majorité des protéines matricielles [24, 25, 30] grâce à la diversité de leur répertoire d'intégrines. De plus, la présence de la laminine [27, 28, 34], de la fibronectine [27, 28], des collagènes de type I, III et IV [27, 34], de la ténascine [35] et de la vitronectine

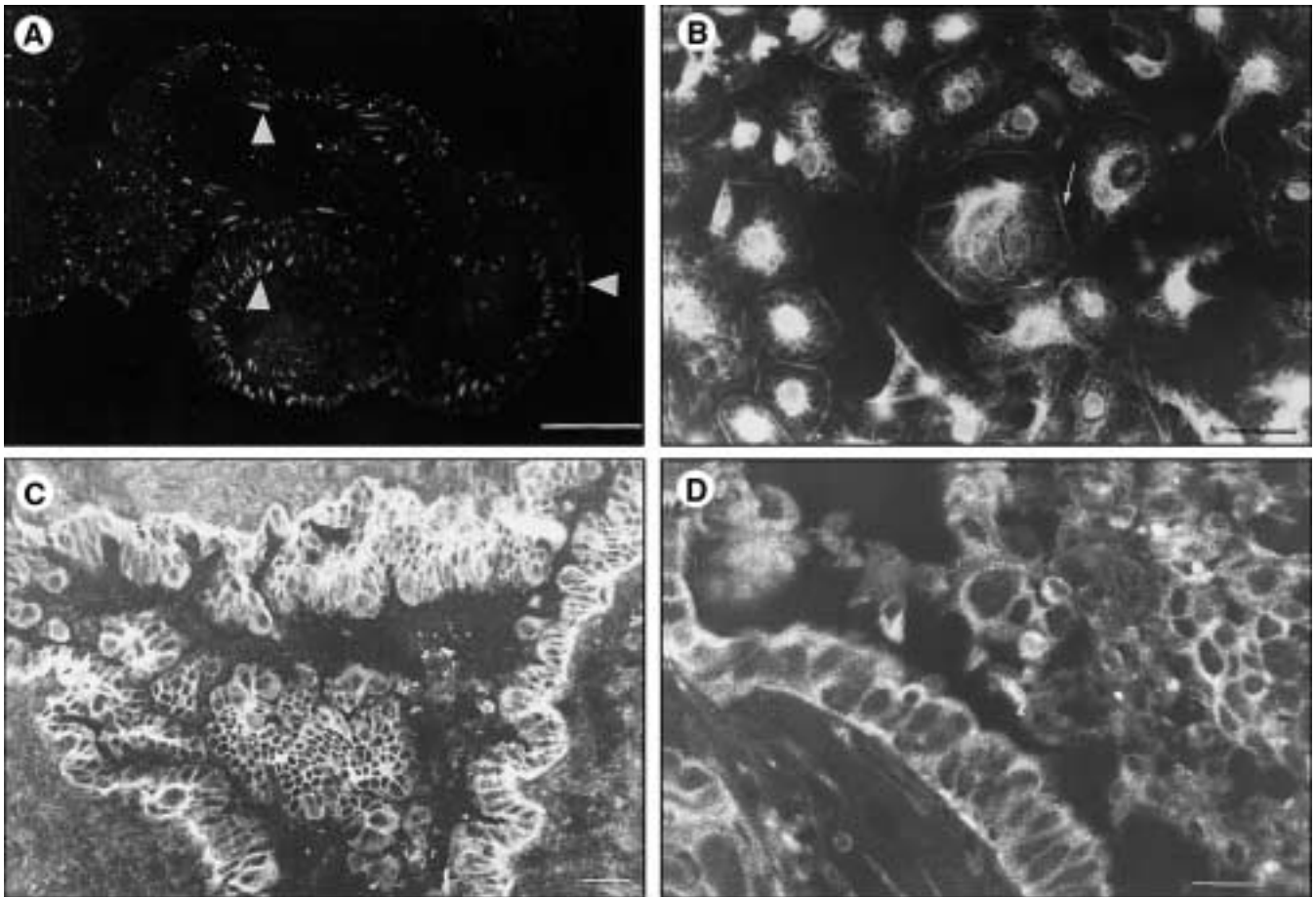


Figure 4. **Localisation par immunofluorescence des intégrines (αv) et de la vitronectine.** **A.** Dans des cellules d'adénocarcinome ovarien humain en culture (lignée IGROV1), αv est localisée dans les contacts focaux (flèches), en disposition radiale. **B.** Dans les mêmes cellules, la vitronectine apparaît sous forme d'un réseau fibrillaire entre la cellule et le support de culture et sous forme d'un dépôt continu en périphérie des cellules et dans les contacts intercellulaires (flèche). **C.** Dans une tumeur ovarienne humaine très différenciée, αv est essentiellement péricellulaire avec un renforcement au niveau basal. **D.** Dans une tumeur ovarienne moyennement différenciée, la vitronectine présente un marquage diffus à la surface cellulaire, avec un renforcement à l'interface tumeur-stroma. Barre d'échelle: 20 μm .

tine [31, 36] dans l'épithélium ovarien de surface normal ou tumoral, suggère que les cellules ovariennes sont capables de synthétiser ces protéines. Ainsi, des cellules de lignées de carcinomes ovariens *in vitro* ou de xénotreffes *in vivo* synthétisent la laminine et le collagène de type IV [37]. La ténascine est également exprimée par des cellules de l'épithélium ovarien de surface normal et est surexprimée dans des tumeurs ovariennes bénignes et malignes. Toutefois, son origine cellulaire reste incertaine en raison de sa localisation aux jonctions tumeur-stroma [35]. L'origine cellulaire de la vitronectine dans l'épithélium ovarien de surface normal et les

tumeurs bien différenciées s'est également posée [31]. En effet, cette protéine pourrait provenir d'une internalisation à partir de fluides riches en vitronectine synthétisée principalement par le foie, ou d'une synthèse par les cellules tumorales ovariennes elles-mêmes. Une étude *in vitro* a permis de montrer que celles-ci sont capables de synthétiser la vitronectine [36]. Il reste à établir si cette capacité de synthèse est une caractéristique de leur tissu d'origine. L'absence de vitronectine dans les carcinomes ovariens indifférenciés pourrait résulter d'altérations de la capacité de synthèse de cette protéine et/ou de mécanismes de protéolyse et

