

## Les transitions épithélium-mésenchyme normales et cancéreuses

Brigitte Boyer  
Ana Maria Vallés  
Natacha Edme

Les transitions épithélium-mésenchyme permettent aux cellules épithéliales de se transdifférencier en cellules fibroblastiques, et de quitter leur tissu d'origine pour migrer à distance. Ce type de processus est à l'œuvre dans les métastases cancéreuses, indiquant combien il est important de comprendre son mode d'induction et de régulation. Parmi les agents biologiques caractérisés comme des inducteurs de transitions épithélium-mésenchyme, figurent un certain nombre de facteurs de croissance et de composants de la matrice extracellulaire. Ces substances, en se liant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire, engendrent une série de réactions cytosoliques dont les mieux caractérisées sont l'activation de la cascade Ras/MAPK et celle, concomitante, de tyrosine kinases cytoplasmiques. Ces activations aboutissent à des modifications dans l'expression de gènes particuliers ou, plus directement, à des changements dans l'organisation des jonctions intercellulaires et du cytosquelette. La mise en évidence des mécanismes de contrôle des transitions épithélium-mésenchyme normales et cancéreuses offre de nouvelles perspectives dans le traitement des cancers métastatiques d'origine épithéliale.

**L**es épithéliums représentent le type de tissu le plus abondant dans l'organisme et, de même, les carcinomes, issus de cellules épithéliales, sont parmi les tumeurs les plus souvent rencontrées. Les épithéliums non cancéreux sont caractérisés par la présence de jonctions intercellulaires qui assurent la cohésion de ces tissus. Ces jonctions permettent le développement orchestré et harmonieux des tissus épithéliaux pendant la vie embryonnaire et fœtale. Elles partici-

pent également au bon fonctionnement des épithéliums pendant la vie adulte. Il existe maintenant de solides arguments pour penser que les stades ultimes de la cancérisation épithéliale sont marqués par la perte des jonctions intercellulaires, associée à la perte de la morphologie épithéliale et à l'acquisition de propriétés de mobilité cellulaire. Ces changements rendent compte de l'agressivité accrue des tumeurs épithéliales au cours des derniers stades de leur évolution, puisqu'elles deviennent

### ADRESSES

B. Boyer, A.M. Vallés, N. Edme : Laboratoire oncogénèse et régulations cellulaires, Cnrs UMR 146, Institut Curie, Section de recherche, Bâtiment 110, Centre universitaire Paris-Sud, 91405 Orsay Cedex, France.

capables, en raison de la perte de la cohésion cellulaire, d'envahir les tissus adjacents ou de métastaser dans des organes à distance (figure 1). Or, de telles conversions phénotypiques se produisent durant la vie embryonnaire à des moments et à des endroits bien déterminés. Il s'agit des transitions épithélium-mésenchyme (TEM), qui font partie intégrante de certains processus morphogénétiques et organogénétiques. Ainsi, les mouvements de gastrulation dans de nombreuses espèces, la sortie des cellules de la crête neurale à partir du tube neural, la formation des valves cardiaques sont quelques exemples de processus embryonnaires faisant appel à des TEM [1-3]. Pour qu'il y ait TEM, la cellule doit subir un certain nombre de modifications coordonnées. Ainsi, les fibroblastes dérivant de cellules épithéliales par un processus de type TEM doivent avoir cessé de transcrire les gènes codant pour des molécules d'adhérence intercellulaire, et être passés d'un type de cytosquelette épithélial à un type fibroblastique. En outre, dans

certains cas, ils peuvent commencer à synthétiser des protéines de la matrice extracellulaire comme la fibronectine ou les collagènes. Ils peuvent également synthétiser des enzymes protéolytiques impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire. Ce dernier phénomène expliquerait comment, par le biais d'une digestion ménagée de la matrice extracellulaire permettant son remodelage, la TEM peut favoriser la mobilité cellulaire et l'invasion cancéreuse. Si toutes les sortes de TEM n'incluent pas l'ensemble des modifications décrites ici, elles ont cependant un dénominateur commun, que l'on appelle dispersion cellulaire. Celle-ci, définie comme la capacité d'une cellule épithéliale de se séparer de ses voisines pour migrer à distance, recouvre deux événements biologiques distincts, mais indissociables, et qui semblent se produire simultanément : il s'agit de la dissociation des cellules, résultant de la rupture des complexes jonctionnels intercellulaires, et de l'acquisition de la mobilité cellulaire, due à des rema-

niements du cytosquelette et à la formation de nouveaux types de contacts entre les cellules et la matrice extracellulaire. Bien que simultanés, ces deux événements biologiques sont indépendants [4].

