

Biologie cellulaire n°6

Le 05 décembre 2007 de 10h34 à 12h07

Prof. : DE VERNEJOUL

Ronéotypeur : Mickaël BENZAQUI

MATRICE EXTRA-CELLULAIRE

(suite et fin)

METASTASES

COMMUNICATION INTERCELLULAIRE :
CYTOKINES ET FACTEURS DE CROISSANCE

(début mais pas la fin)

SOMMAIRE

Matrice extracellulaire.....3

- I) LIAISON CELLULE MATRICE
 - a. LES INTEGRINES (COURS PRECEDENT)
 - b. CD44
- II) COMMUNICATION INTERCELLULAIRE
 - a. GENERALITES
 - b. CADHERINES (ET MOLECULES ASSOCIEES)
 - i. *Cadhérines*
 - ii. *Caténines*
 - c. SÉLECTINES
 - d. MOLÉCULES APPARENTÉES AUX IMMUNOGLOBULINES
 - e. INTÉGRINES
 - i. *Généralités*
 - ii. *Agrégation plaquettaire*
 - iii. *Aspects pathologiques*

Métastases.....8

- I) CASCADE METASTATIQUE
- II) INTERACTIONS CELLULAIRES, MATRICE ET METASTASES
 - a. GENERALITES
 - b. PROTEASES
 - c. ROLE DES INTEGRINES
 - d. CADHERINES ET CANCERS
 - e. CD44 ET MÉTASTASES

Communication intercellulaire : cytokines et facteurs de croissance.....14

- I) GÉNÉRALITÉS
- II) FACTEURS DE CROISSANCE
 - a. PDGF
 - i. *Structure*
 - ii. *Récepteur*
 - iii. *Rôle*
 - b. FGF
 - i. *Structure*
 - ii. *Récepteurs*
 - iii. *Activité biologique*
 - iv. *Liaison à la matrice*
 - v. *Pathologie*

Note : Il n'est pas nécessaire d'apprendre les *passages en italique* (passages non importants pour la prof), maintenant, si ça vous fait plaisir de les retenir...

Matrice extracellulaire

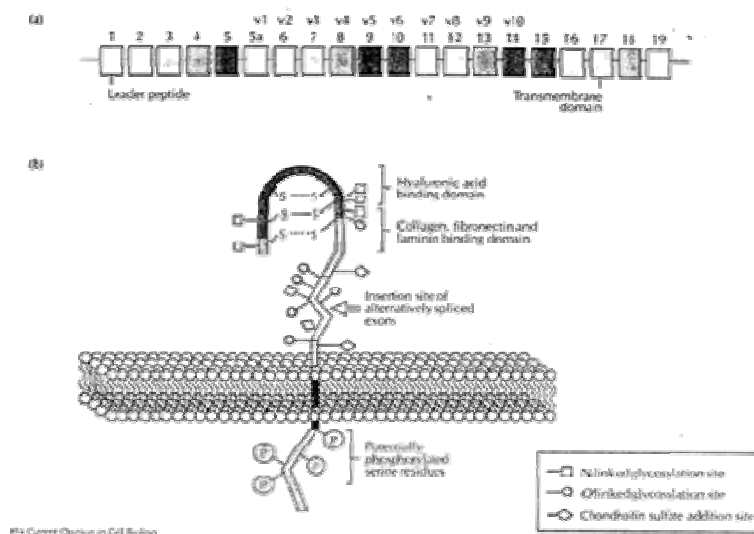
(Suite du cours n°5 du lundi 3 décembre 2007)

I) *Liaison cellule matrice*

a. LES INTÉGRINES

b. CD44

Il existe une autre molécule : **CD44, récepteur de l'acide hyaluronique** (protéoglycane formant un gel dans lequel les cellules peuvent se déplacer). Elle est transmembranaire et exprimée de façon ubiquitaire. Le gène codant pour CD44 possède plusieurs **variants d'épissage** : changement des exons (par épissage alternatifs) codant pour la partie intracellulaire du récepteur. Il va donc y avoir une spécificité cellulaire de l'expression de ces variants. Par exemple, une cellule tumorale va exprimer un variant qui liera plus ou moins l'acide hyaluronique.



II) *Communication intercellulaire*

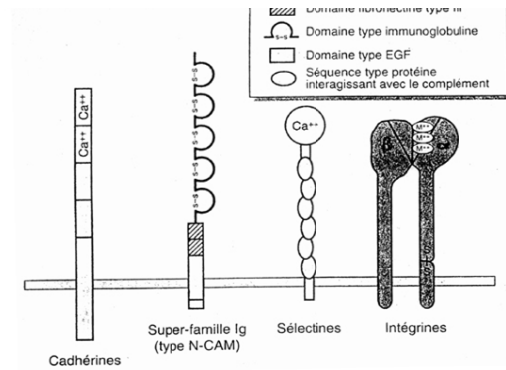
a) GÉNÉRALITÉS

Elle peut se faire de deux manières :

- Soit par l'**adhérence** inter-cellulaire
- Soit par l'intermédiaire de **facteurs solubles**
 - o Voie **endocrine** : action par voie systémique générale (ex. hormone produite par la glande thyroïde agissant à distance sur les reins, les os...)
 - o Voie **paracrine** (proche) : la cellule agit sur une autre cellule proche d'elle (ne passe pas dans le sang). Ainsi, les facteurs de croissance et les cytokines sont issus de cette voie et ont de fait une action locale.
 - o Voie **autocrine** : la cellule secrète des molécules et possède elle-même les récepteurs des dites molécules (non abordé dans ce cours)

Il y a 4 grands types de molécules d'adhérences :

- Cadhérines
- Molécules apparentées aux immunoglobulines
- Sélectines
- Intégrines



Les interactions peuvent être de 4 types :

- **Homotypique** : entre 2 cellules identiques (*i.e.* de même nature, 2 hépatocytes par exemple)
- **Hétérotypique** : entre 2 cellules différentes (A et B)
- **Homophilique** : 2 molécules d'interaction identiques
- **Hétérophilique** : 2 molécules d'interactions différentes

	Homophilique ■ ■	Hétérophilique ◀ ▶
Homotypique A A	I 	II
Hétérotypique A B	III 	IV

En général, on retrouve les modes d'interaction homotypique homophilique et hétérotypique hétérophilique.

