

Communication

Rôle des matrikines dans la progression du mélanome

W. Hornebeck, F.X. Maquart

Résumé. Le caractère invasif d'un mélanome et la formation ultime de métastases nécessitent le franchissement par la cellule tumorale de barrières tissulaires successives (jonction dermo-épidermique, derme) constituées de divers éléments de la matrice extracellulaire (MEC). Les cellules du mélanome élaborent, en concertation avec les cellules du stroma, des systèmes protéolytiques afin de dégrader les constituants matriciels et faciliter ainsi leur progression. Toutefois, la protéolyse des membranes basales, des fibres du collagène ou d'élastine peut découvrir des sites cryptiques ou libérer des fragments matriciels qui possèdent des activités biologiques distinctes de la molécule dont ils sont issus. Ces fragments, désignés matrikines sont capables *ex vivo* ou *in vivo* de freiner ou d'activer la progression du mélanome. Les fragments correspondants aux domaines non collagéniques (NC) des collagènes des membranes basales sont de puissantes « matstatines » dont l'utilisation comme agents pharmacologiques dans le cancer, et notamment le mélanome, est envisagée.

Mots-clés : Mélanome, Matrice extracellulaire, Matrikine, Metalloprotéinase Matricielle.

Summary. Expression of melanoma invasiveness, ultimately leading to the formation of metastases, requires that cancer cells break through the successive skin barriers (dermo-epidermal junction, dermis) constituted of various extracellular matrix constituents. In order to facilitate their progression, melanoma cells express, in concert with stromal cells, a group of proteolytic systems which degrade this extracellular structures. However, proteolysis of basement membrane, collagen or elastic fibers can uncover cryptic sites or/and liberate matrix fragments whose properties appeared distinct from their intact macromolecule counterparts. Those fragments, called matrikines, are able to impede or to accelerate melanoma progression *ex vivo* and *in vivo*. Non-collagenous domains of basement membrane collagens, which behave like potent "matstatins", are seen as potential pharmacological agents in melanoma.

Key-words: Melanoma, Extracellular Matrix, Matrikine, Matrix Metalloproteinase.

Role of matrikins in melanoma progression. W. Hornebeck, F.X. Maquart. *Ann Pharm Fr* 2006, 64: 83-86.

La peau est un organe complexe constitué de l'épiderme et du derme séparés par une membrane basale. Les mélanocytes, cellules produisant le pigment de la peau, sont localisés au niveau de la jonction dermo-épidermique de façon régulière et forment avec les kératinocytes basaux une unité fonctionnelle [1]. Un mélanome cutané peut se développer *de novo* à partir de mélanocytes

normaux ou avoir pour origine certaines lésions précurseurs telles les nevi congénitaux ou dysplasiques [2]. Une des caractéristiques principales de ce type de cancer réside dans sa propension à former des métastases. De surcroît, son incidence augmente de façon extrêmement significative en Europe et aux États-Unis [3]. La formation de ces métastases nécessite, pour la cellule maligne, l'élaboration d'un programme invasif lui permettant de franchir les différentes barrières tissulaires de l'hôte. Toutefois, il est maintenant clairement établi que l'hôte n'est pas uniquement passif mais joue au contraire un rôle déterminant dans la croissance et le caractère invasif de tumeurs comme le mélanome [4-7]. Notamment, la conversation entre les cellules tumorales et kératinocytes et/ou fibroblastes, de même que les interactions entre mélanome

Umr 6198 Cnrs ; Ifr 53 Biomolécules Faculté de médecine, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51, rue Cognacq Jay, F 51095 Reims Cedex.

Présentation devant l'Académie nationale de pharmacie dans le cadre de la séance du 16 mars 2005 délocalisée à Reims.

Tirés à part : W. Hornebeck, à l'adresse ci-dessus.

