

BIOLOGIE DE LA PROGRESSION CANCEREUSE : RÔLE DES INTEGRINES

Sando Z¹, Djomou F², Mouelle Sone A³, Nganwa K G¹, Ndom P⁴, Yomi J⁵, Bengono G², Essame JL¹, Doh AS⁶

- 1) Département des Sciences Morphologiques et Anatomie Pathologique, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I.
- 2) Service ORL, Centre Hospitalier Universitaire, Yaoundé.
- 3) Service de Radiothérapie, Hôpital Général, Douala.
- 4) Service d'oncologie, Hôpital Général Yaoundé.
- 5) Service de Radiothérapie, Hôpital Général Yaoundé.
- 6) Département de Gynécologie et Obstétrique, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I.

RÉSUMÉ :

Dans cet article, les auteurs font une revue des connaissances actuelles sur le rôle des intégrines dans le comportement biologique des cancers, de sa genèse, sa progression à sa métastatisation. Au moment où plusieurs approches sont étudiées pour le traitement de cette pathologie, la recherche du rôle des intégrines, en même temps qu'elle renforce le fait de la complexité biologique de la cellule cancéreuse, ouvre en même temps la voie des perspectives de thérapie médicale supplémentaire.

Mots clé : biologie cancer- intégrine - progression- métastase- thérapie.

SUMMARY:

In this article, the authors review the role of integrins in the biologic behaviour of cancer, from its genesis to its progression and metastasis. Within the context of the many approaches that exist for the treatment of the disease, this review highlights the biologic complexity of the malignant cells and points the way to additional therapies.

Keywords: biology cancer-integrins-progression-metastasis-treatment.

INTRODUCTION

Les cancers constituent de nos jours un problème de santé publique. Le Cameroun enregistre environ 12 000 nouveaux cas par an (1). Les possibilités de thérapie classique sont souvent utilisées, notamment la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie. Les résultats sont souvent décevants, dus aussi bien au stade avancé des cancers au moment de leur découverte, qu'à un déficit de disponibilité du personnel qualifié, des équipements performants, et des médicaments efficaces. Par ailleurs la complexité du comportement biologique de la cellule cancéreuse, incluant plusieurs molécules dans son fonctionnement ne facilite pas toujours des protocoles de traitement à la fois efficaces, tranchés, et fiables. Les molécules d'adhérence constituent un groupe de molécules dont l'implication dans les cancers est démontrée (2).

Ce groupe englobe les cadhérines, les sélectines, la superfamille d'immunoglobulines, les intégrines et Les CD4. Il s'agit de molécules importantes dans le développement embryonnaire, la maintenance de l'architecture tissulaire, les phénomènes inflammatoires et de cicatrisation, le contrôle de l'adhésion, de la motilité et l'agrégation cellulaire. Ces molécules sont des récepteurs, médiateurs des interactions cellule - cellule et cellule - matrice. Dans ce groupe les intégrines, de structure complexe, jouent un rôle primordial (3, 4). Les informations sont de plus en plus disponibles quant à leurs mécanismes de fonctionnement en l'occurrence lors de la progression et la métastatisation des cellules cancéreuses. Ces informations offrent des possibilités de thérapie supplémentaire.

STRUCTURE ET MÉCANISME D'ACTION DES INTÉGRINES

Les intégrines doivent leur nom à des propriétés analogues à celles des protéines intégrales membranaires (5). Ce sont des glycoprotéines exprimées à la surface de la plupart des cellules. La structure des intégrines est hétérodémérique, constituée chez l'homme de sous unités α et β , qui sont unies en un complexe non covalent (6,7). En somme, les sous unités α et β se composent chacune d'un court domaine transmembranaire, et un important domaine extracellulaire. Les sous unités β de toutes les intégrines sont quasiment similaires. Les séquences d'acides aminés ont environ 50% d'homologie. Les sous-unités α présentent par contre une plus grande hétérogénéité. Leur domaine extracellulaire contient des régions capables de se lier à des cations divalents. Quelques unes sont formées de deux chaînes, d'autres, d'une seule chaîne non clivée contenant une région dite domaine interactif que se lie au collagène. Dans certains cas, ces deux chaînes sont liées par des ponts disulfures.

Au moins 14 α et 8 β sont identifiés de nos jours, s'associant pour donner 20 intégrines différents, certains sous unités α pouvant se combiner avec plus d'une sous unité β .