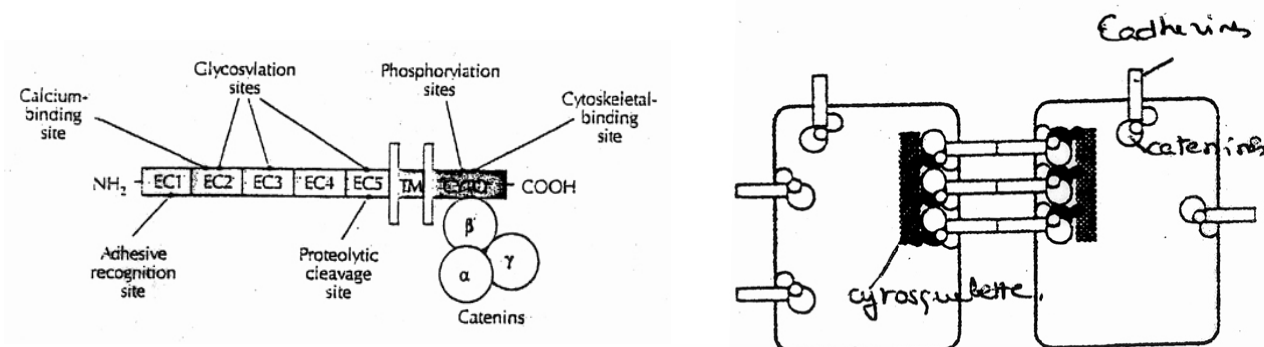
Points communs entre les 4 types de molécules d'adhésion inter-cellulaire : elles sont transmembranaires, avec une petite queue cytoplasmique (liaison avec le cytosquelette).

b) CADHÉRINES (ET MOLÉCULES ASSOCIÉES)

i. LES CADHÉRINES

Ce sont les molécules d'adhérence les plus **importantes** dans le sens où elles sont les plus nombreuses. Elles sont **Ca⁺⁺-dépendantes**.

Ainsi, lorsque l'on souhaite séparer des cellules hépatiques par exemple, on utilise des milieux de culture sans calcium, réduisant *de facto* l'adhésion inter-cellulaire due aux cadhérines. Elles effectuent des liaisons **homophiles** (*i.e.* avec d'autres cadhérines) par le domaine NH2 terminal extracellulaire. En présence de calcium, les cadhérines de cellules voisines se lient entre elles.



Les cadhérines font partie d'une grande famille et sont codées par plusieurs gènes, chacun épissé de façon alternative (donnant naissance à une multitude de transcrits différents).

Il y a plusieurs types de cadhérines :

- P-Cadhérines liant les cellules du placenta entre elles.
- E-Cadhérines, les cellules épithéliales
- N-Cadhérines, les cellules nerveuses

Il est important de savoir qu'il y a **beaucoup de cadhérines différentes**, et qu'il existe une **spécificité d'adhésion en fonction du type de cadhérines** (homotypie homophilie).

Elles sont, par ailleurs, liées à l'actine (cytosquelette) par l'intermédiaire de caténines dans les jonctions intercellulaires usuelles.

Les cadhérines ont un rôle très important en embryologie (elles permettent le regroupement de cellules de même nature, celles-ci exprimant le même type de cadhérines ; ainsi, les cellules hépatiques se regroupent ensemble dans le foie) et chez l'adulte afin d'assurer la cohésion des tissus.

ii. LES CATÉNINES

Ce sont des molécules faisant l'**intermédiaire entre les cadhérines et l'actine**.

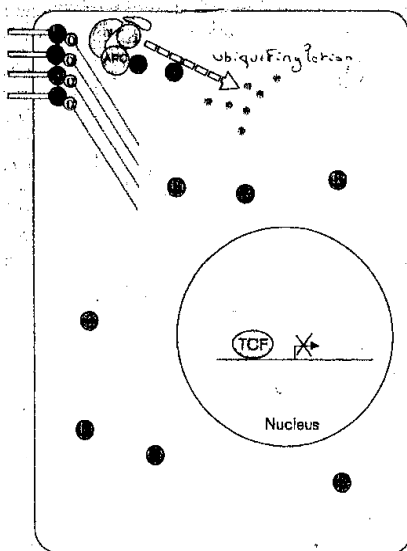
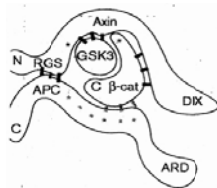
Cependant, il en existe aussi dans la cellule, à distance des cadhérines. Ces caténines font partie d'un complexe de 4 protéines :

Axine + GSK3 + APC + β -caténines.

Avec GSK3 : kinase

Axine : petit composant du cytosquelette

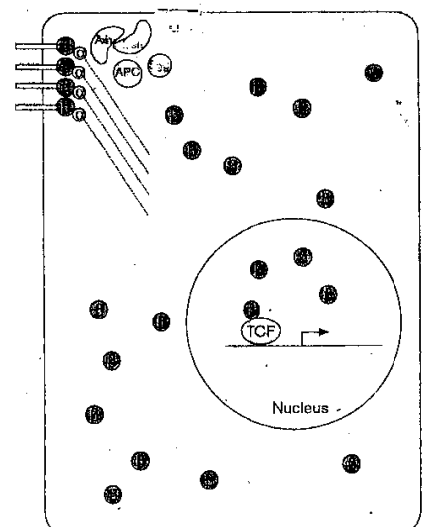
APC (Adenomatous Polyposis Coli)



— E-cadherin ● β -catenin ⊙ α -catenin

Quand ces 4 molécules agissent entre elles (à l'état physiologique), il y a une **down-régulation post traductionnelle de la β -cat** : GSK3 activée phosphoryle la β -cat entraînant son ubiquitination par une ubiquitine ligase et donc sa dégradation dans le protéasome.

Il n'y a ainsi pas d'activation par la β -cat de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et dépendants du facteur de transcription TCF.

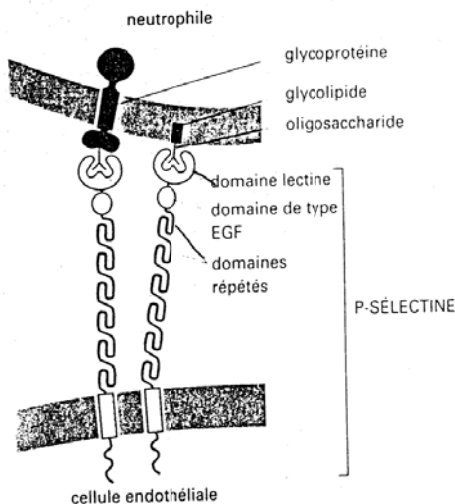


Un **excès de β -cat** dans le cytoplasme (inactivation ou dysfonctionnement de GSK3) entraîne sa translocation nucléaire (β -cat possédant une séquence NLS), qui joue ainsi son rôle de cofacteur de TCF : **prolifération** excessive de la cellule pouvant conduire à un cancer.

