

Laminine, intégrines, organisation et comportement invasif des adénocarcinomes

La formation de métastases par les adénocarcinomes est l'aboutissement d'un processus complexe, à l'origine duquel se trouve l'invasion du parenchyme, normalement contrôlée par la membrane basale limitant la tumeur. Au cours du développement tumoral, la membrane basale peut être incomplète ou même absente en raison d'anomalies dans l'accrochage de molécules d'adhérence comme la laminine aux récepteurs cellulaires spécifiques, insuffisamment exprimés ou mal orientés. Ces récepteurs, de type intégrine, transmettent à la cellule tumorale des informations en provenance de son environnement et interviennent dans le développement, la différenciation, la migration, la liaison de la cellule à la membrane basale et l'invasion. L'utilisation de disintégrines, qui ont pour effet de bloquer le fonctionnement d'intégrines particulièrement impliquées dans l'invasion, pourrait présenter un intérêt thérapeutique en limitant les processus invasifs et les métastases.

**Noucha Daémi
Thierry Vallet
Marie-France Jacquier
Lionel Rémy**

Les épithéliums sains sont caractérisés par des alignements de cellules orientées de la même façon, unies entre elles par des jonctions en divers points de la membrane plasmique et reposant sur une membrane basale qui les sépare du tissu conjonctif.

Dans les adénocarcinomes ou tumeurs malignes d'origine épithéliale, l'invasion du parenchyme péri-tumoral dépend, à la fois de l'état de différenciation des cellules cancéreuses, de la labilité des contacts qui les unissent, et du manque d'efficacité de la membrane basale péri-tumorale en tant que premier système de contention à laquelle elles sont soumises. Ainsi, une tumeur limitée par une

membrane basale bien organisée et composée de cellules peu agressives sera très peu, voire nullement invasive. A l'opposé, dans une tumeur très agressive, la membrane basale sera désorganisée ou absente et la contention des cellules tumorales ne pourra alors se faire convenablement.

Le processus invasif peut schématiquement se découper en deux phases consécutives : au cours de la phase dite « pré-invasive », la cellule tumorale perd ses contacts avec les autres cellules de la tumeur, ce qui implique une diminution de l'expression des molécules de liaison intercellulaire ; au cours de la phase « invasive », les cellules cancéreuses se séparent du reste de la tumeur et franchissent une membrane basale

ADRESSE

N. Daémi : doctorant en biologie humaine.
T. Vallet : école pratique des hautes études. M.F. Jacquier : ingénieur d'étude à l'Inserm.
L. Rémy : chargé de recherche à l'Inserm. Inserm U.218, laboratoire de cancérologie expérimentale, centre Léon-Bérard, 28, rue Laënnec, 69373 Lyon Cedex 08, France.

RÉFÉRENCES

1. Wolf C, Lefebvre O, Rouyer N, *et al.* Protéases d'origine stromale et progression tumorale. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 507-15.
2. Aumailley M, Verrando P. Structure et pathologie des membranes basales. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 926-33.
3. Timpl R, Rohde H, Robey PG, Renard SI, Foidart JM, Martin GR. Laminin, a glycoprotein from basement membranes. *J Biol Chem* 1979 ; 254 : 9933-7.
4. Weiser MM, Sykes DE, Killen PD. Rat intestinal basement membrane synthesis. Epithelial versus non epithelial contribution. *Lab Invest* 1990 ; 3 : 325-30.
5. Timpl R. Structure and activity of basement membrane proteins. *Eur J Biochem* 1989 ; 180 : 487-502.
6. Aumailley M, Timpl R. Attachment of cells to basement membrane collagen type IV. *J Cell Biol* 1986 ; 103 : 1569-75.
7. Mc Donald JA. Receptors for extracellular matrix components. *Am J Physiol* 1989 ; 257 : 331-7.
8. Aumailley M, Nurcombe V, Edgar D, Paulsson M, Timpl R. The cellular interaction of laminin fragments : cell adhesion correlates with two fragment-specific high affinity binding sites. *J Biol Chem* 1987 ; 263 : 16163-9.
9. Klein G, Langegger M, Timpl R, Ekblom P. Role of laminin A chain in the development of epithelial cell polarity. *Cell* 1988 ; 55 : 331-41.
10. Hynes RO. Integrins, a family of cell surface receptors. *Cell* 1987 ; 48 : 549-54.
11. Graf J, Iwamoto Y, Sasaki M, *et al.* Identification of an amino acid sequence in laminin mediating cell attachment, chemotaxis and receptor binding. *Cell* 1987 ; 48 : 989-96.