ainsi contribuer à la désorganisation tissulaire et à l'invasion. Contrairement aux cancers de l'ovaire, une surexpression de la vitronectine serait impliquée dans la progression des astrocytomes [38].

• Protéases et agressivité des tumeurs ovariennes

Niedbala *et al.* [39] ont observé que les cellules de cancer de l'ovaire sont capables de rompre les couches de cellules mésothéliales et de dégrader la matrice extracellulaire et suggèrent que ces cellules possèdent des activités protéolytiques de type PA et MMP. La production d'uPA par les cellules de cancers ovariens est augmentée par rapport à celles de l'épithélium ova-

rien de surface. De plus, l'uPA-R et le PAI-1 sont surexprimés à la surface des cellules de tumeurs malignes par rapport aux cellules de tumeurs bénignes et aux cellules normales. Ainsi, l'augmentation coordonnée des composants du système protéolytique pourrait caractériser l'agressivité des cellules tumorales ovariennes [40, 41]. La production de MMP est également positivement corrélée au potentiel invasif des tumeurs ovariennes. La MMP-2 et la MMP-9 sont les principales enzymes protéolytiques présentes dans la majorité des lignées et biopsies d'adénocarcinomes ovariens humains [42, 43]. La prédominance stromale de MMP-2 et de l'un de ses activateurs, MT1-MMP, dans les carcinomes ovariens [44] n'est pas en accord avec l'hypothèse générale selon laquelle la MMP-2 est synthétisée par les cellules du stroma puis est activée par MT1-MMP présent à la membrane des cellules tumorales. Dans le cas du cancer de l'ovaire, les fibroblastes desmoplastiques joueraient un rôle-clé dans le remodelage de la matrice [44]. L'interaction de la tumeur avec son environnement est également démontrée par le fait que la fibronectine sécrétée par les cellules péritonéales, non seulement reconnue comme chimio-attractant des cellules tumorales ovariennes, est également capable d'induire la MMP-9 dans des lignées tumorales et de stimuler ainsi les capacités invasives de ces tumeurs [45].