Les mutations du gène suppresseur de tumeur **APC**, dans les polyposes coliques familiales (maladie très fréquente et facteur prédisposant au cancer du colon), sont situées dans le domaine de liaison avec la β -caténine empêchant ainsi le complexe d'agir en dégradant la β -cat ($\rightarrow$ **prolifération**).

Il existe aussi des **mutations activatrices de la β -caténine** qui inhibent sa dégradation, induisant la tumorigénèse (il s'agit donc d'un proto-oncogène) notamment dans des cancers du foie et certains cancers coliques.

c) LES SÉLECTINES



Contrairement aux cadhérines qui induisent des liaisons très serrées, les sélectines, elles, induisent des liaisons intercellulaires **lâches et transitoires** de type **hétérotypique hétérophilique**.

Les sélectines possèdent un domaine **lectine** permettant la liaison à un **ose** (donc à des glycoprotéines, glycolipides...).

Elles servent notamment à l'adhésion entre les cellules endothéliales et les cellules qui circulent à l'intérieur (leucocytes,...) et qui 'roulent' sans adhérer à la paroi du vaisseau (interactions faibles).

Les sélectines sont exprimées soit par la cellule endothéliale qui se lie à une cellule circulante possédant un ose, soit c'est l'inverse (la cellule circulante exprimant les sélectines...).

d) LES MOLECULES APPARENTÉES AUX IMMUNOGLOBULINES (Ig)

Ce sont des protéines d'adhésion intercellulaire **indépendantes du calcium** ($\neq$ cadhérines).

Elles forment soit des liaisons **soit homophiles soit hétérophiles** (il s'agit d'une grande famille donc on peut voir beaucoup de choses).

Il existe une famille liant les cellules nerveuses identiques de façon homophile : les **NCAM**.

On note aussi l'existence d'une famille de molécules d'adhésion des lymphocytes : **CD2, CD4...**

Une autre famille fait des **liaisons hétérophiles avec les intégrines** :

- **I-CAM** : sur les cellules endothéliales activées par les cytokines (IL1, TNF α ...) qui lie une intégrine $\beta 2$
- **V-CAM** : qui va lier les intégrines $\beta 1 \alpha 4$ (exprimées par les lymphocytes).

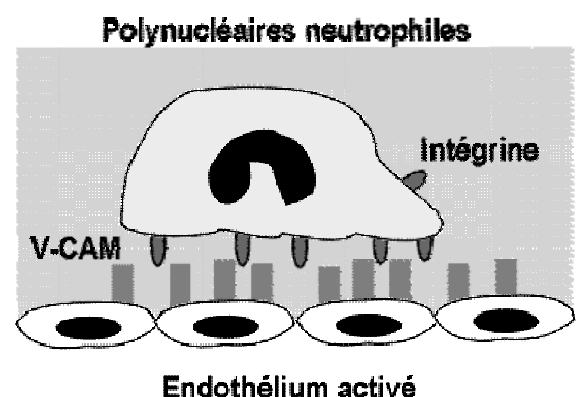
e) LES INTÉGRINES

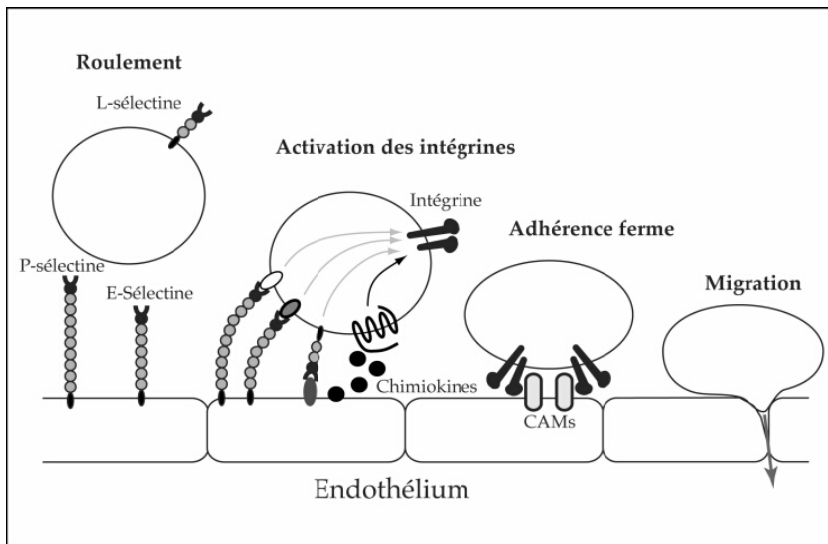
i. GÉNÉRALITÉS

Les intégrines (de la famille $\beta 2$ essentiellement) vont être exprimées sur des cellules activées. Ainsi, lorsque des cellules vont être activées, elles vont exprimer des intégrines qui vont se lier à d'autres molécules d'adhésion du style V-CAM : rôle dans l'**adhésion intercellulaire hétérophile**.

Les intégrines de la famille $\beta 2$ sont exprimées par les monocytes activés et lient ainsi I-CAM.

Les **lymphocytes** expriment $\beta 1 \alpha 4$ qui lie la molécule **V-CAM** (et la fibronectine, rôle d'adhésion intercellulaire + liaison matrice).



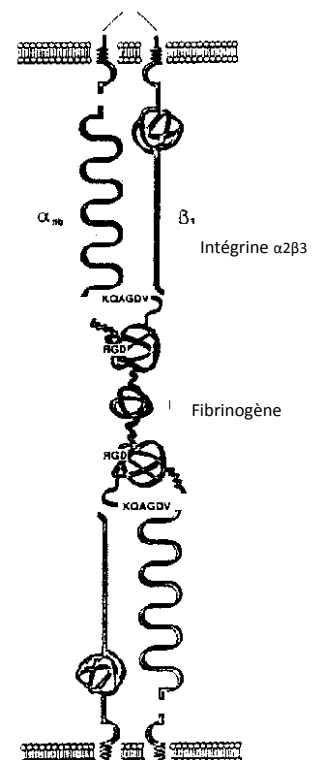


Les cellules circulantes roulent dans le vaisseau en **adhérant de façon faible aux sélectines** de l'endothélium. Lorsque ces cellules sont activées (par exemple par des chimokines ou cytokines), elles vont exprimer une **intégrine qui va permettre l'adhérence ferme** aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de CAMs. Les cellules vont ainsi pouvoir **migrer à travers l'endothélium** pour aller dans les tissus.

ii. AGGREGATION PLAQUETTAIRE

Les intégrines exprimées par les plaquettes permettent l'adhésion intercellulaire par **l'intermédiaire du fibrinogène** (molécule circulante).