dont l'altération ou l'inexistence même peuvent résulter de deux phénomènes indépendants : (1) une perte des composants de la membrane basale par digestion protéasique, soit par les cellules malignes elles-mêmes, soit par des éléments matriciels [1] ; les cellules tumorales s'échapperont alors de façon active puisqu'elles seront elles-mêmes responsables de l'altération de la membrane basale (*figure 1*) ; (2) des anomalies dans la formation de la membrane basale au cours du développement de la tumeur. Même peu agressives, les cellules tumorales pourront pénétrer dans le mésenchyme par simple diffusion et devront alors, pour engendrer des métastases à distance, acquérir, au contact du stroma, des propriétés plus agressives, vraisemblablement par l'activation de protéases spécifiques.

Les propriétés invasives d'une tumeur primitive reposent en grande partie sur son mode de formation dans lequel sont impliqués, d'une part, les cellules tumorales avec leurs caractéristiques en matière de différenciation, de molécules d'adhérence, et de récepteurs des molécules d'adhérence et, d'autre part, l'environnement composé de la matrice extracellulaire, de ses cellules et de ses propres molécules d'adhérence. La membrane basale étant directement impliquée dans les phénomènes d'invasion, il convient d'en rappeler brièvement les caractéristiques (pour une revue, voir [2]). Il s'agit d'une spécialisation de la matrice extracellulaire qui se présente comme une mince couche de 50 à 200 nm d'épaisseur, limitant entièrement les structures épithéliales et vasculaires, et formant ainsi une frontière avec le tissu conjonctif. Les membranes basales sont essentiellement constituées de laminine [3], de collagène IV, de fibronectine [4], de nidogène-entactine et d'héparan sulfate protéoglycane, et jouent un rôle primordial dans la morphogenèse, la différenciation cellulaire, l'établissement de l'architecture tissulaire et l'adhérence cellulaire [5, 6]. Leurs composants interviennent dans l'émission ou la transmission de diverses informations aux cellules par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires spécifiques. Les cellules reçoivent et intègrent ainsi des signaux

aboutissant à une expression spécifique de leurs gènes, donc à une modification de leur fonctionnement [7]. Le composant non collagénique le plus abondant de la membrane basale, la laminine, joue un rôle particulièrement important dans les interactions entre les cellules épithéliales et la matrice extracellulaire [8].

La laminine

Isolée à partir du sarcome murin EHS (Engelbreth-Holm-Swarm), la laminine est une volumineuse molécule de masse molaire 850 000, synthétisée par les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les cellules musculaires et les cellules de Schwann. Elle intervient, notamment, dans l'ancrage des cellules épithéliales et endothéliales aux membranes basales [2, 4]. Constituée de trois chaînes polypeptidiques, A (MM 400 000), B1 (MM 210 000) et B2 (MM 200 000), c'est une molécule en forme de croix avec deux bras courts et un bras long (*figure 2*). L'intersection des bras courts constitue à la fois une zone résistante aux protéases et un site de fixation aux récepteurs cellulaires de surface qui lui sont spécifiques.

Elle est au cœur d'une variété de phénomènes biologiques, incluant l'adhérence, la migration, la croissance, la morphologie [5, 8] et la différenciation [9]. Au cours du processus de différenciation, les chaînes B de la laminine sont exprimées de façon constitutive dans les cellules mésenchymateuses, donc non polarisées, tandis que l'apparition de la chaîne A dépend de l'induction embryonnaire et coïncide avec le début de la polarisation de ces cellules, comme cela a été montré au cours du développement du rein [9]. La laminine présente de nombreux sites d'adhérence sur les cellules et ses récepteurs sont hétérogènes. De ce fait, l'interaction avec la laminine constitue un système versatile du contrôle du mouvement cellulaire. La réponse d'un type cellulaire dépend de la structure de la laminine rencontrée, du type de récepteur exprimé et du type de signal transmis à la cellule.