• **Protéases/intégrine $\alpha\beta3$ /vitronectine : un réseau intégré dans les cancers de l'ovaire ?**

L'intégrine $\alpha\beta3$ semble jouer un rôle opposé dans les cancers de l'ovaire par rapport aux mélanomes. Une association $\alpha\beta3$ /MMP-2 ayant été démontrée dans les mélanomes, il serait intéressant de savoir si cette association existe dans l'ovaire et de clarifier alors son rôle dans le remodelage tissulaire nécessaire à l'ovulation et à la progression tumorale ovarienne. De plus, la disparition du ligand préférentiel de cette intégrine, la vitronectine, dans les tumeurs indifférenciées libérerait des sites de fixation des PA-R pour les PA et pourrait engendrer ainsi une augmentation de l'activité protéolytique globale facilitant la dissémination tumorale.

Systèmes d'adhérence et protéases : cibles thérapeutiques dans les cancers de l'ovaire ?

Aucune étude ne fait référence à un éventuel traitement visant les cadhérines ou les caténines. En revanche, les altérations de l'expression des cadhérines pourraient avoir des valeurs diagnostique et pronostique [17], car il existe une différence significative d'expression des E et N-cadhérine entre les 3 groupes de tumeurs ovariennes : les tumeurs bénignes expriment les deux formes de façon homogène, les tumeurs à malignité limitée n'expriment que la N-cadhérine, alors que les carcinomes n'expriment généralement aucune.

Des stratégies inhibant le CD44 pourraient représenter une nouvelle approche thérapeutique visant à limiter le développement intra-abdominal des tumeurs de l'ovaire. En effet, des anticorps neutralisant le CD44 diminuent le nombre d'implants tumoraux chez la souris *nude* après injection intrapéritonéale de cellules de cancer ovarien [23]. Une stratégie inhibant à la fois le CD44 et les intégrines $\beta1$ pourrait représenter une approche thérapeutique plus efficace que celle visant uniquement l'une des cibles. L'inhibition de la prolifération de cellules tumorales ovariennes par le blocage des intégrines $\alpha\upsilon$ pourrait également représenter une approche intéressante, notamment comme thérapie adjuvante complémentaire aux traitements cytotoxiques conventionnels. En effet, le blocage des intégrines $\alpha\upsilon$ inhibe l'adhérence et la prolifération des cellules de carcinomes ovariens humains *in vitro*, mais ne suffit pas à induire l'apoptose.

Compte tenu de leur rôle dans la dissémination tumorale, les protéases représentent des cibles privilégiées pour une stratégie anticancéreuse. Ainsi, des anticorps bloquant l'activité catalytique de l'uPA ou la saturation complète d'uPA-R par des fragments amino-terminaux dérivés du pro-uPA dépourvus d'activité enzymatique, inhibent l'invasion de ces cellules tumorales au travers de membranes basales *in vitro*. Des oligonucléotides antisens inhibant l'expression d'uPA, de même qu'un

inhibiteur synthétique de MMP, le Batimastat (BB-94), diminuent considérablement le développement intrapéritonéal de xénogreffes de carcinomes ovariens *in vivo* [46, 47]. De plus, la potentialisation par le Batimastat de l'activité antitumorale du cisplatine, médicament actuellement le plus couramment utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire, montre l'intérêt de l'utilisation de ces deux agents en combinaison pour le traitement de cette maladie [48]. Des essais cliniques de phase III utilisant le Marimastat (BB-2516), un inhibiteur des MMP similaire au Batimastat, sont actuellement en cours chez des patients atteints de cancers de l'ovaire, du sein, du pancréas, du foie et de glioblastomes [49].