La TEM revêtant une importance indéniable, tant pathologique que physiologique, il était logique que l'on s'intéresse à la compréhension des mécanismes d'induction et de régulation de ce processus. A cette fin, un certain nombre de modèles expérimentaux ont été mis au point. On peut ainsi citer l'exemple de la lignée cellulaire NBT-II, issue d'un carcinome vésical de rat. Cette lignée est capable de subir une TEM après stimulation par divers facteurs de croissance (EGF, *epidermal growth factor* ; TGF- $\alpha$ , *transforming growth factor  $\alpha$*  ; FGF-1, *fibroblast growth factor-1* ; HGF-SF, *hepatic growth factor-scatter factor*), ayant en commun leur liaison à des récepteurs cellulaires possédant une activité tyrosine kinase [5].

## Les facteurs inducteurs

Dans la majorité des modèles expérimentaux utilisés, la dispersion cellulaire apparaît comme un processus dont l'activation nécessite un stimulus externe. Il n'en va pas de même pour les carcinomes les plus malins qui, en l'absence de tout facteur externe, sont capables de maintenir un phénotype fibroblastique allant de pair avec une absence de jonctions cellulaires et une capacité de se mouvoir. Ce phénotype représente la copie fidèle de celui obtenu après TEM. Tout laisse à penser que si ces carcinomes, qui sont dits peu différenciés en raison de leur morphologie fibroblastique, sont capables de se maintenir en l'état, en l'absence de tout facteur inducteur, c'est que certains éléments de la voie de transduction intracellulaire conduisant à la TEM y sont activés de manière constitutive. Il s'agirait là d'un des effets de l'activation permanente d'oncogènes dans les cellules tumorales. En revanche, les cellules normales, qui ne présentent pas d'activation oncogénique, ne peuvent subir de TEM que sous l'action d'agents extérieurs. Ce sont des facteurs de croissance particuliers, ou des composants de la matrice extracellulaire, qui représentent les facteurs inducteurs.

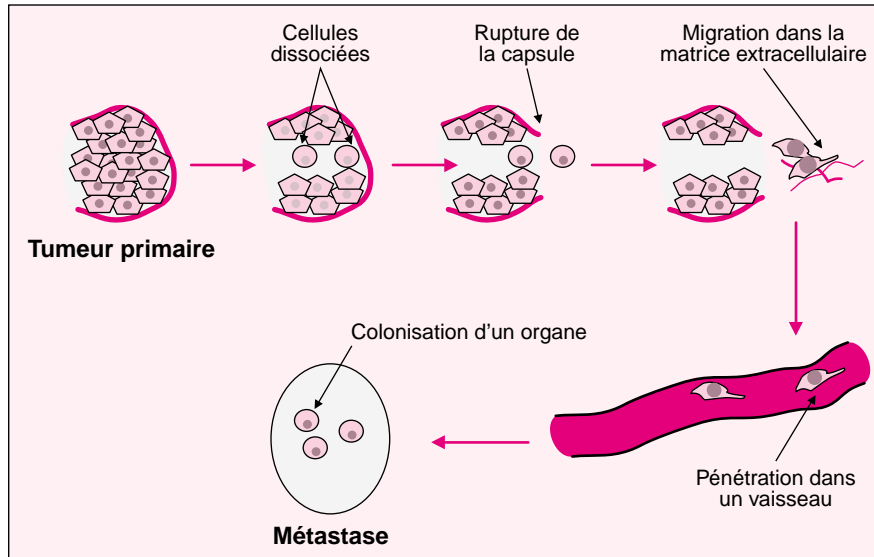


Figure 1. **La transition épithélium-mésenchyme (TEM) contribue à la métastase des carcinomes.** La tumeur primaire, encapsulée dans une membrane basale, donne naissance à des cellules qui se dissocient du reste de la masse tumorale. La rupture de la membrane basale, due à la sécrétion d'enzymes protéolytiques par les cellules cancéreuses, permet aux cellules dissociées de s'échapper pour ensuite migrer dans le tissu conjonctif entourant la tumeur. Les cellules tumorales peuvent ensuite perforer la paroi d'un vaisseau sanguin ou lymphatique et être transportées à distance de la tumeur initiale. Après avoir de nouveau perforé la paroi du vaisseau, ces cellules pourront s'implanter dans le tissu conjonctif de l'organe où elles sont parvenues. Elles y proliféreront pour donner naissance à des foyers métastatiques.

Il n'est pas surprenant que des mitogènes soient également des facteurs inducteurs de TEM. En effet, ces facteurs sont multifonctionnels, et induisent une vaste gamme de réponses cellulaires, allant de la prolifération à la survie, en passant par des processus de différenciation ou de mobilité cellulaire. Exception faite du TGF- $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ), impliqué dans des TEM embryonnaires [6], ainsi que dans la migration de cellules normales [7] et cancéreuses [8], et du signal Wnt/ $\beta$ -caténine [9], la totalité des facteurs de croissance capables d'induire une dispersion cellulaire sont des polypeptides se liant à des récepteurs cellulaires dotés d'une activité tyrosine kinase intrinsèque. Ainsi, le FGF-1 peut-il induire la dispersion de cellules issues d'un carcinome vésical de rat [5] mais également la migration épithéliale au cours du développement embryonnaire [10, 11]. De la même façon, l'EGF et le TGF- $\alpha$ , deux facteurs se liant au même type de récepteur, l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*), peuvent induire une TEM dans de nombreux types cellulaires. Le prototype du facteur induisant une dispersion cellulaire est l'HGF-SF, dont le récepteur membranaire est le proto-oncogène c-Met. L'HGF-SF possède, en dehors de son activité sur la dispersion cellulaire, le pouvoir d'induire la tubulogénèse de structures épithéliales. A ce propos, il est frappant de constater que tous les facteurs inducteurs de TEM possèdent également d'autres activités cellulaires (stimulation de la mitogenèse, inhibition de l'apoptose, induction de la différenciation). Plusieurs résultats expérimentaux ont montré que le choix de la réponse à un facteur donné dépend directement du type de cellule stimulée et de l'état dans lequel se trouve la cellule.