Les principaux sites actifs de la laminine, grâce auxquels la molécule exerce ses fonctions, sont le fragment P1, le fragment E8 qui inclut le frag-

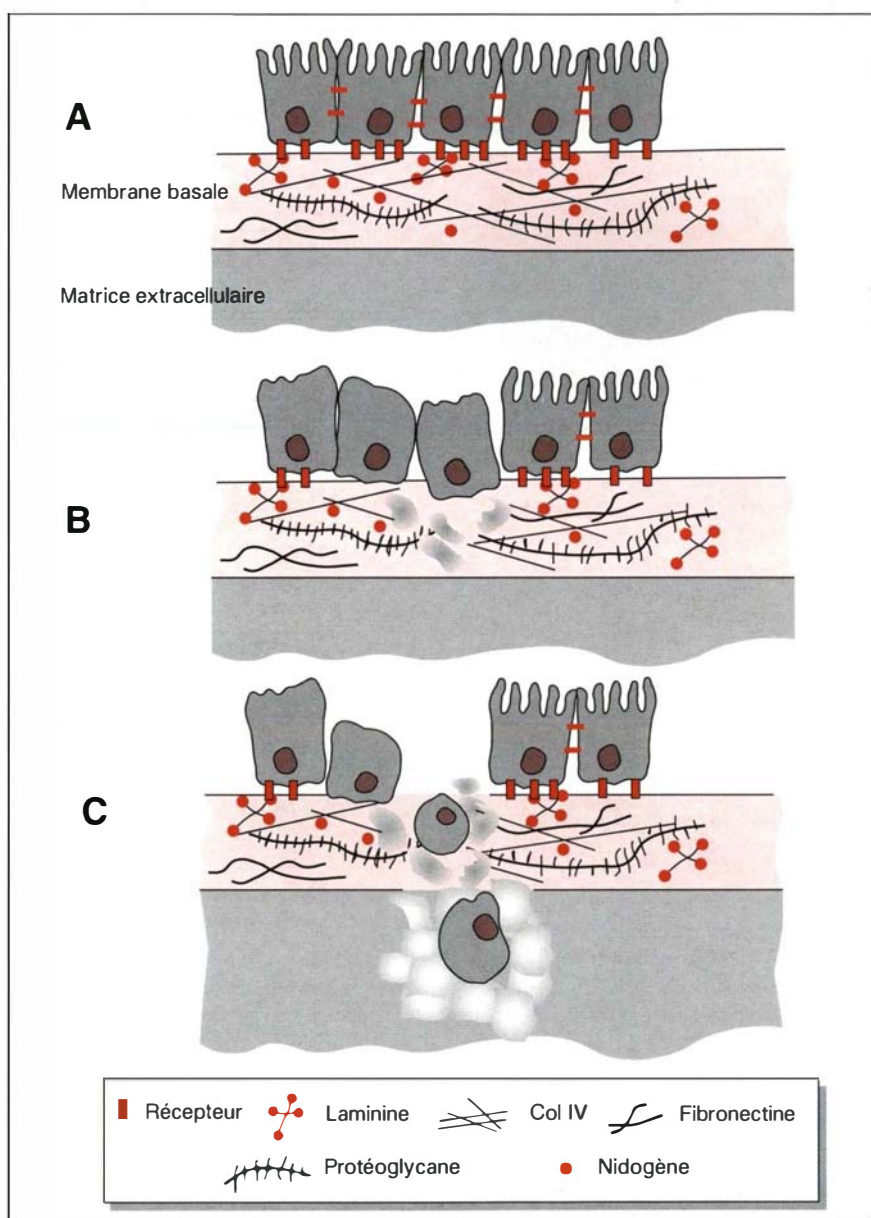


Figure 1. **A. Organisation de l'épithélium avec ses interactions cellules-cellules et cellule-membrane basale. B. Perte de polarité des cellules et invasion de la membrane basale. C. Envahissement du stroma péri-tumoral.**

ment E3, le fragment E4 [7], la séquence RGD (Arg-Gly-Asp) [10], et la séquence YIGSR (Tyr-Ileu-Gly-Ser-Arg) [11] (figure 2). Plusieurs isoformes de la laminine, telles que la mérosine ou s-laminine, ont été identifiées. De plus, d'autres molécules comme la kalinine [12] et la nicéine [13] présentent de grandes analogies avec la laminine.

D'une façon générale, dans les phé-

nomènes d'invasion et de métastase, les processus doivent s'enchaîner de telle manière que la cellule maligne ait, à un moment donné, la capacité de se détacher de la masse tumorale primitive pour ensuite migrer et atteindre les membranes basales des tissus adjacents. Au niveau des endothéliums, les cellules doivent exprimer des récepteurs leur permettant de s'attacher aux membranes basales

et de les hydrolyser localement pour pouvoir à nouveau migrer. La dynamique des récepteurs de la laminine joue un rôle essentiel dans la migration cellulaire. A la suite d'interactions avec le substrat, les récepteurs occupés se regroupent et s'internalisent, alors que d'autres réapparaissent pour s'attacher aux composants des matrices, ce renouvellement constant des récepteurs permettant ainsi à la cellule de migrer.