Conclusions

Les cancers épithéliaux de l'ovaire présentent des similitudes avec d'autres cancers en ce qui concerne les variations d'expression de certaines isoformes de CD44 et de l'intégrine $\alpha6\beta4$. En revanche, ils présentent des particularités par rapport à d'autres localisations en termes d'expression de la E-cadhérine et de ses partenaires, d'expression de l'intégrine $\alpha\upsilon\beta3$ et de son ligand la vitronectine, et de localisation de la MT1-MMP.

L'étude des conséquences des altérations de ces molécules d'adhérence et de leurs partenaires sur la transmission intracellulaire du signal est encore peu développée et permettrait de mieux comprendre la signification des modifications d'expression observées dans les cancers ovariens. Une meilleure compréhension de la coopération entre les systèmes d'adhérence et les protéases de la matrice extracellulaire permettrait de développer des stratégies thérapeutiques utilisant des molécules à activité anti-adhésive et à activité anti-protéolytique, dans le but d'inhiber la dissémination des cellules tumorales ovariennes ayant échappé à la chimiothérapie conventionnelle. Celle-ci se solde par de fréquents échecs dus à la propagation de cellules récidivantes devenues chimiorésistantes. Ainsi, les agents perturbant à la fois l'adhérence cellulaire et l'activité protéolytique

pourraient être utilisés en combinaison avec les molécules cytotoxiques comme chimiosensibilisateurs ou comme adjuvants des chimiothérapies actuelles ■

Remerciements

Les travaux dans les laboratoires des auteurs ont été subventionnés par la Ligue nationale de lutte contre le cancer (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et comité du Calvados), l'Association pour la recherche sur le cancer (ARC), l'Inserm et l'Université de Caen. Les auteurs remercient vivement le Pr J. Marvaldi et J. Luis (Marseille) pour l'intérêt qu'ils portent à ce travail et Sylvie Maubant, François Sichel, Brigitte Sola, Valérie Le Coutour, Yannick Andéol et Yves Denoux, pour leurs critiques.