### Les signaux cellulaires spécifiques de la TEM

#### Stimulation par les facteurs de croissance

La protéine sécrétée Wnt n'est pas à proprement parler un facteur de croissance, mais correspond plutôt à un morphogène capable de spécifier des devenir cellulaires variés en fonction de sa concentration locale. De

plus, abstraction faite des données selon lesquelles la nucléarisation de la  $\beta$ -caténine, qui représente une étape essentielle du signal Wnt, pourrait déclencher une TEM [9], il semble que les nombreuses activités de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine concernent surtout le contrôle de la polarité tissulaire et le développement des axes embryonnaires, ou l'apparition de tumeurs primaires. Pour ces raisons, la voie de signalisation de Wnt ne sera pas abordée ici. Les lecteurs peuvent, s'ils le désirent, se référer à d'excellentes revues (en particulier [12]) (*m/s 1998, n° 8-9, p. 994*).

Une autre classe de morphogènes potentiellement capables de produire une TEM est représentée par la famille des TGF- $\beta$ /BMP/activine. Bien que le TGF- $\beta$  soit surtout connu comme un puissant inhibiteur de la prolifération cellulaire, il semble également capable d'induire des TEM embryonnaires et tumorales [6-8]. Le TGF- $\beta$ , et les facteurs qui lui sont apparentés (*bone morphogenetic protein* ou BMP, activine), sont produits en tant que précurseurs dimériques dont la partie carboxy-terminale représente, après protéolyse, la forme active du facteur. Celui-ci peut se lier à deux types de récepteurs (types I et II). Les récepteurs de type II sont constitutivement actifs et peuvent stimuler, après liaison du facteur, les récepteurs de type I par phosphorylation de leur domaine juxta-membranaire. Les récepteurs de type I sont alors capables d'activer des substrats cellulaires, dont les plus importants correspondent aux protéines Smad. Celles-ci se subdivisent en trois sous-classes : les R-Smad (contrôlées par les récepteurs), les Co-Smad (Smad partenaires) et les I-Smad (Smad inhibiteurs). Les R-Smad sont ancrées dans la membrane plasmique et peuvent donc être phosphorylées sur place par les récepteurs de type I. Les R-Smad forment alors des complexes avec les Co-Smad, et l'ensemble migre à l'intérieur du noyau où le complexe contrôle la transcription de gènes spécifiques [13]. On ne sait cependant rien de la façon dont les gènes contrôlés par le TGF- $\beta$  sont susceptibles d'intervenir dans les TEM.

L'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase engendre une cascade de réactions cellulaires, dont la

première est l'autophosphorylation du récepteur sur des tyrosines particulières. Le type de réponse cellulaire déclenchée par l'activation du récepteur peut dépendre directement de la position de ces tyrosines dans la séquence peptidique. Ainsi, seule l'une des cinq tyrosines en position carboxy-terminale de neu/erbB-2 peut, après phosphorylation, transmettre le signal mitogénique [14]. Cependant, l'approche expérimentale visant à attribuer une fonction particulière à des domaines du récepteur s'est souvent révélée décevante : ainsi, le récepteur c-Met possède une séquence carboxy-terminale riche en tyrosines capable de capturer des effecteurs cytoplasmiques. Jusqu'à présent, il a été impossible de déterminer sans ambiguïté laquelle de ces tyrosines est impliquée dans la tubulogénèse ou dans la TEM. Pour surmonter cette difficulté, une tactique largement utilisée consiste à surexprimer *in vitro* des formes sauvages ou mutées (à effet dominant négatif ou inversement, une forme activée de type oncogénique) de protéines connues comme effecteurs possibles des récepteurs activés. L'analyse phénotypique des cellules ainsi modifiées permet d'obtenir une bonne indication du rôle biologique de l'effecteur. Cette stratégie a permis de mettre en évidence le rôle de molécules de transduction particulières dans la genèse de la TEM.