E-mail : william hornebeck@univ-reims.fr

et matrice extracellulaire conditionnent le phénotype protéolytique du mélanome [4]. Depuis de nombreuses années, l'importance des métalloprotéinases matricielles dans la progression des tumeurs a été évoquée [8-10] et les propriétés des principaux membres de cette famille impliqués dans l'invasivité du mélanome sont répertoriées dans le *tableau I*. Ainsi, de prime abord, de nombreux laboratoires publics et privés ont logiquement développé des inhibiteurs de cette classe d'enzyme comme agents pharmacologiques dans le cancer. Les résultats des études cliniques entreprises dans de nombreux types de cancers ont été pour la plupart assez décevants [11]. Ce relatif échec peut être attribué, entre autres facteurs, à l'absence d'informations précises sur les substrats clivés respectivement par ces enzymes *in vivo* (dictant leur fonction biologique) mais également à leur administration tardive chez le patient (il est maintenant admis que ces enzymes interviennent dans les phases précoces de la progression tumorale). Un élément supplémentaire de complexité réside dans la formation d'une plasticité du micro-environnement matriciel généré par l'action de ces enzymes.

Matrikines : un nouveau concept dans la progression tumorale

Les constituants matriciels formant l'architecture des barrières conjonctives de la peau constituent

un environnement instructionnel pour les cellules. Les signaux transmis de façon bidirectionnelle (matrice → cellule ; cellule → matrice) modulent l'adhésion des cellules, ainsi que leur migration, leur prolifération, leur différenciation ou leur survie. Des modifications de ces structures engendrées par des forces mécaniques, des modifications de leur composition ou la protéolyse entraînent la révélation de sites cryptiques [12-14]. Ces sites initialement masqués dans l'assemblage sont susceptibles d'interagir avec les cellules tumorales et de modifier leur comportement. Aussi, les métalloprotéinases matricielles favorisent-elles la pénétration des cellules de mélanome mais également jouent-elles un rôle de décryptage et l'élément matriciel ainsi modifié possède des propriétés distinctes de la macromolécule originelle. La présence de tels sites cryptiques a été décrite dans de nombreuses macromolécules de la matrice extracellulaire et un constituant matriciel peut contenir des sites favorisant ou empêchant la progression tumorale.

À titre d'exemple, plusieurs séquences peptidiques distribuées dans la chaîne α1 du collagène de type IV induisent l'activation et la motilité de la cellule de mélanome alors que les domaines non collagéniques de la molécule sont de puissants inhibiteurs de la croissance de cette tumeur [15]. De tels sites cryptiques peuvent être libérés, sous forme de fragments matriciels, suite à une protéolyse non contrôlée au niveau péri-tumoral. Nous

Tableau I. — Propriétés des principales « decryptases » impliquées dans la progression du mélanome [7-10].
Main properties of decryptases implicated in the progression of melanoma [7-10].

Protéase (référence)	MMP	Localisation chromosomique	Substrats matriciels (principaux)	Autres substrats (principaux)
Collagénase-1 (3.4 24.7)	MMP-1	11 q 22-q 23	Collagènes : III > I > II, VII, X Entactine, Tenascine	Pro II ₁ -β ; IGFBP2,3 ProTNFα ; ProMMP-2 α ₁ Pi ; α ₂ M ; α ₁ Acht
Gélatinase A (3.4 24.24)	MMP-2	16 q 13	Gélatine ; élastine ; Collagènes I, IV, V, VII, X, XI Fibronectine, laminine-5 Vitronectine	ProTGFβ1 ; ProTNFα IGFBP 6, 5 ; Galectine-3 ProMMP-1,13 ; α ₁ Pi ; α ₂ M
Gélatinase B (3.4 24.35)	MMP-9	20 q 11.2 q 13.1	Gélatine ; élastine ; Collagènes I, IV, V, VII, X, XI Fibronectine, laminine Vitronectine	ProTGFβ1 ; Pro-Il8 Groα ; ProTNFα ; ProIl1B Galectine 3 ; Pro MMP-2,13
Membrane-type-1 Metalloprotéase (MT1MMP ; en attente)	MMP-14	14 q 11 q 12	Gélatine, Collagènes I, II, III Fibronectine, Vitronectine	ProMMP-2,13 ; CD44 α ₁ Pi ; α ₂ M ; ProTNF-α

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2478580>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2478580>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)