L'analyse des événements moléculaires permettant le passage de l'état stationnaire à l'état migratoire pourrait expliquer le rôle joué par la laminine et ses récepteurs dans les phénomènes invasifs et métastatiques, les mouvements cellulaires étant particulièrement impliqués dans l'invasion et la métastase [14].

La migration des cellules est due aux propriétés chimiotactiques de la laminine. Cette glycoprotéine a un rôle ubiquitaire : il a ainsi été montré que des concentrations élevées du peptide YIGSR, obtenu par fragmentation protéasique, inhibent la liaison de ces cellules aux membranes basales et réprime les métastases expérimentales *in vivo* [15]. Au contraire, la co-injection de la molécule de laminine avec des cellules tumorales favorise la formation de métastases pulmonaires [16]. Plusieurs récepteurs de la laminine sont connus. Les plus nombreux font partie des intégrines, famille de récepteurs impliqués dans les relations cellules-cellules ou cellules-membranes basales et jouent un rôle clé dans les phénomènes d'invasion et de métastases [10].

Les intégrines

Les intégrines sont une famille de glycoprotéines transmembranaires, en partie intégrées aux membranes plasmiques, d'où leur appellation. Elles interviennent comme récepteurs des composants des matrices extracellulaires, mais également dans les relations cellule-cellule. Elles sont formées de deux chaînes α et β associées par des liaisons non covalentes [10]. Les sous-unités α ont une longue partie extracellulaire avec trois ou quatre domaines de liaison pour les cations divalents, une partie transmembranaire et un court domaine cytoplasmique. Les sous-unités β sont caractérisées par une séquen-

RÉFÉRENCES

12. Rousselle P, Lunstrum G, Keen DR, Burgeson RE. Kalinin: an epithelium specific basement membrane adhesion molecule that is a component of anchoring filaments. *J Cell Biol* 1991; 114: 567-76.
13. Verrando P, Pisani A, Ortonne JP. New basement membrane antigen recognized by the monoclonal antibody GB3 is a large size glycoprotein: modulation of its expression by retinoïc acid. *Biochim Biophys Acta* 1988; 942: 46-56.
14. Lissitzky JC, Babas T, Bignon C, Cantau P, Martin PM. Le contrôle du mouvement cellulaire par la laminine, une glycoprotéine multifonctionnelle de la membrane basale: rôle dans la métastase. *Bull Cancer* 1990; 77: 165-74.
15. Iwamoto Y, Fujita Y, Sugioka Y. YIGSR, a synthetic laminin peptide, inhibits the enhancement by cyclophosphamide of experimental lung metastasis of human fibrosarcoma cells. *Clin Exp Met* 1992; 10: 183-9.
16. Terranova VP, Williams JE, Liotta LA. Modulation of the metastatic activity of melanoma cells by laminin and fibronectin. *Science* 1984; 226: 982-5.
17. Ruoslahti E, Pierschbacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. *Science* 1987; 238: 491-7.
18. Duband JL, Rocher LS, Chen WT, Yamada KM, Thiery JP. Cell adhesion and migration in early vertebrate embryo: location and possible role of the putative fibronectin receptor complex. *J Cell Biol* 1986; 102: 160-78.
19. Guo M, Toda K, Grinnell F. Activation of human keratinocytes migration on type I collagen and fibronectin. *J Cell Sci* 1990; 96: 107-205.
20. Jullien D, Sarret Y, Stamm C, Schmitt D. Mécanique et régulation de la migration k ratino-cytaire. *médecine/sciences* 1993; 9: 403-11.
21. Dedhar S. Integrin and tumor invasion. *Bio Essays* 1990; 12: 583-90.
22. Thiéry J, Dufour S, Duband J. Fibronectines, morphogénèse et migrations cellulaires. *médecine/sciences* 1987; 3: 316-25.