Plusieurs intégrines sont des récepteurs de la matrice extracellulaire, par liaison aux protéines comme collagène, laminine, fibrinogène et fibronectine, où ils reconnaissent des sites spécifiques ; ces sites sont des séquences d'acides aminés comme le

premier décrit, Arginine – Glycine – Acide aspartique (RGD) (8). Cette séquence est fréquemment retrouvée dans la fibronectine, vitronectine, collagène de type I, fibrinogène et laminine, pour ne citer que ceux là. D'autres sites ont par la suite été découverts : Lys – Gln – Ala – Gly-Asp-Val (KQAGDV) sur le fibrinogène ; Gly-Glu-Ala (DGEA) sur le collagène de type I ; Glu-Ile-Leu-Asp-Val (EILDV) sur le fibronectine et Gly-Pro-Arg-Pro (GPRD) sur le fibrinogène (9). Comme on le voit, un ligand, par exemple le fibrinogène, peut avoir plusieurs sites, pour plusieurs intégrines différents. De même, une intégrine (par exemple $\alpha_2 \beta_1$) peut se lier à plusieurs ligands (collagène, laminine).

La reconnaissance des sites par ces récepteurs joue un rôle clé dans l'adhésion cellulaire et l'expression des gènes codant pour les protéases. Leur libération permet aux cellules tumorales de migrer par protrusion ou pseudopodie.

RÔLE DES INTÉGRINES DANS LA PROGRESSION DE LA TUMEUR

a) Expression des intégrines sur la tumeur 'in situ'.

L'expression anormale des intégrines consiste initialement à un changement aussi bien qualitatif dans la structure d'un gène que quantitatif dans l'expression des produits de ce gène (10). Une altération d'un gène codant pour une intégrine ou un gène voisin peut expliquer l'apparition d'une tumeur. En d'autres termes, les gènes codant pour les intégrines peuvent agir soit comme des oncogènes et donc promouvoir la naissance des cellules cancéreuses, soit des anti-oncogènes, freinant la naissance et la croissance cancéreuse.

A titre d'exemple, le défaut d'expression de $\alpha_5 \beta_1$ récepteur du fibronectine est incriminé dans l'apparition d'un phénotype malin (11, 12). Dans la deuxième étude (12), le niveau d'expression de $\alpha_3 \beta_1$ est pourtant normal. La transformation des gènes codant pour les récepteurs déficients rétablit le phénotype normal, et il est à penser que ces gènes jouent un rôle suppresseur. D'autres tumeurs sont par contre caractérisées par une surexpression des récepteurs, par exemple $\alpha_5 \beta_1$ du fibronectine (13) et des intégrines à α_6 (14). Très souvent, l'administration des anticorps monoclonaux contre ces intégrines surexprimées arrête l'évolution de la tumeur.

La surexpression de tout gène caractérisant la genèse d'un cancer peut affecter secondairement l'expression des intégrines. Par exemple, la transformation des cellules de poulet par les virus oncogéniques affecte l'expression de la thyroxine – kinase et entraîne la phosphorylation du complexe récepteur (intégrine)– fibronectine ; elle est

accompagnée par la baisse de l'affinité de la fibronectine et la perte de l'attachement ou liaison du talin, une protéine du cytosquelette (15).

b) Rôle des intégrines dans l'altération de la membrane basale et la migration des cellules cancéreuses.

En prenant l'exemple des carcinomes, les modifications dans l'expression des intégrines peuvent entraîner l'attachement des cellules à la membrane basale, notamment par une baisse de l'interaction cellule-cellule. Également pour les sarcomes, une expression exagérée des récepteurs du laminine et collagène de type IV est observée, facilitant l'adhérence des cellules à la membrane basale (16). Cette adhérence entraîne un déclenchement du signal émis par les intégrines qui par différentes voies interconnectées entraîne le renforcement de plusieurs fonctions de la cellule associant les modifications morphologiques, le renforcement de l'adhésion à la membrane basale et contact avec la matrice extracellulaire, l'activation des gènes codant pour les protéinases, production par les cellules néoplasiques des enzymes protéolytiques dégradant la matrice extracellulaire et migration de ces cellules avec initiation de la néoangiogenèse.