#### • Implication du proto-oncogène Src

Src appartient à une famille de tyrosine kinases cytoplasmiques. Ces enzymes ont un rôle indéniable dans les changements de morphologie cellulaire, mais également dans la mitogenèse induite par certains facteurs de croissance. En outre, elles sont directement impliquées dans la vague de phosphorylations qui suit l'activation des intégrines par leur ligand spécifique, lors du processus d'attachement et d'étalement des cellules sur la matrice extracellulaire. La famille Src se compose de neuf membres, comportant tous un domaine SH2 d'interaction avec des tyrosines phosphorylées, et un domaine SH3 d'interaction avec des régions peptidiques riches en proline. Au sein de cette famille, Src, Fyn et Yes sont les trois enzymes exprimées de façon ubiquitaire, alors que

les autres membres de la famille ont un profil d'expression tissulaire plus limité. Les membres de la famille Src pourraient tous avoir des fonctions identiques, comme l'ont prouvé les expériences d'inactivation génique de différents éléments de cette famille [15]. Le rôle de Src dans les processus de dispersion cellulaire a été démontré par le fait qu'une forme constitutivement active de Src est capable, à elle seule, de provoquer une TEM, alors qu'inversement, une forme dominante négative bloque la TEM normalement induite par l'EGF [5]. Ce rôle de Src dans le déclenchement des TEM est partagé par l'ensemble des membres de la famille, ce qui donne à penser que les domaines SH2 et SH3 de ces différentes enzymes se lient à des protéines cibles identiques. Le mécanisme d'action de Src dans la TEM demeure néanmoins obscur. Trois hypothèses peuvent être avancées: selon la première, Src phosphorylerait des composants du cytosquelette et des jonctions intercellulaires, altérant ainsi l'architecture cellulaire et la cohésion tissulaire (figure 2). Selon la deuxième hypothèse, Src constituerait la première étape d'un signal intracellulaire spécifique qui aboutirait à l'activation de gènes particuliers. Enfin, la troisième hypothèse repose sur le fait que Src peut interférer avec d'autres signaux de transduction: en particulier, Src peut se lier à Shc, l'un des éléments de la cascade de signalisation de Ras, ce qui conduit à l'activation de cette voie de transduction [16].

#### • La signalisation Ras

Le proto-oncogène Ras fait partie intégrante d'une voie de signalisation induite par l'activation des récepteurs des facteurs de croissance. Cette voie comporte de multiples ramifications, dont l'existence est due au fait que Ras peut activer plusieurs effecteurs. L'une des branches les mieux connues de la voie de signalisation de Ras est celle où l'effecteur est constitué de la sérine/thréonine kinase Raf, qui permet une série de phosphorylations s'achevant avec celle de la MAPK (*mitogen-activated protein kinase*). L'activation de la MAPK permet sa pénétration dans le noyau, ainsi que la phosphorylation et l'activation de

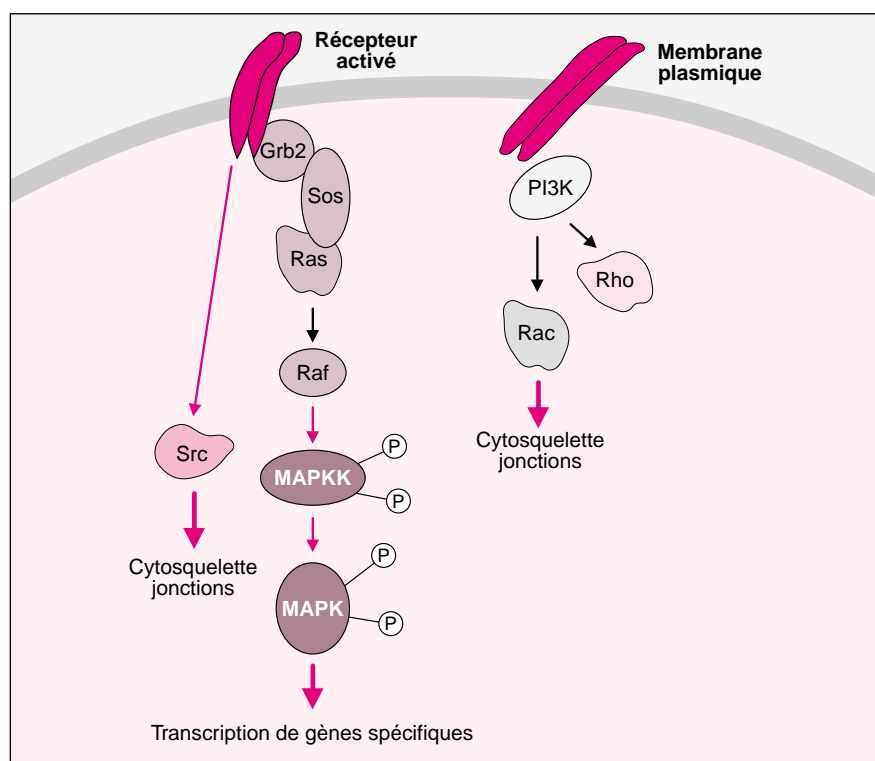


Figure 2. **Signaux de transduction engendrés au cours de la TEM induite par un facteur de croissance.** Les récepteurs, activés par liaison du facteur de croissance, se dimérisent et s'autophosphorylent. L'autophosphorylation crée des sites de liaison pour des seconds messagers, qui activent différentes voies de signalisation: la voie Ras/ Raf/MAPK qui aboutit à la stimulation de la transcription de gènes particuliers; la voie de la PI3K qui a pour cibles les petites protéines G Rac et Rho intervenant dans l'organisation du cytosquelette et des jonctions intercellulaires; enfin l'activation des tyrosine kinases de la famille Src, capables de phosphoryler certains éléments du cytosquelette et des jonctions entre les cellules.

