

**RÔLES DES PROTÉASES A SÉRINE ET DES
MÉTALLOPROTÉASES MATRICIELLES DANS L'INVASION
ET L'ANGIOGENÈSE TUMORALES**

par

M^{me} le Dr Véronique MASSON (U.Lg.)

Promoteurs scientifiques : MM. les Professeurs Agnès NOËL et Jean-Michel FOIDART.

En Belgique, le cancer touche chaque année environ cinquante-deux mille personnes et vingt mille en meurent. Si des thérapeutiques efficaces existent déjà, telles la

chirurgie d'exérèse et/ou la chimiothérapie, il n'en demeure pas moins que le cancer reste accompagné d'un taux de mortalité d'autant plus élevé que son diagnostic est posé tardivement. C'est donc la gageure de ce siècle que de comprendre les mécanismes spécifiques du développement d'un cancer afin d'y opposer des traitements ciblés dépourvus d'effets délétères.

Depuis 25 ans, les enzymes protéolytiques capables de remodeler les protéines de la MEC sont étudiées.

Deux grandes familles enzymatiques, les protéases à sérine et les métalloprotéases ou MMPs, sont particulièrement impliquées dans les étapes clé du développement tumoral. De nombreuses études ont démontré que le phénotype invasif est corrélé à une production accrue de ces enzymes et de leurs inhibiteurs par les cellules tumorales dans de nombreux cancers. Nombreux sont les auteurs qui en ont démontré l'intérêt pronostic.

Les MMPs sont des endopeptidases capables, en théorie, de cliver tous les composants de la MEC. Dans ce réseau de protéases, notre but fut d'améliorer la compréhension du rôle individuel de certaines MMPs dans l'invasion et l'angiogenèse tumorales afin d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

Par l'utilisation d'aorte de souris transgéniques et sauvages coupées en fins segments et placés en culture, nous avons pu observer que l'absence de MMP-2 ou -9 ne modifie pas le phénotype angiogénique in vitro comparé à des souris sauvages. La déficience combinée en gélatinases, c'est-à-dire en MMP-2 ET-9, n'influence pas non plus l'angiogenèse par rapport à leurs témoins sauvages. La déficience en MMP-11 n'affecte pas la croissance des microvaisseaux par rapport aux souris sauvages. L'absence de TIMP-2, capable d'inhiber de nombreuses MMPs, ne modifie pas non plus l'effet angiogénique par rapport aux témoins sauvages.

Ces résultats suggèrent qu'aucune de ces protéases ou inhibiteur n'est indispensable à la migration de cellules endothéliales dans un gel de collagène ou que des mécanismes de compensation interviennent.

Notre modèle in vivo consiste en des kératinocytes murins transformés, cultivés sur un gel collagène et greffés sur le dos de la souris. Différentes étapes sont observées, après une semaine, le gel est envahi par des cellules endothéliales et stromales, ensuite les vaisseaux s'organisent et arrivent aux abords de la tumeur, après trois semaines, les kératinocytes envahissent profondément les tissus de l'hôte.

Après trois semaines, la zone d'invasion est récupérée et une analyse immunohistochimique est réalisée afin d'observer la profondeur de l'invasion et le niveau d'angiogenèse.

Avec l'avènement des souris transgéniques, ce modèle original nous a permis d'étudier le rôle spécifique de protéases et d'inhibiteurs dans le développement tumoral.

La délétion des gènes codant pour la MMP-2, -3 et -9 n'influence pas de façon individuelle l'invasion comme en atteste la profondeur d'invasions identiques chez ces souris par rapport au témoin sauvage.

Il en est de même pour la double déficience MMP-3 et -9, MMP-3 est un activateur de la MMP-9. De façon très intéressante, la délétion combinée en MMP-2 et -9 montre une absence d'invasion. MMP-2 et -9 semblent agir de façon coordonnée.

Dans ce contexte, quels sont les acteurs cellulaires impliqués dans la production de ces deux MMPs dans notre modèle in vivo ?

L'utilisation d'anticorps spécifiquement dirigés contre les neutrophiles, nous a permis de démontrer que la MMP-9 est produite par les neutrophiles comme l'atteste la colocalisation entre MMP-9 et neutrophiles en immunohistochimie.

Cette information était nouvelle. En effet, jusqu'alors, on considérait que la MMP-9 était produites par les macrophages. Nous avons montré que ce sont les neutrophiles qui sont une source de MMP-9 dans le cancer.

L'absence en MMP-2, -3, -9, -11, -3 et -9 n'empêche pas la progression tumorale dans notre modèle.

Par contre, l'absence combinée en MMP-2 et MMP-9 inhibe la progression tumorale et la vascularisation.

L'angiogenèse obtenue in vitro dans ces conditions, plaide pour un rôle important des cellules de l'hôte.

En effet, l'identification des acteurs cellulaires produisant ces deux gélatinases argumente en faveur d'un dialogue spécifique entre les cellules stromales qui produisent la MMP-2 et les neutrophiles qui produisent la MMP-9.

MMP-2 et MMP-9 se distinguent donc parmi les MMPs comme cibles antitumorales potentielles.

(Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement, U.I.G.)

(Applaudissements)

*
* *