Les β_1 intégrines sont reconnus comme médiant l'attachement aux constituants de la membrane basale, en particulier les collagènes type IV. Les enzymes protéolytiques seraient favorisées par l'interaction cellule – matrice extracellulaire. Dans le travail de Werts et coll (17), les auteurs montrent par blocage de l'adhésion des fibroblastes synoviaux au fibronectin à l'aide des anticorps contre les récepteurs au fibronectine, une induction en moins de 2 heures de l'expression des gènes codant pour les protéinases notamment les collagénases et stromyelinase. La synthèse et la régulation de ces protéinases paraissent spécifiques au tissu, faisant intervenir des enzymes endogènes comme le *tissue inhibitory metalloproteinase* (TIMP) (18). D'autres études montrent une corrélation positive entre la libération des protéinases et l'agressivité tumorale (19, 20). La reconnaissance des sites spécifiques des intégrines permet d'arrêter la progression tumorale par l'utilisation des peptides contenant des séquences d'acides aminés bloquant des sites. Des études montrent dans ces conditions que l'utilisation des anticorps monoclonaux contre certaines sous unités des intégrines en l'occurrence β_1 intégrines et α_6 intégrines, bloquent la migration cellulaire (21, 22). Mais la transposition de tels résultats in vivo est difficile étant donné le nombre important des facteurs impliqués dans le processus tumoral, en particulier les cytokines.

c) Intégrines et échappement au système immunitaire

La présence des cellules tumorales favorise le recrutement des cellules immunocompétentes (lymphocytes, macrophages). L'élimination ou la transformation de la cellule cancéreuse en cellule normale nécessite certains β_2 intégrines présents à la surface des lymphocytes cytotoxiques et l'ICAM-1, une molécule d'adhésion présente à la surface des cellules néoplasiques (23). Dans le même ordre d'idées les lymphomes déficient en une β_2 intégrine LFA-1 ne s'inséminent pas à distance (24). Il est établi que la perte des molécules ICAM-1 en rapport avec une surexpression de certaines intégrines sur les cellules tumorales leur permet de contourner la barrière immunologique.

ROLE DES INTEGRINES DANS LES METASTASES

Plusieurs facteurs influencent le comportement des cellules tumorales dans la circulation et l'adhésion à l'endothélium des vaisseaux et des tissus. Le récepteur qui est l'intégrine $\alpha_{11} \beta_3$ joue un rôle important dans l'adhésion des cellules néoplasiques aux microvaisseaux, si l'on s'en tient à des études effectuées avec les cellules de mélanome. Son expression peut être favorisée par les dérivés de l'acide arachidonique 12 S – HETE (25), thrombin (26) et même la thyroxine (27). Dans les deux premières études, l'administration de ces deux produits favorise l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium et l'agrégation placentaire et l'apparition des métastases pulmonaires. Par contre l'administration de leurs antagonistes, inhibe la métastatisation. Il n'est pas encore clarifié si l'attraction et l'adhérence des cellules tumorales en un endroit de l'endothélium d'un vaisseau dans un tissu se fait au hasard ou selon la théorie du « Seed and Soil » (28). L'important est de pouvoir corréliser l'expression des intégrines à l'apparition des métastases. Et pour apporter un début de réponse, une corrélation qualitative est donnée par l'inhibition de la croissance tumorale par l'administration des peptides contenant la séquence Arg-Gly-Asp (RGD) (29). Une autre approche visant à montrer la possibilité de produire des métastases par l'augmentation des fonctions des intégrines est faite par Chan et coll (30). Les auteurs montrent qu'en transfectant les cellules de Rhadomyosarcome par le gène codant pour l' α_2 intégrine (VLA – 2), on obtient des formes plus métastasiées. Dans le travail de Ching-Shwun et coll (14), la surexpression des récepteurs α_6 corrèle avec la progression et l'invasion des fibrosarcomes. On observe également qu'une tumeur peut exprimer plusieurs intégrines à de niveaux différents. Michael et coll (31) montrent une expression exagérée des β_1 -intégrines dans le carcinome folliculaire (primaire) de la thyroïde qui reste inférieure à celle observée dans les métastases ganglionnaires et pulmonaires. Dans le

travail de Hon et coll (32), utilisant une population de mélanomes β_{16} on note une différence dans l'expression de $\alpha_{11} \beta_8$, et conséquemment une différence d'adhérer à l'endothélium, à provoquer l'agrégation plaquettaire et à donner des métastases.