Si les plaquettes sont activées (par exemple par la thrombine), elles expriment les intégrines $\beta_3 \alpha_2$ qui vont lier le fibrinogène, et ainsi les deux plaquettes se lient entre elles.



iii. ASPECTS PATHOLOGIQUES

Il existe une maladie où il y a un **déficit d'adhésion leucocytaire** par l'absence de chaîne β_2 fonctionnelle : adhérence ferme ne peut se produire, empêchant le leucocyte de pénétrer dans les tissus. Les infections sont importantes, les globules blancs sont trop présents dans le sang (**hyper-leucocytose**) mais bien incapable de passer dans les tissus. Les malades se défendent moins bien lors d'infection.

La **trombasthénie de Glanzman** est un trouble de la coagulation. Cette pathologie résulte d'une mutation dans la chaîne α_{IIb} d'une intégrine qui l'empêche de lier le fibrinogène (**problème d'agrégation plaquettaire**). On observe donc des troubles plus ou moins importants de la coagulation.

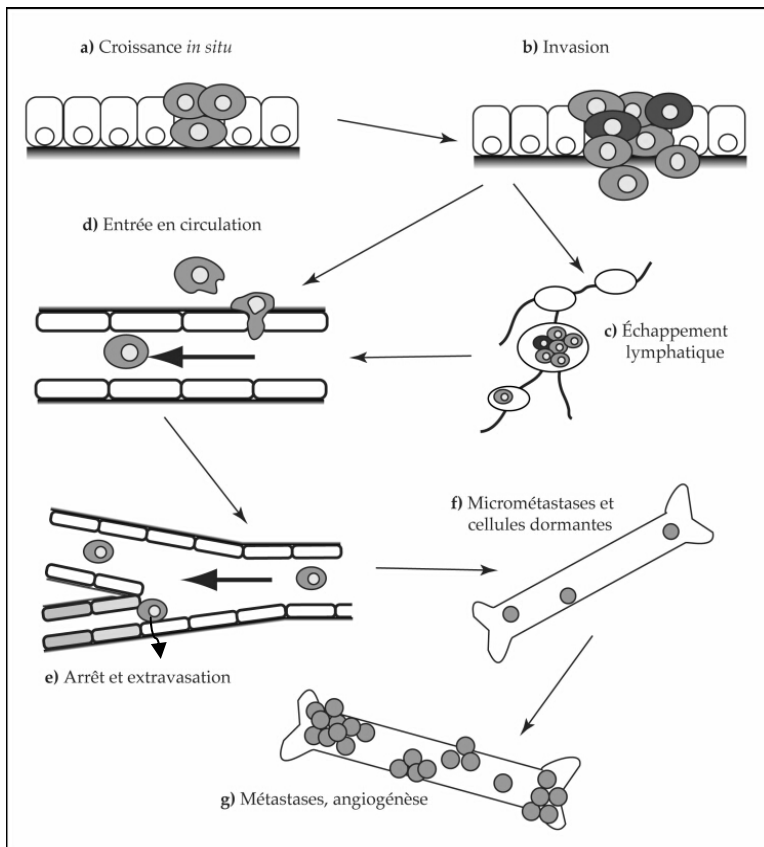
Métastases

Le but de ce cours est de voir comment les dysfonctionnements de l'adhésion intercellulaire sont impliqués dans la cascade métastatique.

Un cancer primitif du sein peut développer des métastases. En effet, des cellules cancéreuses vont d'abord aller dans les ganglions lymphatiques (métastase ganglionnaire) puis vont être drainées dans d'autres organes (cerveau, poumons, os...).

1) Cascade métastatique

La plupart des cancers sont des **cancers naissant de cellules épithéliales**, par exemple les cancers du sein sont dus à la dégénérescence des cellules de la glande mammaire (qui sont des cellules endocrines donc épithéliales).



En premier lieu, il va y avoir une **croissance *in situ*** (i.e. quelques cellules vont commencer à proliférer un peu plus). **(a)**

Ensuite, la lame basale va être franchie : c'est l'**invasion** de ces cellules vers le tissu mésenchymateux sous jacent. **(b)**

Après cela, les cellules peuvent passer **dans les ganglions lymphatiques** puis dans la circulation générale ou bien directement **dans la circulation générale** (sanguine). **(c) et (d)**

Pour passer dans la circulation générale, les cellules cancéreuses ont dû franchir les cellules endothéliales et atteindre ainsi le vaisseau. Au bout d'un moment la cellule cancéreuse va s'arrêter et se fixer à la paroi du vaisseau et va être capable de sortir de celui-ci pour **atteindre un organe cible** (os par exemple). **(e)**

(Les chercheurs tentent de mettre au point des techniques pour pouvoir déceler les 1^{ères} cellules métastatiques dans les vaisseaux)

On nomme micro-métastases, les ébauches métastatiques formées de **cellules dormantes** venant de se fixer sur l'organe cible. **(f)**

Ces cellules dormantes se mettent à proliférer pour donner de vraies **métastases** d'autant plus que de nombreux vaisseaux s'y développent pour permettre d'irriguer ces métastases. **(g)**

II) Interactions cellulaires, matrice et métastases

a) GENERALITES

Les chercheurs tentent de savoir quels sont les **déterminants géniques** qui induisent une tumeur primitive à **métastaser** (indépendamment des facteurs cliniques telle que la taille de la tumeur,...). Ainsi, il sera possible de traiter plus agressivement une tumeur qui sera plus susceptible de métastaser. Par exemple, après un traitement par radiothérapie locale d'un cancer du sein, si l'on sait que ce type de tumeur est enclin à métastaser, on va donner à la patiente (bien qu'elle ne présente pas de métastases) un traitement dit adjuvant (chimiothérapie). On va étudier les relations cellules tumorales/MEC qui peuvent être impliquées dans la cascade métastatique.

Quels sont les types de molécules qui peuvent être impliqués ?