facteurs de transcription particuliers (le complexe Jun/Fos), ayant pour conséquence directe l'activation de la transcription de gènes spécifiques (figure 2). La voie Ras/Raf/MAPK est impliquée dans un large éventail de processus biologiques (prolifération cellulaire, adhérence des cellules sur la matrice extracellulaire, sécrétion, différenciation neuronale, activation lymphocytaire...) et, en particulier, dans la dispersion cellulaire. En effet, des mutants de Ras spontanément activés, ainsi que plusieurs protéines en aval de ce dernier, sont capables de déclencher une TEM. Inversement, cette dernière peut être bloquée par des inhibiteurs spécifiques [17, 18]. D'autres effecteurs de Ras, tels que la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) semblent être également impliqués dans la TEM. Cette enzyme joue un rôle important dans

les migrations cellulaires, qui a pu être démontré grâce à l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques [18, 19]. L'importance de la PI3K est sans doute liée à sa capacité d'activer les petites protéines G, Rac et Rho, qui participent de façon active à la mobilité cellulaire [20, 21]. Rac et Rho induisent la phosphorylation de la chaîne légère de myosine, et il est probable que ces deux protéines sont impliquées dans les TEM par l'intermédiaire de ce mécanisme.

#### Stimulation par la matrice extracellulaire

Les éléments matriciels susceptibles de déclencher une TEM varient en fonction du type de cellule. Cependant, tous les composés pouvant provoquer une TEM se lient à des récepteurs membranaires dimériques,

appelés intégrines. A la suite de cette liaison, les intégrines s'agrègent et sont activées, induisant alors une cascade de réactions cellulaires, dont la plupart correspondent à des phosphorylations. Plusieurs voies de signalisation sont mises en jeu (figure 3): la voie FAK/Src débute avec l'activation des tyrosine kinases cytoplasmiques FAK (*focal adhesion kinase*) et Src, et se poursuit par la phosphorylation de la paxilline, une protéine adaptatrice, qui lui permet de se lier à la protéine adaptatrice Crk [22]. L'une des conséquences connues de cette cascade de réactions est l'activation de la petite protéine G Rac, qui joue un rôle essentiel dans les remodelages du cytosquelette et la migration cellulaire. L'autre voie de signalisation est celle de Ras/MAPK, dont nous avons déjà signalé l'importance [23]. Si l'on compare les voies de signalisation activées par les facteurs de croissance (figure 2) avec celles induites par la matrice extracellulaire (figure 3), il apparaît clairement qu'il existe des éléments propres à chacune de ces voies, mais que celles-ci possèdent également des éléments communs. L'existence de points de convergence entre les voies de signalisation dépendantes des facteurs de croissance et celles induites par la matrice extracellulaire permet de mieux comprendre comment les deux types d'inducteurs peuvent donner naissance au même type de réponse biologique. Ces points communs permettent également d'expliquer la coordination nécessaire entre les deux types de stimulus: ainsi, une TEM n'est induite par un facteur de croissance que si les cellules sont en contact avec un substrat matriciel adéquat.

### Le contrôle génétique des TEM

Les principales voies de transduction aboutissent dans le noyau à des modifications de l'activité transcriptionnelle. Le processus de TEM exige l'expression coordonnée de nombreux gènes, et il est donc important d'identifier à la fois les facteurs de transcription contrôlés par les voies de signalisation impliquées dans la TEM, et les gènes sur lesquels ces facteurs exercent leurs effets. Certains facteurs de transcription revêtent