ce de phosphorylation sur résidu tyrosine et quatre domaines riches en cystéine dont la fonction n'est pas encore connue. A l'exception de $\beta 4$ qui présente un long domaine cytoplasmique (environ 1 000 acides aminés), les sous-unités β possèdent de courts domaines cytoplasmique et transmembranaire (environ 20 à 30 acides aminés pour chaque domaine). Les intégrines sont co-localisées avec les différents composants du cytosquelette au niveau des points focaux et des plaques d'adhérence, par le biais de leurs domaines cytoplasmiques, principalement ceux de leurs sous-unités β [17]. Mis à part leur rôle de récepteurs dans les relations cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire, les intégrines participent à de nombreux processus physiologiques. Leur expression est réglée dans l'embryogénèse, le développement [18], la différenciation, les processus de cicatrisation, mais aussi l'invasion et le processus métastatique des adénocarcinomes. Elles jouent un rôle important dans l'assemblage de la matrice extracellulaire et dans la migration cellulaire: ainsi la sous unité $\beta 1$ intervient-elle dans la migration des kératinocytes sur le collagène et la fibronectine [19, 20]. La plupart des intégrines reconnaissent des sites conformationnels et beaucoup d'entre elles s'attachent à leur ligand par l'intermédiaire de la séquence RGD [21, 22], mise pour la première fois en évidence dans la molécule de fibronectine mais commune à diverses molécules d'adhérence, notamment la laminine. La spécificité d'interaction entre l'intégrine et son ligand dépend de la conformation spatiale de ce peptide, laquelle varie suivant les ligands. Les domaines multiples des glycoprotéines de la matrice extracellulaire augmentent la complexité d'interaction: ainsi, les intégrines $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$ et $\alpha v\beta 1$ se lient à la fibronectine par l'intermédiaire de sa séquence RGD, alors que l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ se lie à un domaine diff rent de la fibronectine. L'attache de la fibronectine à des intégrines différentes *via* deux sites différents induit donc, probablement, des signaux différents pour la cellule. Quelques intégrines sont spécifiques de leurs ligands: $\alpha 5\beta 1$ se lie à la fibronectine, $\alpha 6\beta 1$ et $\alpha 7\beta 1$ se lient à la laminine, alors que d'autres intégrines se lient à plusieurs ligands:

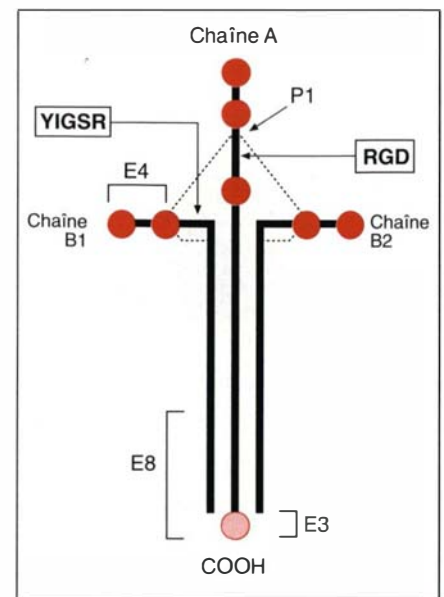


Figure 2. Molécule de laminine avec ses différents sites actifs. Code à une lettre des acides aminés: Y = Tyr; I = Ileu; G = Gly; S = Ser; R = Arg; D = Asp. Les fragments P1, E3, E4 et E8 constituent les principaux sites actifs de la molécule.

ainsi, $\alpha 2\beta 1$ et $\alpha 3\beta 1$ s'attachent aux collagènes et à la laminine. Ces deux dernières intégrines jouent également un rôle important dans l'adhérence des cellules épithéliales entre elles.

L'expression des intégrines est un facteur déterminant dans le phénotype cellulaire, la spécificité d'interaction avec les éléments de la matrice extracellulaire et la capacité invasive et métastatique des cellules. Il a été montré que la neutralisation de la sous-unité $\alpha 6$ dans les cellules invasives inhibe l'invasion des membranes basales *in vitro*, ce qui met en évidence le rôle important de cette sous-unité dans les processus d'envahissement. La transformation maligne est généralement accompagnée par une variation d'affinité des intégrines pour leurs ligands. Ainsi, la surexpression de certains récepteurs, en particulier $\alpha 5\beta 1$, augmente la différenciation et diminue la tumorigénicité et la migration cellulaire. A l'inverse, l'invasion des membranes basales par les cellules tumorales peut être inhibée par des peptides