Vink et coll (33) produisent des résultats intéressants. Les auteurs montrent en utilisant 3 lignés de mélanomes, que l'expression hétérogène des intégrines varie non seulement en fonction des lignées de cellules tumorales, mais également des organes colonisés. Les cellules issues de la tumeur primaire expriment moins ou pas du tout les sous unités α_{1-6} et $\alpha_v \beta_3$. Par contre les métastases ganglionnaires surexpriment de façon prédominante $\alpha_2 \beta_1$ et $\alpha_v \beta_3$, notamment les cellules ayant une prédilection uniquement pulmonaire. Les métastases pulmonaires et extra pulmonaires (pancréas, cerveau, muscles, foie, pancréas) expriment plutôt $\alpha_2 \beta_1$, et $\alpha_6 \beta_1$. En d'autres termes, le réajustement de l'expression des intégrines serait corrélé à l'organe spécifique et au stade tumoral. L'intégrine β_4 est associée à l'agressivité tumorale. Ces résultats apportent des informations sur le rôle des intégrines dans la préférence des organes colonisés. Les questions visant à savoir par quel mécanisme les différents organes colonisés modulent l'expression d'un gène codant pour un intégrine particulier reste sans réponse unanime.

QUELLES SONT LES APPROCHES THERAPEUTIQUES POTENTIELLES CONSEQUENTES LIEES AUX INTEGRINES ?

Les approches thérapeutiques complémentaires peuvent avoir plusieurs niveaux d'action (34):

1. Recherche et transfection des gènes déficients ou mutés jouant un rôle dans l'altération de l'expression des intégrines et conséquemment l'apparition des cancers.
2. Action sur la migration tumorale dans le tissu conjonctif, relayée par certaines intégrines. Des anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre certaines sous-unités sont susceptibles de bloquer cette migration.
- 3- Action sur les métastases au niveau des sites compétitifs des intégrines à l'aide des peptides appropriés, agissant à faible dose.
- 4-Par ailleurs, la modulation des intégrines en fonction d'une part du type du tissu et d'autre part du stade tumoral variable rendent difficile la fabrication des anticorps polyclonaux de blocage définis dirigés contre ces intégrines.