- Molécules qui régissent les **connexions intercellulaires** : dans les premières étapes de la cascade, les cellules tumorales se détachent de la tumeur primitive pour migrer.
→ cadhérines sont donc probablement impliquées
- D'autres molécules impliquées sont les protéases (détruisent la MEC) qui sont sécrétées par les cellules tumorales :
 - o Elles détruisent le stroma tumoral (matrice entourant la tumeur)
 - o Dégradation de la base des vaisseaux
 - o Dégradation de la MEC de la tumeur primitive et de l'organe dans lequel va se développer la métastase.→ Protéases impliquées dans la cascade métastatique.
- Les intégrines et CD44 doivent être impliquées de par leurs rôles sur :
 - o La mobilité des cellules tumorales sur les matrices extracellulaires (les intégrines permettent à la cellule de bouger grâce aux points d'adhésion focaux)
 - o L'attachement des cellules tumorales à la MEC de l'organe dans lequel va se développer la métastase.

Quels sont les techniques et tests que l'on peut utiliser pour savoir si les molécules ci-dessus sont impliquées ?

On a la possibilité d'utiliser 3 modèles :

- **Test in vitro** : on prend une lignée de cellules tumorales, on les dépose sur une **matrice synthétique** et on va regarder si elles traversent ou non cette membrane (*i.e.* on vérifie si lesdites cellules tumorales possèdent les protéases nécessaires à la destruction de la matrice synthétique). Ce test est *œcuménique*, économique, rapide mais ne reproduit pas vraiment la réalité.
- **Test in vivo** : injection de cellules tumorales chez des rongeurs (immunodéprimés la plupart du temps). Il est possible de modifier l'expression des gènes soit dans les cellules tumorales (**transfection**) soit directement modifier le rongeur hôte (animal transgénique). Ici, on souhaite plutôt savoir dans quelles conditions une tumeur primitive va métastaser, donc on fera le test en surexprimant ou inhibant l'expression d'un gène dans les cellules tumorales.
- **Etudes prospectives** chez les patients : dans les centres de cancérologie, il existe des banques de tumeurs (*i.e.* on a conservé des morceaux de tumeurs primitives de patients). On analyse l'expression d'un gène dans la tumeur primitive afin de déterminer le risque de métastase et pouvoir en informer le patient et effectuer un suivi prospectif.

b) LES PROTÉASES

On dispose d'arguments expérimentaux assez clairs quant à l'implication des protéases dans la cascade métastatique.

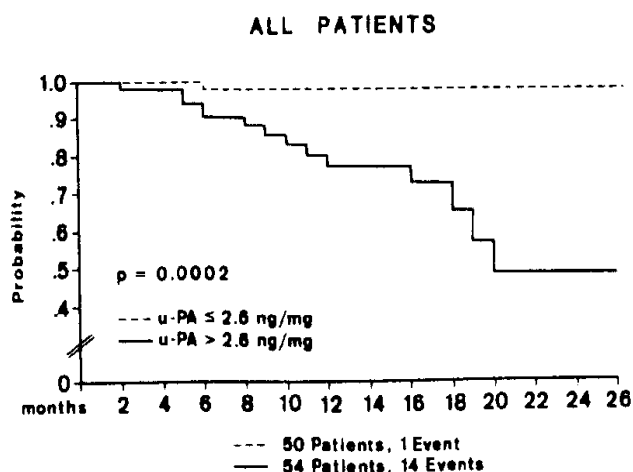
Lorsque l'on injecte à une souris nude (immunodéprimée) des lignées de cellules tumorales humaines avec une **surexpression des gènes codant pour les protéases** (métalloprotéase ou urokinase), on remarque que le cancer est **plus invasif** (la souris développe plus de métastases). Ce système est néanmoins un peu artificiel car l'on injecte les cellules tumorales directement dans la circulation générale de la souris et non en sous-cutané ou dans la glande mammaire (cela nécessiterait plusieurs mois donc plus long mais plus réaliste).

Il est possible d'adjoindre ou de transférer des inhibiteurs des métalloprotéases (**TIMP**) ou d'urokinase (**PAI**) dans des lignées de cellules cancéreuses et on remarque que leur capacité à dégrader la MEC et à métastaser *in vivo* chez l'animal est **diminuée**.

Existe-t-il une relation entre le taux de protéases (secrétées par la tumeur primitive) et le pouvoir métastasant des cancers chez l'humain ? : **Intérêt pronostique**

On a remarqué qu'il y avait plus d'urokinase (activateur du plasminogène) chez les patients qui ont fait des métastases de cancers du sein et de la prostate. On a aussi mis en évidence le rôle d'autres protéases (cathépsine D dans le cancer du sein, la collagénase IV dans le cancer du poumon...). On a ainsi des arguments montrant l'implication des protéases. Cependant, les essais thérapeutiques avec les **inhibiteurs de protéases** se sont montrés **décevants** (*car ils ne sont pas très spécifiques et que les protéases sont impliquées dans de nombreux processus biologiques*).

Exemple : Pronostic du cancer du sein et contenu en urokinase



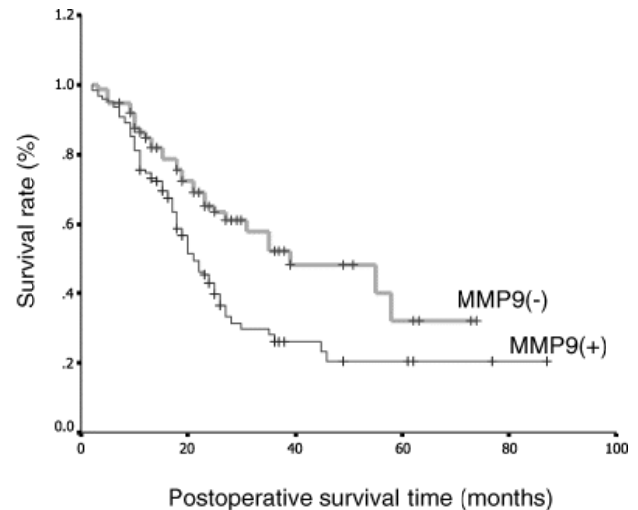
Probability of disease-free survival in relation to uPA antigen content of breast cancer tissue extracts.

Cut-off value of uPA obtained by maximising likelihood function by Cox regression analysis.

Chez les patientes ayant un **faible taux d'urokinase**, la probabilité de survie est de **100%** (après 26 mois). En revanche, les patientes dont les tumeurs primitives secrètent beaucoup d'urokinase ont une probabilité de survie à 26 mois beaucoup plus faible (env. 50%)

Examen 2006 :

. MMP = Matrix MetalloProtease
. 1- Cette courbe décrit le pourcentage de malades survivants (1=100%) en fonction du temps après une intervention chirurgicale suivant qu'ils « sont MMP9 positifs ou négatifs ».