RÉFÉRENCES

- Auersperg N, Edelson MI, Mok SC, Johnson SW, Hamilton TC. The biology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 3: 281-304.
- Fathalla MF. Incessant ovulation, a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163.
- Bullions LC, Levine AJ. The role of beta-catenin in cell adhesion, signal transduction and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 81-7.
- De la Coste A, Romagnolo B, Perret C. Une dérégulation de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine impliquée dans l'hépatocarcinogénèse. *Med Sci* 1998; 14: 994-6.
- Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* 1998; 153: 333-9.
- Sy MS, Mori H, Liu D. CD44 as a marker in human cancers. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 108-12.
- Naor D, Vogt Sionov R, Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res* 1997; 71: 241-319.
- Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
- Clezardin P. Recent insight into the role of integrins in cancer metastasis. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54: 541-8.
- Howe A, Aplin AE, Alahari SK, Juliano RL. Integrin signaling and cell growth control. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 220-31.
- Chapman HA. Plasminogen activators, integrins, and the coordinated regulation of cell adhesion and migration. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 714-24.
- Brooks PC, Stromblad S, Sanders LC, von Schalscha TL, Aimes RT, Stetler-Stevenson WG, Quigley JP, Cheresch DA. Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin alpha v beta 3. *Cell* 1996; 85: 683-93.
- Yamamoto H, Itoh F, Hinoda Y, Senota A, Yoshimoto M, Nakamura H, Yacchi A. Expression of matrilysin mRNA in colorectal adenomas and its induction by truncated fibronectin. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201: 657-64.
- Maines-Bandiera SL, Auersperg N. Increased E-cadherin expression in ovarian surface epithelium: an early step in metaplasia and dysplasia? *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 250-5.
- Sundfeldt K, Piontkewitz Y, Ivarsson K, Nilsson O, Hellberg P, Brannstrom M, Janson PO, Enerback S, Hedin L. E-cadherin expression in human epithelial ovarian cancer and normal ovary. *Int J Cancer* 1997; 74: 275-80.
- Davies BR, Worsley SD, Ponder BA. Expression of E-cadherin, alpha-catenin and beta-catenin in normal ovarian surface epithelium and epithelial ovarian cancers. *Histopathol* 1998; 32: 69-80.
- Darai E, Scoazec JY, Walker-Combrouze F, Mlika-Cabanne N, Feldmann G, Madeleat P, Potet F. Expression of cadherins in benign, borderline, and malignant ovarian epithelial tumors: a clinicopathologic study of 60 cases. *Hum Pathol* 1997; 28: 922-8.
- Veacht AL, Carson LF, Ramakrishnan S. Differential expression of the cell-cell adhesion molecule E-cadherin in ascites and solid human ovarian tumor cells. *Int J Cancer* 1994; 58: 393-9.
- Cannistra SA, Abu-Jawdeh G, Niloff J, Strobel T, Swanson L, Andersen J, Ottensmeier C. CD44 variant expression is a common feature of epithelial ovarian cancer: lack of association with standard prognostic factors. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1912-21.
- Gardner MJ, Jones LM, Catterall JB, Turner GA. Expression of cell adhesion molecules on ovarian tumour cell lines and mesothelial cells, in relation to ovarian cancer metastasis. *Cancer Lett* 1995; 91: 229-34.
- Darai E, Walker-Combrouze F, Fauconnier A, Madeleat P, Potet F, Scoazec JY. Analysis of CD44 expression in serous and mucinous borderline tumours of the ovary: comparison with cystadenomas and overt carcinomas. *Histopathol* 1998; 32: 151-9.
- Yeo TK, Nagy JA, Yeo KT, Dvorak HF, Toole BP. Increased hyaluronan at sites of attachment to mesentery by CD44-positive mouse ovarian and breast tumor cells. *Am J Pathol* 1996; 148: 1733-40.
- Strobel T, Swanson L, Cannistra SA. *In vivo* inhibition of CD44 limits intra-abdominal spread of a human ovarian cancer xenograft in nude mice: a novel role for CD44 in the process of peritoneal implantation. *Cancer Res* 1997; 57: 1228-32.
- Cannistra SA, Ottensmeier C, Niloff J, Orta B, DiCarlo J. Expression and function of beta 1 and alpha v beta 3 integrins in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 216-25.
- Moser TL, Pizzo SV, Bafetti LM, Fishman DA, Stack MS. Evidence for preferential adhesion of ovarian epithelial carcinoma cells to type I collagen mediated by the $\alpha 2 \beta 1$ integrin. *Int J Cancer* 1996; 67: 695-701.
- Rieppi M, Vergani V, Allavena P, Vecchione F, Taraboletti G, Giavazzi RM. Mesothelial cells induce motility and invasion of human ovarian carcinoma cells. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 1998; 39: 495.
- Bartolazzi A, Kaczmarek J, Nicolo G, Risso AM, Tarone G, Rossino P, Defilippi P, Castellani P. Localization of the $\alpha 3 \beta 1$ integrin in some common epithelial tumors of the ovary and in normal equivalents. *Anticancer Res* 1993; 13: 1-12.
- Bottini C, Miotti S, Fiorucci S, Facheris P, Ménard S, Colnaghi MI. Polarization of the $\alpha 6 \beta 4$ integrin in ovarian carcinomas. *Int J Cancer* 1993; 54: 261-7.
- Rabinovitz I, Mercurio AM. The integrin $\alpha 6 \beta 4$ and the biology of carcinoma. *Biochem Cell Biol* 1996; 74: 811-21.
- Carreiras F, Lehmann M, Sichel F, Marvaldi J, Gauduchon P, Le Talaër JY. Implication of the $\alpha v \beta_3$ integrin in the adhesion of the ovarian adenocarcinoma cell line IGROV1. *Int J Cancer* 1995; 63: 530-6.
- Carreiras F, Denoux Y, Staedel C, Lehmann M, Sichel F, Gauduchon P. Expression and localisation of αv integrins and of their ligand vitronectin in normal ovarian epithelium and in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 260-7.
- Carreiras F, Rigot V, Cruet S, André F, Gauduchon P, Marvaldi J. Migration properties of the human ovarian adenocarcinoma cell line IGROV1: importance of $\alpha v \beta 3$ integrins and vitronectin. *Int J Cancer* 1999; 80: 285-94.
- Seiffert D. Constitutive and regulated expression of vitronectin. *Histo Histopathol* 1997; 12: 787-97.
- Kruk PA, Uitto VJ, Firth JD, Dedhar S, Auersperg N. Reciprocal interactions between human ovarian surface epithelial cells and adjacent extracellular matrix. *Exp Cell Res* 1994; 215: 97-108.
- Wilson KE, Langdon SP, Lessells AM, Miller WR. Expression of the extracellular matrix protein tenascin in malignant and benign ovarian tumours. *Br J Cancer* 1996; 74: 999-1004.
- Carreiras F, Cruet S, Staedel C, Sichel F, Gauduchon P. Human ovarian adenocarcinoma cells synthesize vitronectin and use it to organize their adhesion. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 312-22.
- Liebman JM, Burbelo PD, Yamada Y, Fridman R, Kleinman HK. Altered expression of basement membrane components and collagenases in ascitic xenograft of OVCAR-3 ovarian cancer cells. *Int J Cancer* 1993; 55: 102-9.
- Gladson CL, Wilcox JN, Sanders L, Gillespie GY, Cheresch DA. Cerebral microenvironment influences expression of the vitronectin gene in astrocytic tumors. *J Cell Sci* 1995; 108: 947-56.
- Niedbala MJ, Crickard K, Bernacki RJ. Interactions of human ovarian tumor cells with human mesothelial cells grown on extracellular matrix. *Exp Cell Res* 1985; 160: 499-513.

