

Canaliser le cancer

Les canaux ioniques sont des protéines aux rôles tellement fondamentaux que des animaux venimeux comme les scorpions et les serpents ont trouvé un avantage évolutif à développer des toxines dirigées contre ces protéines pour altérer leurs fonctions et agir efficacement contre les animaux atteints par le venin. Chez l'homme, ils sont particulièrement connus pour leur rôle dans le système nerveux et le système cardiaque.

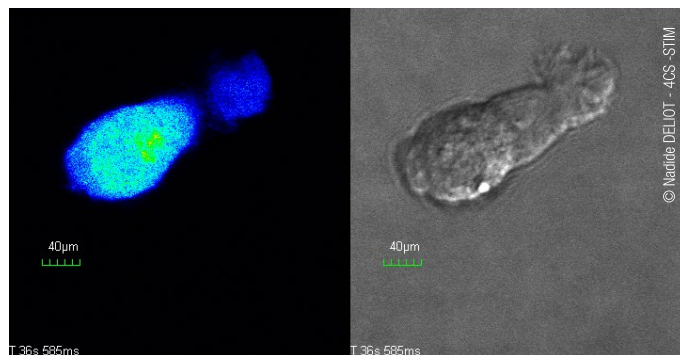


Microscope de fluorescence pour observer les signaux calciques ou les protéines canal et connexines dans les cellules vivantes.

Enchâssés dans la membrane des cellules qui contrôlent les échanges entre le milieu extracellulaire et intracellulaire, les canaux ioniques sont des protéines spécialisées dans le transport d'ions*. Ces transports d'ions génèrent des signaux électriques et chimiques essentiels à l'activité des cellules. Ils sont bien connus chez l'humain dans les cellules dites « excitablement », comme les neurones où ils sont à la base du message nerveux et les cellules cardiaques où ils contrôlent les battements du cœur. La conduction de l'activité électrique nécessaire à l'activité cardiaque est également dépendante d'une autre catégorie de protéines transmembranaires transportant des ions et des petites molécules, les connexines. Elles s'assemblent en connexons et établissent ainsi une jonction communicante entre les cellules cardiaques, permettant ainsi une meilleure coordination de l'activité de ces cellules.

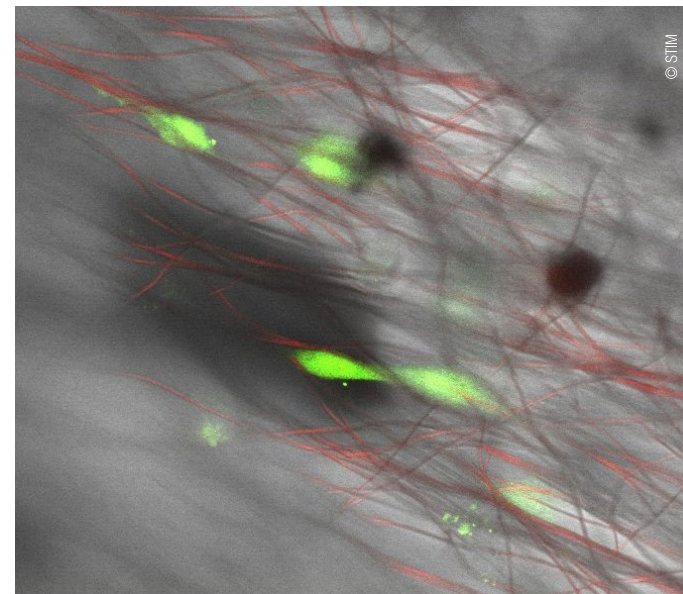
UN RÔLE DANS LES CELLULES INVASIVES

Le rôle de ces canaux ioniques et connexines est bien connu des physiologistes dans ces tissus excitablement. Par contre leur implication dans des cellules capables de se déplacer (migration cellulaire) et de disséminer à l'intérieur des tissus biologiques fait l'objet d'études plus récentes, ainsi que leur fonction dans des cellules capables de proliférer, voire d'auto-renouveler leur population. C'est ce qui est au centre du projet de l'équipe 4CS (Canaux et Connexines dans les Cancer et les Cellules Souches, ERL CNRS 7003) au sein du laboratoire STIM de l'Université de Poitiers. Ses travaux ont montré que certaines connexines et



Cellule leucémique observée en microscopie : à gauche image de fluorescence montrant l'émission d'une sonde servant à suivre les variations de calcium à l'intérieur de la cellule (échelle de pseudo-couleurs). À droite image en lumière blanche montrant la cellule migrante en mouvement et se projetant vers la droite

certaines canaux calciques confèrent à des cellules cancéreuses dont celles du cancer de la prostate, du gliome et du cancer de la peau d'importantes capacités de migration et d'invasion. D'une certaine manière, les cellules cancéreuses maintiennent ou acquièrent leur fort pouvoir invasif en détournant l'activité des connexines ou de canaux calciques et en augmentant la quantité de ces canaux dans la membrane cellulaire. Dans le cas des canaux calciques, l'entrée d'ion calcium dans la cellule cancéreuse est augmentée, ce qui par voie de conséquence stimule une cascade d'événements moléculaires et engendre des acti-