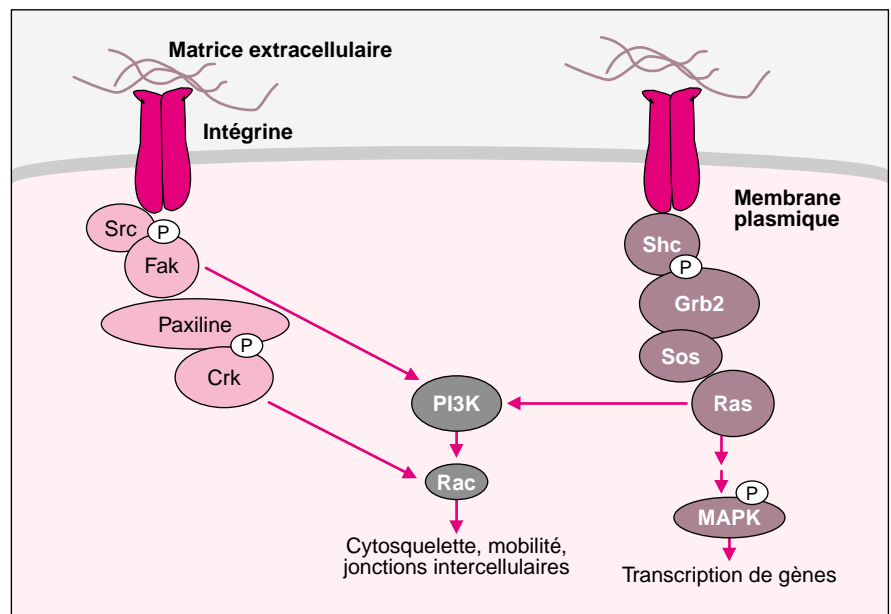


Figure 3. **Signaux de transduction engendrés par la liaison des intégrines à leur substrat matriciel spécifique.** L'activation des intégrines, secondaire à la liaison de composés de la matrice extracellulaire, conduit à une activation des tyrosine kinases FAK et Src et à une phosphorylation de la paxilline. Cette dernière peut alors se lier à la protéine Crk. L'activation de FAK et la formation du complexe paxilline-Crk entraînent l'activation de la petite protéine G Rac. Parallèlement à cette voie, les intégrines activées sont capables de se lier à la protéine adaptatrice Shc qui, phosphorylée, recrute le complexe Grb2-SOS à la membrane plasmique. L'augmentation de l'activité GTPasique de la petite protéine G Ras par SOS permet le démarrage de la cascade de phosphorylations se terminant par celle de la MAPK.

une importance capitale dans le déclenchement des TEM. Ainsi l'activateur transcriptionnel Fos, ou la famille de facteurs de transcription Snail, sont capables, à eux seuls, d'induire une TEM [24, 25]. Il est intéressant de noter que Slug, un facteur de transcription de la famille Snail, induit seulement la dissociation des cellules mais pas leur mobilité et ne provoque donc qu'une TEM incomplète [26]. La famille Ets jouerait également un rôle non négligeable dans le déclenchement des TEM. En effet, l'expression de ces facteurs de transcription est fortement augmentée au cours des TEM [27]. Ets induit la transcription du gène codant pour l'activateur du plasminogène de type urokinase, qui facilite les migrations cellulaires grâce à sa capacité de dégrader la matrice extracellulaire, et c'est probablement par ce biais qu'Ets participe aux TEM.

### Les cibles structurales des signaux de TEM

Comme nous l'avons déjà mentionné, les inducteurs de dispersion épithéliale provoquent une cascade de signaux intracellulaires dont l'objectif est d'entraîner, éventuellement par l'intermédiaire d'une transcription spécifique, des modifications cellulaires propices à un processus de dispersion épithéliale. Quelles sont donc les modifications structurales nécessaires au déclenchement d'une TEM? Schématiquement, ces modifications peuvent être classées en deux catégories. Certaines modifications sont à l'origine de la dissociation cellulaire, alors que d'autres permettent la mobilité cellulaire.

#### Dissociation cellulaire

Les cellules épithéliales sont associées par différentes sortes de jonc-

tions intercellulaires (jonctions serrées, communicantes, adhérentes, et desmosomes), et chacune de ces jonctions peut théoriquement être sujette à une modulation entraînant la perte de la cohérence tissulaire. En réalité, seule la perte des jonctions adhérentes, ou des desmosomes, permet la dissociation cellulaire. La perte d'expression de la E-cadhérine, composant transmembranaire des jonctions adhérentes, se produit dans un certain nombre de cas de TEM bien caractérisés. Ainsi, au cours de la gastrulation de l'embryon chez la souris, les cellules mésodermiques dérivant de précurseurs épithéliaux E-cadhérine-positifs cessent d'exprimer cette protéine, ce qui leur permet de migrer ensuite dans l'embryon [28]. La disparition de l'expression de la E-cadhérine a également été observée dans un certain nombre de cancers évolués et semble être responsable, au moins en partie, de la malignité de ces tumeurs [29]. Cette perte d'expression de la E-cadhérine est généralement due à des mutations géniques, ou à une répression de l'expression au niveau transcriptionnel. Cependant, dans un certain nombre de TEM se produisant dans des cellules normales ou cancéreuses, la E-cadhérine demeure exprimée à un niveau normal. La perte d'adhérence intercellulaire serait alors due à sa phosphorylation ou à celle de ses partenaires cytoplasmiques, les caténines. Il est également possible que des protéines appartenant à d'autres jonctions soient sujettes à une modulation. C'est le cas au cours d'une TEM expérimentale, dans laquelle l'expression des protéines transmembranaires des desmosomes est inhibée, alors que le taux de E-cadhérine demeure inchangé.