RÉFÉRENCES

40. Schmalfeldt B, Kuhn W, Reining U, *et al.* Primary tumor and metastasis in ovarian cancer differ in their content of urokinase-type plasminogen activator, its receptor, and inhibitors types 1 and 2. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 3958-63.
41. Van der Burg MEL, Henzen-Logmans SC, Berns EMJJ, Van Putten WL, Klijn JGM, Foekens JA. Expression of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-1 in benign, borderline, malignant primary and metastatic ovarian tumors. *Int J Cancer* 1996 ; 69 : 475-9.
42. Fishman DA, Bafetti LM, Stack MS. Membrane-type matrix metalloproteinase expression and matrix metalloproteinase-2 activation in primary human ovarian epithelial carcinoma cells. *Invasion Metastasis* 1996 ; 16 : 150-9.
43. Young TN, Rodriguez GC, Rinehart AR, Bast RC, Pizzo SV, Stack MS. Characterization of gelatinases linked to extracellular matrix invasion in ovarian adenocarcinoma: purification of matrix metalloproteinase 2. *Gyn Oncol* 1996 ; 62 : 89-99.
44. Afzal S, Lalani EN, Poulson R, *et al.* MT1-MMP and MMP-2 mRNA expression in human ovarian tumors: possible implications for the role of desmoplastic fibroblasts. *Hum Path* 1998 ; 29 : 155-65.
45. Shibata K, Kikkawa F, Nawa A, Tamakoshi K, Suganuma N, Tomoda Y. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in human ovarian cancer cells cultured with conditioned medium from human peritoneal tissue. *Clin Exp Metastasis* 1997 ; 15 : 612-9.
46. Wilhelm O, Schmitt M, Hohl S, Senekowitsch R, Graeff H. Antisense inhibition of urokinase reduces spread of human ovarian cancer in mice. *Clin Exp Metastasis* 1995 ; 13 : 296-302.
47. Davies B, Brown PD, East N, Crimmin MJ, Balkwill FR. A synthetic matrix metalloproteinase inhibitor decreases tumor burden and prolongs survival of mice bearing human ovarian carcinoma xenografts. *Cancer Res* 1993 ; 53 : 2087-91.
48. Giavazzi R, Garofalo A, Ferri C, *et al.* Batimastat, a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, potentiates the antitumor activity of cisplatin in ovarian carcinoma xenografts. *Clin Cancer Res* 1998 ; 4 : 985-92.
49. Rasmussen HS, McCann PP. Matrix metalloproteinase inhibition as a novel anticancer strategy: a review with special focus on batimastat and marimastat. *Pharmacol Ther* 1997 ; 75 : 69-75.