REFERENCES

- 1- Mbakop A, Essame Oyono JL, Ngbankako MC, Abondo A. Current epidemiology of cancers in Cameroon (Central Africa). *Bull Cancer* 79 (11): 1101-4, 1992.
- 2- Pierres A, Benoliel AM, Bongrand P. Les molécules d'adhésion en cancérologie. *La Revue de Médecine Interne* 20(12) : 1099-1113, 1999
- 3- Misejewski GJ. Role of integrins in Cancer: survey of expression patterns. *Proc Soc Exp Biol Med* 222(2): 124 – 138, 1999.
- 4- Hood JD, Cheresch DA. Role of integrin in cell invasion and migration. *Nature Reviews Cancer* 2: 91 – 100, 2002.
- 5- Hynes RC. Integrines : a family of cell surface receptors. *Cell* 48: 549-54,1987.
- 6- Albelda SM, Buck CA. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEBJ* 4:2868-80, 1990.
- 7- Labat RJ. Integrines. *Path Biol* 40 : 883 – 888,1992.
- 8- Rouoslanti E, Pierschbacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrines. *Science* 238: 491-97, 1987.
- 9- Hynes RO. Integrines : versatility, modulation, and signalling in cell adhesion. *Cell* 69: 11-25, 1992.
- 10- Nicolson GL. Growth Mechanism and Cancer Progression. *Hosp. Pract* 28: 43-53, 1990.
- 11- Plantefaber LC, Hynes RO. Changes in integrins receptor on oncogenical transformed cells. *Cell* 56 : 281-90,1989.
- 12- Giancotti FG, Ruoslanti E. Elevated levels of the $\alpha_5 \beta_1$ fibronectin receptor suppress the transformed phenotype of Chinese hamster ovary cell. *Cell* 50 : 641 –46, 1990.
- 13- Mortarini R, Gismondi A, Santoni A, Parmiani G, Anichi A. Role of the $\alpha_5 \beta_1$ integrin receptor in the proliferative response of quiescent human melanoma cells to fibronectin. *Cancer. Res* 52: 4499 – 506, 1992.
- 14- Ching-Shwon L, Ken Zhang , Kramer R. α_6 – integrin is up-regulated in steps in creme accompanying neoplastic transformation and tumorigenesis conversion of human fibroblasts. *Cancer res* 53: 2950-2953, 1993.
- 15- Topley P, Horwitz R, Bucc C, Rohrschneider L. Integrin isolated from Roos sarcoma virus – transformed chicken embryo fibroblast. *Oncogene* 4: 325-330, 1989.
- 16- Dedhar S, Saulnier R. Alteration in integrin receptor expression on chemically transformed human cells : specific enhancement of laminin and collagen receptor complexes. *J Cell Biol* 110: 481- 489, 1990.
- 17- Werb Z, Tremble PM, Behrendtsen O, Crowley E, Damsky CH. Signal transduction through the fibronectin receptor induces collagenase and stromelylin gene expression. *J Cell Biol* 109 : 877-889, 1989.
- 18- Aznavoorian S ; Murphy AN, Steller – Stevenson WG, Lance AL. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 71: 1368 -1378, 1993.
- 19- Wang BS, McLouglin GA, Richie JP, Mannick JA. Correlation of the production of plasminogen activator with tumor metastasis in β_{16} , mouse melanoma cell lines. *Cancer Res* 40 : 288-292,1980.
- 20- Liotta LA, Trygvason K, Garbisa S, Hart I, Foltz CM, Shafie S Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 284 : 67-68, 1980.
- 21- Akiyama SK, Yamada SS, Chen WT, Yamada KM. Analysis of receptor function with monoclonal antibodies : roles in cell adhesion, migration, matrix assembly and cytoskeletal organisation. *J cell biol* 1989 ;109 : 863-875.1989.
- 22- Dedhar S, Saulnier R. Alterations in integrins receptor expression on chemically transformed and collagen receptor complexes. *J Cell biol* 110 : 481-489,1990.
- 23- Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346 : 425-34,1990.
- 24- Roossien FF, De Ruk D, Bikker A, Roos E. Involvement of LFA-1 in lymphoma invasion and metastasis demonstrated in the deficient mutants. *J cell. Biol* 108: 1979-1985,1989.
- 25- Honn KV, Nelson KK, Renaud C, Bazaz R, Diglio CA, Timar J. Fatty acid modulation of tumor cell adhesion to microvessel endothelium and experimental metastasis. *Prostaglandin* 44: 413-429, 1992.
- 26- Wojtukiewicz MZ, Tang DG, Nelson KK, Walz DA, Diglio CA, Honn KV. Thrombin enhances tumor cell adhesive and metastatic properties via increased $\alpha_{11} \beta_3$ expression on the cell surface . *Thromb Res* 68: 233-245,1992.
- 27- Goncalves MH, Veiga SS, Chammas R, Potocnjak P. Tumor metastasis modulation by thyroxine. *J Cell* 111 : 145-52, 1990.
- 28- Fokas E, Engenhardt-Cabillic R, Daniilidis K, Rose F, An H-X. Metastasis : the seed and soil theory gains identity. *Cancer Metastasis Review* 26 (3-4): 705-715, 2007.
- 29- Humphries MJ, Olden K, Yamada KM. A synthetic peptide from fibronectin inhibits experimental metastasis of murine melanoma cells. *Science* 233 : 467-469, 1986.
- 30- Chan BMC, Matsoora N, Takada Y, Zetter BR. In vitro and in vivo consequences of VLA-2 expression on rhabdomyosarcoma cells. *Science* 251 : 1600-1602, 1991.
- 31- Demeure MJ. Damsky CH, Glaman F, Goretzki PE, Wong MG, Orlo HC. Invasion by cultured human follicular thyroid cancer correlates with increased β_1 integrins and production of proteases. *World J Surg* 16:770-776, 1992.
- 32- Honn VK, Chen QY, Timar J, Onoda JM, Hatfield JS, Fligel EGS, Bruce WS, Diglio CA, Grossi IM, Nelson KK, Taylor JD. $\alpha_{11} \beta_3$ integrin expression and function in subpopulation of murine tumors. *Exp Cell Res* 201 : 23-32, 1992.
- 33- Vink J, Thomas L, Takafomi E, Bruijn JA, Mihm MC, Gattoni-Celli S, Byers AR. Role of beta-1 integrines in organ specific adhesion of melanoma cells. *Lab Invest* 68: 192-203, 1993.
- 34- Eble JA, Haier J. Integrins in cancer treatment. *Curr Cancer Drug Targets* 6 : 89-105,2006.