### Mobilité cellulaire

La dissociation des cellules les unes des autres, bien que nécessaire, n'est pas suffisante pour que celles-ci se mettent à bouger. Pour qu'il y ait mouvement, des modifications dans les interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire, sur laquelle reposent ces dernières, sont de surcroît nécessaires. Les interactions entre cellules et matrice sont essen-

tiellement dues à la présence des intégrines, qui constituent les récepteurs cellulaires spécifiques des divers composants de la matrice extracellulaire. C'est par leur capacité de se lier à des intégrines particulières et à les activer, que certains substrats matriciels sont favorables à la migration cellulaire. Ainsi, la dispersion cellulaire induite par le collagène est dépendante de l'activation de l'intégrine  $\alpha 2\beta 1$ , à l'exclusion de toute autre. L'activation des intégrines est suivie par une cascade de signaux intracellulaires dont la nature dépend de la protéine activée, ainsi que de la réponse biologique engendrée. C'est ainsi que l'activation de l'intégrine  $\alpha 2\beta 1$  par le collagène entraîne la phosphorylation, sur des tyrosines particulières, de la paxilline, une protéine cytoplasmique associée au cytosquelette d'actine, et servant de point d'ancrage à d'autres molécules de signalisation [30]. La phosphorylation de la paxilline apparaît comme une étape indispensable pour la mobilité cellulaire sur collagène, les résidus phosphorylés étant alors capables d'interagir avec une autre protéine cellulaire, appelée Crk. Les mécanismes par lesquels l'interaction de la paxilline avec Crk engendre d'autres signaux susceptibles d'être convertis en réponse de mobilité restent néanmoins mal connus.

### Conclusions

Cette revue, non exhaustive, rend compte de l'étonnant foisonnement de molécules dont l'activation est nécessaire pour que des événements de type TEM aient lieu. A la lumière de cette constatation, certaines hypothèses peuvent être proposées. Il semblerait que dans les cellules normales, l'activation d'un seul type de second messenger ne soit pas suffisante pour induire une dispersion cellulaire. La réponse biologique pourrait n'avoir lieu qu'à la suite de la sommation de nombreux signaux. Cela expliquerait pourquoi la TEM normale ne se produit que rarement, à des temps et en des lieux très précis. En revanche, l'activation oncogénique de molécules de transduction est l'une des caractéristiques des cellules cancéreuses. Dans ces cellules, certains signaux sont activés de façon

permanente, à des niveaux beaucoup plus élevés que lors de la stimulation de cellules normales. Dans ce cas, l'intensité de l'activation équivaut à celle produite par une sommation de signaux dans les cellules normales, et la cellule cancéreuse serait donc capable de subir une TEM sans avoir à être stimulée par un facteur externe. Ainsi, les modèles expérimentaux dans lesquels il est possible d'induire une TEM par la surexpression de formes actives de certaines molécules de signalisation, sans autre stimulus, reproduisent sous d'autres formes le processus de dissémination tumorale ■

### Remerciements

Les travaux du groupe « Plasticité épithéliale » de l'UMR 146 bénéficient du soutien financier du Cnrs, de l'Institut Curie, de l'ARC, de la Ligue Française contre le Cancer (comité des Hauts-de-Seine) et d'un contrat de collaboration avec la société Astra-Zeneca.

### RÉFÉRENCES

1. Duband JL, Monier F, Delannet M, Newgreen D. Epithelium-mesenchyme transition during neural crest development. *Acta Anat* 1995; 154: 63-78.
2. Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat* 1995; 154: 8-20.
3. Viebahn C. Epithelio-mesenchymal transformation during formation of the mesoderm in the mammalian embryo. *Acta Anat* 1995; 154: 79-97.
4. Tsukamoto T, Nigam SK. Cell-cell dissociation upon epithelial cell scattering requires a step mediated by the proteasome. *J Biol Chem* 1999; 274: 24579-84.
5. Boyer B, Roche S, Denoyelle M, Thiery JP. Src and Ras are involved in separate pathways in epithelial cell scattering. *EMBO J* 1997; 196: 5904-13.
6. Runyan RB, Potts JD, Sharma RV, Loeber CP, Chiang JJ, Bhalla RC. Signal transduction of a tissue interaction during embryonic heart development. *Cell Reg* 1990; 1: 301-13.
7. Miettinen PJ, Ebner R, Lopez AR, Derynck R. TGF- $\beta$  induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors. *J Cell Biol* 1994; 127: 2021-36.