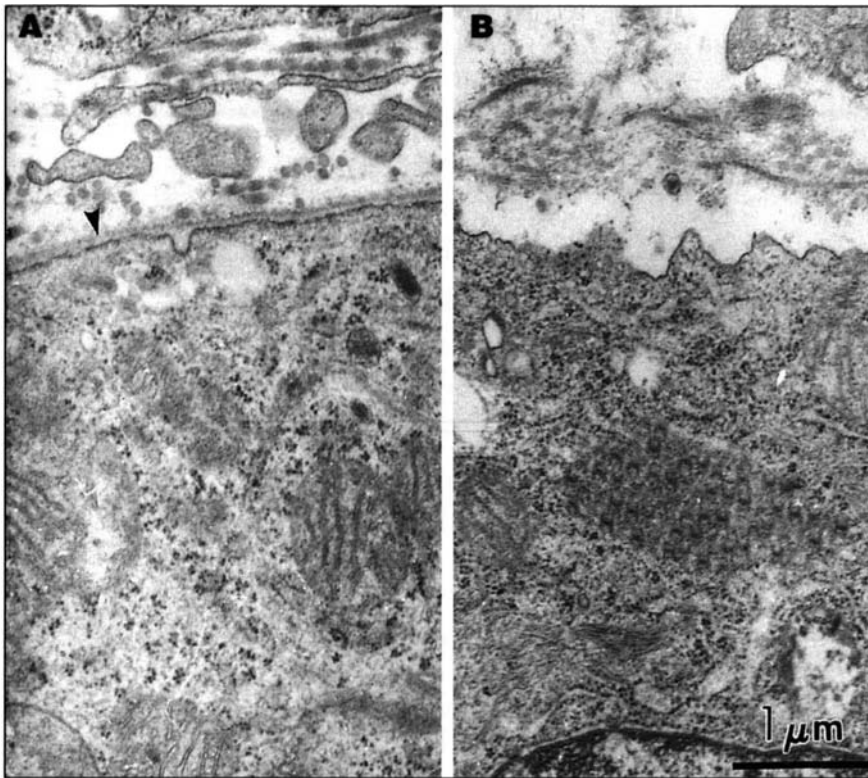


Figure 3. *Xéno greffe d'adénocarcinome du côlon humain. Membrane basale complète (A) ou absente (B).*

synthétiques contenant des séquences RGD, sites d'accrochage de beaucoup d'intégrines sur les molécules d'adhérence [21].

Parmi les récepteurs de la laminine connus dans les épithéliums, $\alpha 6 \beta 1$ paraît jouer un rôle prédominant dans l'adhérence au fragment E8 dans une grande variété de cellules [23]. Le seul ligand identifié pour cette intégrine est la laminine, alors que d'autres intégrines, récepteurs de la laminine, sont également capables de reconnaître d'autres protéines de la matrice extracellulaire. La fonction de la sous-unité $\alpha 6$ est complexe car cette sous-unité peut être associée non seulement à $\beta 1$, mais également à $\beta 4$ [24]. L'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ est principalement exprimée dans les cellules épithéliales et les tumeurs qui en dérivent. Dans les kératinocytes, elle est essentiellement localisée au niveau des hémidesmosomes, ce qui laisse penser qu'elle joue un rôle majeur dans l'adhérence cellule épithéliale-membrane basale. De plus, le domaine cytoplasmique particulièrement long de cette glycoprotéine transmembranaire en

fait un élément de structure important des plaques hémidesmosomales en les liant aux filaments intermédiaires de kératine [25]. Il pourrait exister une différence d'affinité entre $\beta 4$ et $\beta 1$ pour $\alpha 6$. Ainsi, dans des cellules exprimant à la fois $\beta 1$ et $\beta 4$, $\alpha 6$ pourrait former préférentiellement un hétérodimère avec $\beta 4$. Le rôle de $\alpha 6 \beta 4$ comme récepteur de la laminine est admis depuis peu, au moins dans le cancer du côlon [26]. Toutefois, cette fonction de $\alpha 6 \beta 4$ est encore discutée, son ligand pouvant, pour certains auteurs, être différent de celui de $\alpha 6 \beta 1$. Ainsi, dans les kératinocytes, $\alpha 6 \beta 4$ se lierait à des composants des membranes basales autres que la laminine. La tendance actuelle est d'admettre que $\alpha 6 \beta 4$ est un récepteur de la laminine. Certaines caractéristiques, comme son hyperexpression dans des cancers agressifs d'origine épithéliale, en feraient une intégrine assez fortement impliquée dans l'invasion, sans que les mécanismes en cause soient encore bien connus. La sous-unité $\beta 4$ jouerait alors un rôle différent de celui de $\beta 1$, ce qui conférerait à l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ des pro-

priétés différentes de celles de $\alpha 6 \beta 1$, encore très mal connues à ce jour.

