

**PRÉSENTATION DE M<sup>me</sup> le Dr V. MASSON,  
LAURÉATE DU PRIX ALEXANDRE STRAETMANS (2003-2005)  
Prix attribué le 25 mars 2006**

par

M. P. COURTOY (U.C.L.)

Le jury était composé des Professeurs Ch.-M. Lapière (Président), J.-L. Balligand et P. Courtoy (expert).

Puisque le cancer «ronge» les tissus avoisinants, l'interprétation élémentaire du rôle des protéases est d'ouvrir la voie à l'invasion, en dégradant la matrice extracellulaire. Cette vision simpliste a conduit à des essais cliniques d'inhibiteurs à large spectre de métalloprotéinases matricielles, qui ont dû être rapidement interrompus en raison de leur inefficacité et de leur toxicité. La réalité est en effet beaucoup plus complexe : les protéases ont des effets multiples, parfois antagonistes. Avant d'intervenir, il convient donc de les disséquer.

Les protéases ont de multiples fonctions susceptibles d'influencer la progression du cancer :

- l'activation d'autres protéases, générant des cascades d'amplification locales ;
- la dégradation de la cadhérine des amas cellulaires épithéliaux, permettant la transition épithélio-mésenchymateuse ;
- la dégradation de la matrice extracellulaire, favorisant l'invasion (dans certains cas), mais aussi
- la libération de facteurs de croissance emprisonnés dans cette matrice, ce qui active de nombreuses voies de signalisation (on parle de matricrinie) ;
- le clivage de récepteurs de facteurs de croissance ou de cytokines, ce qui modifie la réponse des cellules à ces signaux.

De plus, la croissance des tumeurs dépend d'un apport sanguin riche. Des protéases affectent :

- la balance entre les facteurs angiogènes et anti-angiogènes, contrôlant l'extension des microvaisseaux existants ou angiogénèse ;
- le recrutement de précurseurs endothéliaux à partir de la moelle osseuse, permettant la formation de novo de vaisseaux, ou vasculogénèse ;
- et la couverture des péricytes contrôlant la stabilisation de ces bourgeons vasculaires.

Au sein du Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement des Professeurs Jean-Michel Foidart et Agnès Noël à l'Université de Liège, le Dr Véronique Masson a étudié le rôle dans l'angiogénèse tumorale de deux familles de protéases actives à pH neutre, donc susceptibles d'agir dans le compartiment extracellulaire : les protéases à sérine, telle la plasmine, dont l'activation est inhibée par PAI (plaminogén activateur inhibiteur), et les métalloprotéinases matricielles, parmi lesquelles les MMP-2 et MMP-9, activables par la plasmine. Ces deux enzymes, anciennement appelées gélatinases, sont idéalement équipées pour dégrader les constituants de la matrice extracellulaire des lames basales, et permettre ainsi le remodelage des microvaisseaux tumoraux, par exemple.

Pour étudier l'angiogénèse tumorale chez la souris, et exploiter les modèles KO, le Dr V. Masson a combiné un système in vivo de greffe tumorale visualisable sous chambre transparente et un système d'angiogénèse in vitro dérivée de l'anneau aortique. Ces deux systèmes lui ont permis d'épingler le rôle clé de PAI, impliquant ainsi la plasmine. Le modèle d'angiogénèse à partir de l'aorte a souligné la nécessité du couple MMP-2/MMP-9, mais pas de chacune séparément, ce qui souligne la redondance du système et la difficulté du ciblage des inhibiteurs.

*(Applaudissements)*

\*  
\* \*