## RÉFÉRENCES

8. Shibamoto S, Hayakawa M, Hori T, *et al.* Hepatocyte growth factor and transforming growth factor- $\beta$  stimulate both cell growth and migration of human gastric adenocarcinoma cells. *Cell Struct Funct* 1992; 17: 185-90.
9. Eger A, Stockinger A, Schaffhauser B, Beug H, Foisner R. Epithelial mesenchymal transition by c-fos estrogen receptor activation involves nuclear translocation of  $\beta$ -catenin and upregulation of  $\beta$ -catenin/lymphoid enhancer binding factor-1 transcriptional activity. *J Cell Biol* 2000; 148: 173-87.
10. Beiman M, Shilo BZ, Volk T. Heartless, a Drosophila FGF receptor homolog, is essential for cell migration and establishment of several mesodermal lineages. *Genes Dev* 1996; 10: 2993-3002.
11. Sutherland D, Samakovlis C, Krasnow MA. Branchless encodes a Drosophila FGF homolog that controls tracheal cell migration and the pattern of branching. *Cell* 1996; 87: 1091-101.
12. Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev* 2000; 14: 1837-51.
13. Miyazono K. positive and negative regulation of TGF- $\beta$  signaling. *J Cell Sci* 2000; 113: 1101-9.
14. Ben-Levy R, Paterson HF, Marshall CJ, Yarden Y. A single autophosphorylation site confers oncogenicity to the Neu/ErbB-2 receptor and enables coupling to the MAP kinase pathway. *EMBO J* 1994; 13: 3302-11.
15. Thomas SM, Soriano P, Imamoto A. Specific and redundant roles of Src and Fyn in organizing the cytoskeleton. *Nature* 1995; 376: 267-71.
16. McGlade J, Cheng A, Pelicci G, Pelicci PG, Pawson T. Shc proteins are phosphorylated and regulated by the v-Src and v-Fps protein-tyrosine kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8869-73.
17. Herrera R. Modulation of hepatocyte growth factor-induced scattering of HT29 colon carcinoma cells. *J Cell Sci* 1998; 111: 1039-49.
18. Potempa S, Ridley AJ. Activation of both MAPK and phosphatidylinositol 3-kinase by Ras is required for hepatocyte growth factor/scatter factor-induced adherens junction disassembly. *Mol Biol Cell* 1998; 9: 2185-95.
19. Reiske HR, Kao SC, Cary LA, Guan JL, Lai JF, Chen HC. Requirement of phosphatidylinositol 3-kinase in focal adhesion kinase-promoted cell migration. *J Biol Chem* 1999; 274: 12361-6.
20. Genda T, Sakamoto M, Ichida T, *et al.* Cell motility mediated by Rho and Rho-associated protein kinase plays a critical role in intrahepatic metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1999; 30: 1027-36.
21. Keely P, Parise L, Juliano R. Integrins and GTPases in tumour growth, motility and invasion. *Trends Cell Biol* 1998; 8: 100-6.
22. Turner CE. Paxillin and focal adhesion signalling. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 231-6.
23. Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999; 13: 1028-32.
24. Cano A, Perez-Moreno MA, Rodrigo I, *et al.* The transcription factor Snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 76-83.
25. Eger A, Stockinger A, Schaffhauser B, Beug H, Foisner R. Epithelial mesenchymal transition by c-Fos estrogen receptor activation involves nuclear translocation of  $\beta$ -catenin and upregulation of  $\beta$ -catenin/lymphoid enhancer binding factor-1 transcriptional activity. *J Cell Biol* 2000; 148: 173-88.
26. Savagner P, Yamada KM, Thiery JP. The zinc finger protein Slug causes desmosome dissociation, an initial and necessary step in growth factor-induced epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol* 1997; 137: 1403-19.
27. Fafeur V, Tulasne D, Queva C, *et al.* The Ets1 transcription factor is expressed during epithelial-mesenchymal transitions in the chick embryo and is activated in scatter factor-stimulated MDCK epithelial cells. *Cell Growth Differ* 1997; 8: 655-65.
28. Burdsal CA, Damsky CH, Pedersen RA. The role of E-cadherin and integrins in mesoderm differentiation and migration at the mammalian primitive streak. *Development* 1993; 118: 829-44.
29. Takeichi M. Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 806-11.
30. Petit V, Boyer B, Lentz D, Turner C, Thiery JP, Vallés A. Phosphorylation of tyrosine residues 31 and 118 on paxillin regulates cell migration through an association with CRK in NBT-II cells. *J Cell Biol* 2000; 148: 957-70.

## Summary

### Normal and tumoral epithelium-mesenchyme transitions

The aim of this review is to discuss the factors that bring about and regulate the transdifferentiation process, known as epithelium-mesenchyme transition (EMT), that transforms cells of epithelial origin into fibroblasts, allowing cells to dissociate from the epithelial structures from which they originate and to migrate away. EMT might therefore contribute to the early steps of invasion and metastasis of carcinoma cells. It is therefore essential to elucidate the mechanisms of induction and regulation of EMT. The biological agents that induce epithelial cell scattering belong either to the class of extracellular matrix components, or to the family of growth factors. After binding to their cognate receptors on the cell surface, these molecules generate a series of cytosolic reactions among which are the activation of the Ras/MAPK cascade and the activation of cytoplasmic tyrosine kinases. These reactions produce structural modifications of cell-cell adhesive contacts and of the cytoskeleton. They also lead to modifications in the cell transcriptional activity. The understanding of the mechanisms regulating EMT offers new therapeutic perspectives in the treatment of metastatic cancers of epithelial origin.

## TIRÉS À PART

B. Boyer.