D'une façon générale, l'état de différenciation d'un adénocarcinome se juge essentiellement sur la polarisation des cellules tumorales : on peut ainsi observer des tumeurs composées en majeure partie de cellules bien polarisées et d'autres, composées surtout de cellules sans polarisation évidente. La distribution des intégrines suit l'état de différenciation de la cellule : en position basale ($\alpha 6 \beta 1$, $\alpha 6 \beta 4$) et baso-latérale ($\alpha 2 \beta 1$, $\alpha 3 \beta 1$) dans les cellules polarisées, elles sont entièrement péricellulaires dans les cellules non polarisées ou indifférenciées. Une tumeur maligne est généralement composée de cellules dont les caractéristiques diffèrent et à l'agressivité variable. Cette hétérogénéité rendant son étude particulièrement complexe, il est nécessaire de reconstituer des tumeurs monoclonales, ce qui permet de définir de façon précise leurs caractéristiques cellulaires, leur mode de formation et leur comportement vis-à-vis du parenchyme environnant. La greffe de clones [27] issus de mêmes li-

RÉFÉRENCES

23. Sonnenberg A, Modderman PW, Hoger-vorst F. Laminin receptor on platelets is the integrin VLA 6. *Nature* 1988; 336: 487-9.
24. Kajiji S, Tamura RN, Quaranta V. A novel integrin ($\alpha 6/\beta 4$) from epithelial cells suggests a fourth family of integrin adhesion receptors. *EMBO J* 1989; 8: 673-80.
25. Sonnenberg A, Calafat J, Janssen H, et al. Integrin $\alpha 6/\beta 4$ complex is located in hemidesmosomes, suggesting a major role in epidermal cell-basement membrane adhesion. *J Cell Biol* 1991; 113: 907-17.
26. Lee EC, Lotz MM, Steele GD, et al. The integrin $\alpha 6\beta 4$ is a laminin receptor. *J Cell Biol* 1992; 117: 671-8.
27. Bailly M, Bertrand S, Doré JF. Human tumour spontaneous metastasis in immunosuppressed newborn rat. I. Characterization of the bioassay. *Int J Cancer* 1991; 49: 457-66.
28. Rémy L, Jacquier MF, Daémi N, Doré JF, Lissitzky JC. Comparative tumor morphogenesis of two human colon adenocarcinoma cell clones xenografted in the immunosuppressed newborn rat. *Differentiation* 1993; 54: 191-200.
29. Rémy L, Lissitzky JC, Daémi N, et al. Laminin expression by two clones isolated from the colon carcinoma cell line LoVo that differ in metastatic potential and basement-membrane organization. *Int J Cancer* 1992; 51: 204-12.
30. Koretz K, Schlag P, Boumsell L, Moller P. Expression of VLA- $\alpha 2$, VLA- $\alpha 6$ and VLA- $\beta 1$ chains in normal mucosa and adenomas of the colon and in colon carcinomas and their liver metastases. *Am J Pathol* 1991; 138: 741-50.
31. Chen FA, Reparsky EA, Bamkert RB. Human lung tumor associated antigen identified as an extracellular matrix molecule. *J Exp Med* 1991; 173: 111-9.
32. Dedhar S. Signal transduction via the $\beta 1$ integrin is a required intermediate in interleukin- β induction of alkaline phosphatase activity in human osteosarcoma cells. *Exp Cell Res* 1989; 183: 207-14.
33. Williams JC. Disintegrins: RGD-containing proteins which inhibit cell/matrix interactions (adhesion) and cell/cell interactions (aggregation) via the integrin receptors. *Path Biol* 1992; 40: 813-21.
34. Chammas R, Brentani R. Integrins and metastases. An overview. *Tumor Biol* 1991; 12: 309-20.
- gnées adénocarcinomeuses [28] à des animaux de laboratoire a permis d'obtenir des tumeurs se développant différemment les unes des autres pour aboutir à des structures entourées d'une membrane basale complète ou altérée, voire absente, selon que la tumeur correspondante est différenciée ou non (figure 3). Lorsque la membrane basale est déficiente, les métastases sont nettement plus nombreuses que lorsqu'elle est bien structurée. Il paraît très vraisemblable que cette différence entre les potentialités métastatiques des tumeurs soit, en premier lieu, liée à une différence dans les facultés d'invasion du parenchyme péri-tumoral. La contention cellulaire ne se fait plus ou se fait moins bien selon l'état de la membrane basale. Bien que pouvant former des xénogreffes à caractères structuraux et invasifs différents, les cellules issues d'un même adénocarcinome peuvent ne présenter aucune différence dans leur production de laminine [29] et dans l'expression de leurs protéases. Le défaut de membrane basale des tumeurs les plus agressives relèverait d'une moindre disponibilité et/ou d'un défaut de polarisation des récepteurs intégrines, donc de moindres possibilités d'accrochage à la cellule de la laminine ou d'autres molécules constitutives de la membrane basale, tout au long de la croissance de la tumeur. De plus, certaines intégrines impliquées dans les relations cellule-cellule peuvent avoir une expression très réduite, voire nulle lorsque les cellules sont très invasives : c'est le cas de l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ dans les cancers du côlon métastatiques [30]. Il ne s'agit toutefois pas d'une règle générale puisque l'expression de $\alpha 2\beta 1$ est au contraire très amplifiée dans certains cancers métastatiques du poumon [31]. Le problème est donc complexe, mais on peut considérer que, sauf exception, un appauvrissement en intégrines fonctionnelles à la surface cellulaire modifie de façon importante les interactions entre cellules tumorales elles-mêmes, et entre les cellules et la matrice extracellulaire avec, pour corollaire, une augmentation de la motilité cellulaire et un accroissement des propriétés invasives des tumeurs. Il se pourrait alors qu'une fois libérées de la tumeur primitive, les cellules circulantes expriment à nouveau leurs récepteurs pour adhérer sur d'autres protéines matricielles et poursuivre leur progression [30]. Il est très vraisemblable que le mode de formation des tumeurs et la mise en place de leurs composants jouent un rôle essentiel dans les toutes premières phases de l'invasion cancéreuse du stroma péri-tumoral. Les interactions qui s'établiront ensuite entre les cellules tumorales et leur nouvel environnement pourront rendre les cellules tumorales plus agressives, par activation de protéases qui leur permettront de progresser efficacement au cours du processus métastatique [1]. Au-delà de leur fonction d'accrochage des molécules d'adhérence à la cellule, les intégrines jouent un rôle déterminant dans la transduction du signal de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule [32]. Cela explique l'influence que certaines molécules de la membrane basale, et plus généralement de la matrice extracellulaire, peuvent avoir sur le comportement des cellules. Sur un plan thérapeutique, l'utilisation de peptides RGD peut paraître très intéressante : ils empêcheraient des intégrines fortement impliquées dans l'invasion, de s'attacher à leurs ligands naturels et de transmettre ainsi à la cellule tumorale des informations susceptibles d'accroître ses activités protéolytiques. Les peptides RGD linéaires à forte affinité sont particulièrement difficiles à synthétiser, mais un espoir réside dans l'utilisation de disintegrines, polypeptides RGD (50-90 kDa) à forte affinité, présents dans le venin de vipère et qui sont des ligands « naturels » de certaines intégrines [33]. De plus, les inhibiteurs de la glycosylation comme la tunicamycine, peuvent considérablement diminuer le potentiel métastatique des cellules en inhibant leur adhérence sur les éléments de la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de la sous-unité d'intégrine $\beta 1$ commune à de nombreuses intégrines et dont la synthèse est réduite sous l'effet de la tunicamycine [34]. L'état de différenciation d'un adénocarcinome est un indice précieux pour l'établissement du pronostic. L'expression de l'agressivité tumorale dépend en grande partie des interactions qui ont lieu entre la cellule et