- . Décrivez brièvement
 - quels patients ont été étudiés
(On a étudié des patients atteints de cancers)
 - comment ces résultats ont pu être obtenus
(en mesurant MMP9 dans la tumeur primitive)
 - à quelle famille appartient MMP9
(MMP9 appartient à la famille des métalloprotéases)
- . 2- On veut maintenant savoir s'il existe une relation de cause à effet entre la MMP9 et la survenue de métastases. Quelles expériences pourriez-vous mettre en place?
(Attention !! ne pas injecter les cellules tumorales aux patients – apparemment ça été fait l'an dernier et la prof s'est indignée que l'on ne retienne pas grand-chose des cours d'éthique...
On peut utiliser des souris auxquelles on va injecter des cellules qui contiennent ou pas MMP9, qui contiennent ou pas l'inhibiteur de MMP9 ; ou bien utiliser des membranes synthétiques comme dans les tests décrits plus haut)
- . 3- Par quels mécanismes la MMP9 peut favoriser les métastases ?
(10/10 pour tout le monde, l'an dernier...)

Ce qui est important que l'on comprenne c'est que l'on veut doser une molécule dans la tumeur primitive pour évaluer le risque de métastases.

c) LE RÔLE DES INTÉGRINES

Par l'expérience, on sait que **plus il y a d'intégrines** (du moins certains types), **moins les cellules peuvent métastaser** car lorsqu'il y a plus d'intégrines qui sont exprimées, les cellules **vont plus se différencier** et moins proliférer.

Par exemple, dans un modèle *in vivo*, si on ajoute de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ dans une lignée cellulaire de cancer de la peau (mélanome) et qu'on l'injecte dans une souris nude, ces cellules de mélanome vont être moins invasives (moins de métastases).

L'intégrine $\alpha_v\beta_3$ prévient donc les métastases par son action d'augmentation de la différenciation.

De plus, si on injecte à la souris des **peptides RGD** (qui permettent aux intégrines de coller à la MEC) en même

temps que les cellules tumorales, on observe **moins de métastases**. Par conséquent, on peut dire que les intégrines, parce qu'elles augmentent l'adhésion à la MEC, préviennent des métastases.

Malheureusement, il y a des **exemples inverses** ! Ainsi, **plus il y a d'intégrines, plus il peut y avoir de métastases** car plus les cellules sont **mobiles**.

On se retrouve donc avec **deux observations opposées** (*juste pour simplifier les choses...*)

En conclusion, il n'y a **pas de résultats clairs chez les patients sur le pronostic** (résultats différents pour chaque intégrines).

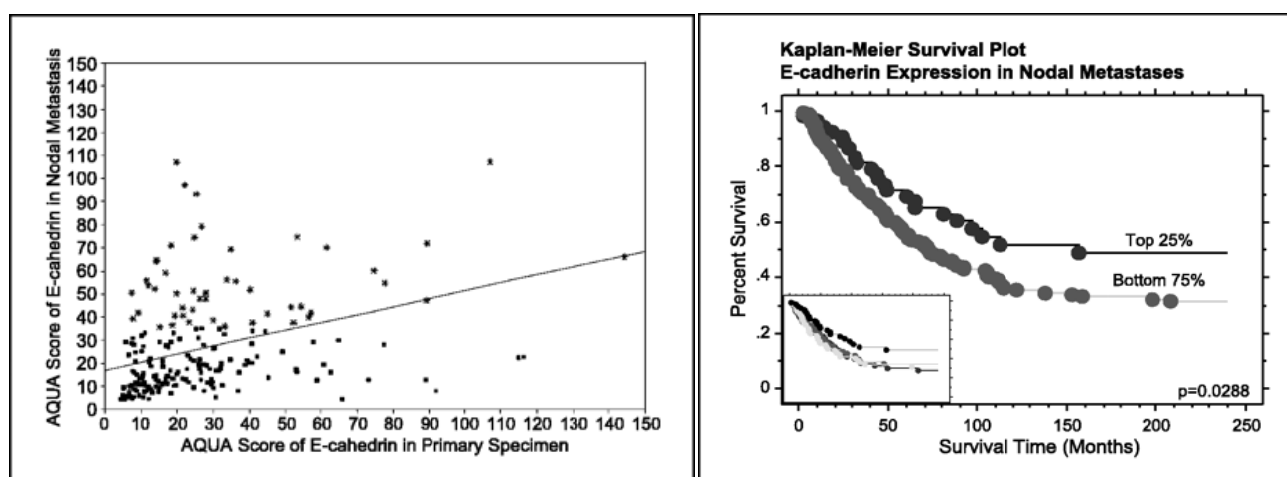
d) CADHÉRINES ET CANCERS

Le **rôle** des cadhérines dans les cancers est relativement **faible** d'après les **résultats expérimentaux** *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, si l'on inhibe les cadhérines dans des cellules tumorales que l'on injecte à la souris, les résultats ne sont pas très probants.

Cependant, les **études chez les patients sont plus concluantes**. En effet, elles montrent que lorsque le **contenu en cadhérines de la tumeur est faible, l'invasion locale est importante** (invasion dans les ganglions). Si les cellules peuvent se détacher de la tumeur facilement (faible taux de cadhérines), alors le risque de métastase est plus élevé. En revanche, le **faible taux de cadhérines n'est pas corrélé avec l'invasion hémotogène** (métastases à distance, *via* la circulation sanguine) car il y a une nécessité d'agrégation des cellules tumorales qui ne peut se faire en l'absence de cadhérines.

Il n'y a donc pas tellement de relation entre niveau de cadhérine et métastases à distance (cérébrale, osseuse,...) mais plutôt entre niveau de cadhérine et métastases ganglionnaires.

Exemple : Niveau de cadhérine E dans la métastase ganglionnaire et survie.



Si le niveau de cadhérine E est élevé dans le ganglion (top 25%), la survie est meilleure.

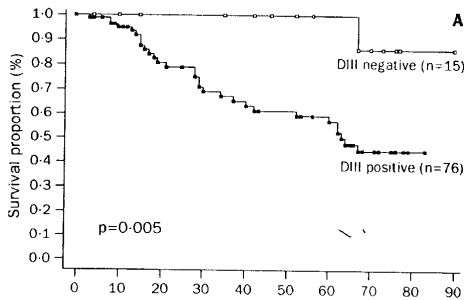
e) CD44 ET MÉTASTASES

CD44 est le **récepteur à l'acide hyaluronique** (gel existant entre les cellules). Il y a beaucoup d'arguments expérimentaux disant que l'expression de certains variants (d'expression) dans les lignées cellulaires augmentait le pouvoir métastasant.