Summary

Adhesion molecules and proteases in epithelial ovarian cancers

Malignant transformation of ovarian surface epithelium cells (OSE) gives rise to 90 % of ovarian cancers. Of mesodermal origin, OSE presents a phenotypic versatility characterized by epithelial-mesenchymal conversion in response to modifications of the extracellular context. This epithelium is functionally complex as shown by its capacity to proliferate, migrate, contribute to its repair primarily by the action of proteolytic enzymes and by deposition of a new matrix material after ovulation. This dynamic makes OSE

likely to undergo malignant transformation. Epithelial ovarian cancers are characterized by the presence of both adherent cells and suspension cells disseminated in the peritoneal cavity. These properties of normal and tumoral OSE justify the interest taken in adhesion systems: cadherins, CD44, integrins and their matrix protein ligands in the extracellular matrix, and proteases. For some of these molecules, epithelial ovarian cancers present specific characteristics as compared to other carcinoma.

TIRÉS-À-PART

P. Gauduchon.

COLLOQUE FRANCO-AMÉRICAIN SUR LA SIGNALISATION ET LA BIOMINÉRALISATION

Sous le patronage des Universités
de Paris V et Paris XII, de l'Inserm
et de l'Université de Pennsylvanie
à Philadelphie
3-4 juin 1999

Lieu : Faculté de Chirurgie Dentaire
Université Paris V
1, rue Maurice-Arnoux
92120 Montrouge - France

Organisateurs :

M. Goldberg
(Faculté de Chirurgie Dentaire - Paris V)
J. Hanoune
(Inserm U. 99, IM3, Créteil)
D. Malamud
(Dental School, University of Pennsylvania,
Philadelphia)
I. Shapiro
(Dental School, University of Pennsylvania,
Philadelphia)

Orateurs :

Dr Sherril ADAMS (U. Penn) ; Dr
Ariane BERDAL (Paris V) ; Dr Joe
BRAND (U. Penn) ; Dr Marc CHER-
RUAU (Paris V) ; Dr Don DEMUTH
(U. Penn) ; Dr Michel GOLDBERG
(Paris V) ; Dr Gaston GODEAU
(Paris V) ; Dr Ellis GOLUB (U.
Penn) ; Dr Jacques HANOUNE
(Inserm U. 99) ; Dr Eileen JAFFE
(U. Penn) ; Dr Phoebe LEBOY
(U. Penn) ; Dr Daniel MALAMUD (U.
Penn) ; Dr Hyun-Duck NAH
(U. Penn) ; Dr Françoise PECKER
(Inserm U. 99) ; Dr Bernard PELLAT
(Paris V) ; Dr Jean-Louis SAFFAR
(Paris V) ; Dr Jean-Michel SAUTIER
(Paris VII) ; Dr Irving SHAPIRO (U.
Penn) ; Dr Maria-Angelica TORRES-
QUINTANA (Paris V).

Informations et inscriptions :

Pr M. Goldberg
Faculté de Chirurgie Dentaire
Université Paris V
1, rue Maurice-Arnoux
92120 Montrouge - France
Tél. : 01 46 57 12 86
Fax : 01 42 53 43 25
E-mail : MGoldOd@aol.com

La participation des auditeurs sera
libre et sans frais d'inscription. Il
sera possible de présenter des pos-
ters. Un prix pour le meilleur d'entre
eux est prévu.