Cellules de gliome observées en microscopie et marquées avec une sonde fluorescente verte afin de suivre leur déplacement et leur capacité migratoire au sein d'un réseau de fibres (visible en rouge).

vités cellulaires. Ainsi, plus la cellule cancéreuse de la peau (mélanome) devient invasive, plus elle exprime ces canaux calciques particuliers (protéines TRPV) et augmente sa signalisation calcique. Ceci la rend encore plus invasive et facilite sa dissémination vers d'autres tissus aboutissant alors aux métastases. Inversement, les chercheurs savent réduire expérimentalement la production des canaux calciques TRPV dans des cellules de mélanome métastatique. Ils ont montré qu'elles devenaient alors moins invasives et que l'apparition de métastases diminuait fortement.

"...l'identification de ces acteurs moléculaires... ouvre des perspectives thérapeutiques..."

Dans la dissémination à partir de tumeurs de prostate, le processus est similaire : plus les cellules cancéreuses expriment la connexine 43 à leur membrane, plus elles possèdent de caractéristiques invasives et plus elles développent des métastases osseuses. Les mécanismes liés à ces protéines constitutives de canaux correspondent à la fois à un changement d'agressivité propre aux cellules tumorales (sécrétion, migration, adhérence) mais également à l'établissement d'un dialogue anormal avec les cellules osseuses conduisant à un cercle vicieux délétère. Concernant le cas du glioblastome, les cellules cancéreuses vont utiliser la fonction d'interaction de la connexine 43 avec des protéines clés du milieu intracellulaire. Le développement de leur activité invasive va s'en trouver favorisé.

Outre l'intérêt fondamental évident pour la compréhension de ces mécanismes biologiques, l'enjeu pour la santé est d'importance. La métastase est une cause de mortalité majeure chez les patients atteints de ces cancers. Ainsi, l'identification de ces acteurs moléculaires qui augmentent la dissémination des cellules cancéreuses et, qui de plus

sont exposés à la surface des cellules cancéreuses métastatiques, ouvre des perspectives thérapeutiques si l'on dispose ou développe des molécules pharmacologiques ou des anticorps thérapeutiques capables de bloquer ces canaux calciques ou ces connexines.

RÉGULER L'ACTIVITÉ DES CELLULES SOUCHES NORMALES ET CANCÉREUSES

Certaines entrées calciques, quant à elles, sont qualifiées de capacitatives. Elles sont induites par la baisse de calcium dans des réserves intracellulaires en réponse à différents signaux. Les canaux impliqués dans l'entrée dite capacitive de calcium font pénétrer massivement le Ca^{2+} extracellulaire dans la cellule. Le Ca^{2+} participe alors à la signalisation mais encore remplit à nouveau les stocks. À partir des années 2006 des études ont montré que des mutations de ces canaux spécifiques sont liées à un syndrome d'immunodéficience associé à une myopathie. Depuis, ces entrées calciques spécifiques ont été associées à de nombreuses fonctions variées et à différentes pathologies comme des cancers. Le laboratoire a révélé que ces entrées calciques spécifiques étaient essentielles à l'auto-renouvellement des cellules souches neurales adultes. En effet, les cellules souches neurales, de façon à maintenir leur population, se divisent et donnent des cellules souches filles. L'équipe 4CS a montré que ce processus est contrôlé par les canaux calciques. Elle explore également l'éventuelle implication de ces canaux spécifiques dans les cellules souches cancéreuses que l'on trouve par exemple dans des tumeurs cérébrales. Constatant que le maintien de cette population cellulaire est en outre responsable de récurrence de cancer, le laboratoire explore l'expression et le rôle de ces canaux calciques dans les cellules souches de tumeurs cérébrales.

D'autres types de cellules souches à l'origine des cellules sanguines, peuvent être transformées par l'expression d'un oncogène et générer des cellules leucémiques (cancer du sang). Dans ce domaine, l'équipe 4CS a également montré que cet oncogène altère les entrées calciques capacitatives et la signalisation qui en découle et modifie la mobilité de ces cellules. Ici encore, la compréhension du rôle joué par ces canaux spécifiques au sein des cellules initiateurs de cancer, et le ciblage de ces canaux exposés à la surface de cette population cellulaire pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques afin de lutter contre la récurrence de certains cancers.

Les projets de recherche de l'équipe 4CS sont financés par la Ligue Contre le Cancer, l'ARC, la Société Française de Rhumatologie, la Région Nouvelle-Aquitaine, et l'Union Européenne (projet Calscreen). Ces projets ont contribué à la construction du GDR CNRS Micronit (www.micronit.fr) et du réseau canaux ioniques, IC-CGO (www.ic-cgo.fr).

Bruno CONSTANTIN < ERL 4CS – STIM
bruno.constantin@univ-poitiers.fr
<http://stim.labo.univ-poitiers.fr/>

* sodium Na^+ , potassium K^+ , calcium Ca^{2+} , ou l'ion chlorure Cl^- .