Dans certaines lignées cellulaires tumorales (*adénocarcinome*), chez le rat, l'expression de certains variants de CD44 (*CD44v*) augmente le pouvoir métastasant.

La transfection de lignées avec CD44v leur confère la capacité de métastaser chez le rat.

L'injection d'anticorps antiCD44v, en même temps qu'une lignée tumorale chez le rat, diminue le nombre de métastases.



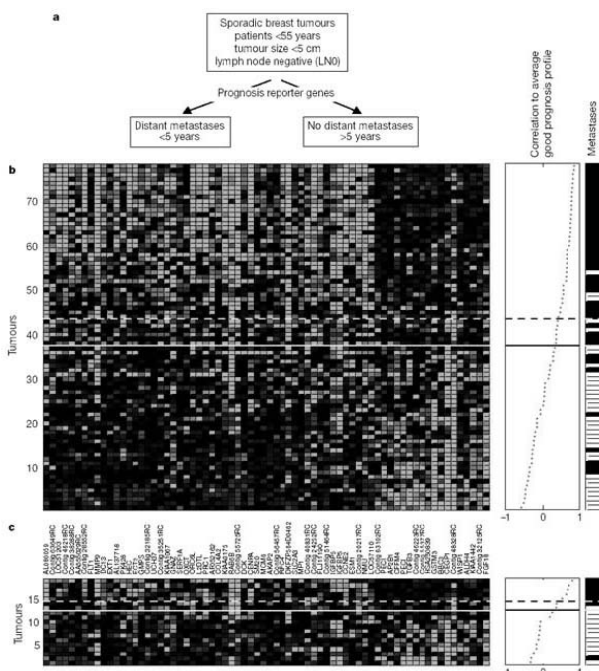
Chez l'homme, quand il n'y a pas ce variant CD44v (DIII sur le graphe) dans les cancers du colon, la survie est meilleure qu'en présence de celui-ci.

Tableau récapitulatif :

Modifications associées au pouvoir métastasant augmenté des cancers humains.

	Cancer du poumon	Cancer du sein	Cancer du côlon	Cancer de la prostate	Mélanome malin
Gènes métastatiques					
Variant d'épissage CD44	—	↑ de v3-4	↑ de v6	↓ de H	↑ de v3
NM23	↑	↓	—	↑	?
Molécules d'adhérence					
	↓ de α6β4 ↓ de αvβ3	↓ de β1 ↑ de αvβ3 ↓ de E-cadhérine	?	?	↓ de α5β1 expression ectopique de αIIbβ3
Enzyme dégradant la matrice (MEC)					
	↑ de uPa	↑ de uPA, uPAR et MMP2	↑ de uPA, uPAR et MMP2	↑ de uPA, uPAR et MMP2	↑ de uPA uPAR et MMP2

Exemple d'une autre méthode pour vérifier le pronostic du patient en fonction du type de génome tumoral.



Chaque colonne représente un gène et chaque ligne représente un patient.

Bon pronostic

Mauvais pronostic

Définition de 70 gènes qui sont associés au pronostic

Communication intercellulaire : cytokines et facteurs de croissance

I) Généralités

Les cytokines et facteurs de croissance sont de **petites molécules protéiques** (sauf les prostaglandines), **solubles** (elles peuvent aussi être liées à la MEC et aux membranes cellulaires, elles ne sont pas forcément circulantes dans les vaisseaux) ; elles agissent sur les cellules du voisinage (paracrine) et sur la MEC par l'intermédiaire des cellules (elles vont par exemple induire la synthèse de protéases qui vont détruire la MEC) ; elles vont se lier à des récepteurs transmembranaires spécifiques.

Dénomination commune :

- **Cytokines** : induisent un effet catabolique sur la matrice (dégradation). Les principales sont les interleukines 1 et 6, et TNF (*il existe des médicaments qui vont agir contre ces cytokines, notamment pour les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde*).
- **Facteurs de croissance** : ont un effet positif, anabolique (synthèse de MEC).

II) Facteurs de croissances

On va aborder les principaux facteurs de croissance (f.d.c.) suivants : **PDGF** (dérivé des plaquettes), **IGF I et II** (Insulin-like Growth Factor), **FGF** (fibroblastes) et **TGFβ** (f.d.c. transformant β).

Les f.d.c. ont comme **cellules-cibles** les cellules **mésenchymateuses** (chondrocyte, ostéoblaste, fibroblaste...) ainsi que les **cellules endothéliales**.

Ils **augmentent la prolifération** des cellules mésenchymateuses et ainsi que leur **différenciation** (±) entraînant *de facto* une augmentation de la synthèse de matrice (+ de collagène, de protéoglycanes...).

Les f.d.c. sont sécrétés par un large éventail de cellules : plaquettes, monocytes, cellules endothéliales, mésenchymateuses...

Parmi les 4 f.d.c. que nous allons aborder, 3 sont **stockés dans la MEC** : **TGF β**, **FGF** et **IGF 1**.

Ainsi, lorsque la MEC est dégradée (nécessité de les renouveler), ils vont être relargués des matrices et ainsi agir sur les cellules les plus proches.

Lorsqu'il y a **trop de f.d.c.**, cela induit des **fibroses** qui sont des pathologies dues à un excès de matrice (celle-ci remplaçant les tissus). Exemples : cirrhose hépatique (hépatocytes remplacés par de la matrice), glomérulosclérose (rein), myelosclérose (moelle hématopoïétique).

Les récepteurs de **PDGF**, **IGF** et **FGF** sont des récepteurs à activité **tyrosine kinase**.

Le récepteur du **TGF β** est un récepteur à activité **sérine-thréonine kinase**.

a) PDGF (PATELET DERIVED GROWTH FACTOR)

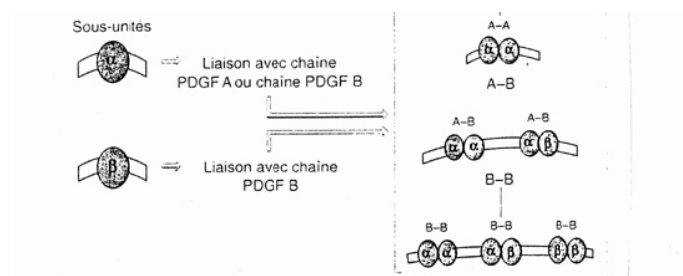
STRUCTURE

PDGF est composé de **2 chaînes A et B** (B codée par c-cis qui est un proto-oncogène : donc si mutation possibilité de cancer). Les 2 chaînes sont codées par deux gènes différents. On trouve des **hétérodimères AB** ou bien des **homodimères AA ou BB**.