son environnement par l'intermédiaire de récepteurs dont la nature, le nombre et la localisation jouent un rôle prépondérant. L'optimisation de la connaissance des molécules d'adhérence, de leurs récepteurs, de leurs sites d'accrochage, permettra vraisemblablement dans un avenir proche, d'affiner le pronostic et de mettre au point des thérapeutiques reposant essentiellement sur l'inhibition ou l'activation des récepteurs de type intégrines dont de nouvelles variétés sont découvertes en permanence ■

Summary

Laminin, integrins, organisation and invasive behaviour of adenocarcinomas

Adenocarcinoma metastases are the result of a complex process involving several steps. The origin of this process is the extracellular matrix invasion that is normally limited by the tumor basement membrane. Abnormalities in basement membrane formation that can occur during the development of invasive tumors may result from underexpression of cellular receptors for matrix adhesion molecules. Consequently matrix adhesion molecules such as laminin may not be correctly linked to tumor cells. In such a case, incomplete basement membrane is formed, favoring the escape of malignant cells. Cells receive information *via* the integrins, receptors for adhesion molecules involved in the development, differentiation, migration, spreading and invasion. The use of disintegrins as a means of blocking the functions of integrins involved in invasion process may be an interesting therapeutic approach directed at limiting this process.

TIRÉS À PART

L. Rémy.

m/s n° 12, vol. 10, décembre 94