PDGF est sécrété par les plaquettes (++), les **monocytes**, **fibroblastes**, et aussi en abondance par les **cellules cancéreuses** (elles synthétisent plus de f.d.c. que les cellules normales, ce qui leur permet de proliférer sans sérum).

RECEPTEURS

Les récepteurs à PDGF sont des dimères à activité tyrosine Kinase formés de 2 chaînes avec deux sous-unités α et β (α pour A et B et β pour chaîne B). Il y a donc une certaine spécificité de ce récepteur au PDGF. Il est présent **uniquement sur les cellules mésenchymateuses** (ostéoblastes, fibroblastes, cellules musculaires lisses...) *i.e.* PDGF ne peut pas faire proliférer d'autres cellules comme les kératinocytes par exemple.



ROLE

PDGF a une activité biologique particulière dans la mesure où il induit non seulement la **prolifération** des **léiomyocytes (cellules musculaires lisses)** mais aussi leur **contraction**.

Il est donc **impliqué dans l'athérosclérose** (car il y a prolifération de cellules musculaires lisses, dans la media de la paroi, qui participent à la formation du thrombus), on le retrouve dans l'infiltrat des plaques d'athérome. De même, on le retrouve beaucoup dans les **fibroses** (myélofibrose, fibrose pulmonaire).

Il est aussi **sécrété par de nombreux cancers**, et on pense qu'il favorise la formation du stroma tumoral (MEC autour des cellules épithéliales qui dégénèrent).

b) FGF (FIBROBLAST GROWTH FACTOR)

STRUCTURE

Il s'agit d'une famille de protéines d'environ 150 acides aminés codés par des gènes différents (on dénombre aujourd'hui 9 FGF).

RECEPTEURS

Les FGF vont se lier à une famille de récepteurs qui sont des **récepteurs à tyrosine kinase** (dimères). On connaît **4 FGF-R** (récepteurs au FGF). Un **FGF peut lier plusieurs FGF-R**, il n'y a **pas de spécificité récepteur-ligand**, c'est un système redondant *i.e.* si un des récepteurs ou un des FGF est inhibé, en théorie, ce ne sera pas pathologique.

Receptor specificity of the different FGF ligands.										
(Location) FGF receptor	FGF1	FGF2	FGF3	FGF4	FGF ligand		FGF7	FGF8a	FGF8b	FGF9
(8p12-p21) FGFR1										
IIIb	+++	++	++	-	-	-	-	-	-	-
IIIc	+++	+++	-	+++	++	++	-	-	-	+
(10q25-q26) FGFR2										
IIIb	+++	-	++	-	-	-	+++	-	-	-
IIIc	+++	++	-	+++	+	++	-	+	-	+++
(4p16) FGFR3										
IIIb	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	+
IIIc	+++	+++	-	++	-	-	+++	++	+++	+++
(5q35) FGFR4 (IIIc)	+++	+++	-	+++	-	+++	-	++	+	+++

Relative mitogenic activity normalized to that of FGF1 (100%); +++, >76%; ++, 46-76%; +, 20-45%; -, <20% (data taken from [2] and [13]). The chromosome locations for the receptor genes are given in brackets.

ACTIVITE BIOLOGIQUE

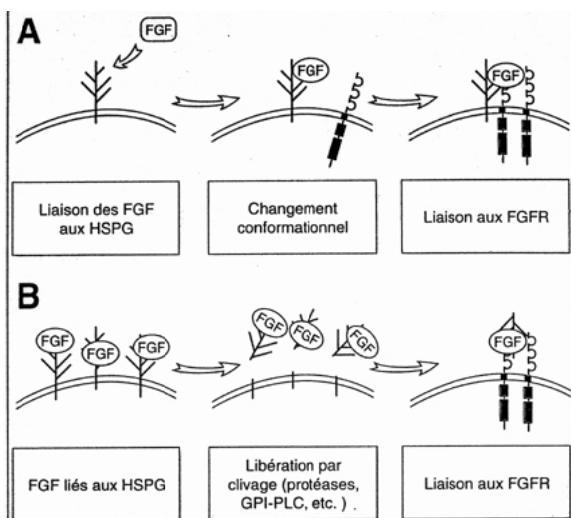
FGF augmente la prolifération des cellules mésenchymateuses, en particulier les cellules **endothéliales**. C'est un facteur qui est **angiogénique** (i.e. il permet la synthèse des vaisseaux).

Il **augmente la différenciation des cellules endothéliales** mais **diminue celle des ostéoblastes, chondrocytes** et des **cellules musculaires lisses**.

LIAISON A LA MATRICE

Le FGF est capable de se **lier aux protéoglycanes** (héparanes sulfates) au sein de la MEC. Il existe des protéoglycanes transmembranaires (**syndécan**), qui sont des récepteurs de faible affinité ($\neq$ FGF-R qui sont des récepteurs à activité tyrosine Kinase de forte affinité).

Ce **syndécan** peut :



- Soit **attirer le FGF** (liaison faible) afin de le lier au FGF-R le plus proche. **(A)**
- Soit il faut que le FGF soit lié à 'un bout' de syndécan qui va être **clivé** de la membrane pour **lier un FGF-R**. **(B)**

Dans les deux cas, le **syndécan favorise la liaison du FGF à un récepteur de forte affinité (FGF-R)**.

PATHOLOGIE

Il existe une **mutation dans le FGF-R** qui est responsable d'une maladie assez courante (bien que ce soit une maladie rare) qui est **l'achondroplasie**.

L'achondroplasie est le nanisme le plus fréquent (prévalence = **4/1000**). Les individus ont une tête de taille normale mais des membres petits (les os longs ne grandissent pas, pas d'atteinte d'autres organes, l'espérance de vie est normale).

Cette pathologie est due à une **mutation activatrice** dans le **domaine transmembranaire du FGF-R 3**. Comme le FGF diminue la différenciation des chondrocytes, il n'y a pas de différenciation des chondrocytes du cartilage de croissance, les os longs ne peuvent donc pas grandir.

