

➤ puisse être mécanosensible et ainsi dépendre de l'état d'élaboration de la morphologie de l'embryon. L'embryogenèse serait alors le fruit de cette interaction permanente entre l'expression des gènes du développement et le développement de la forme physique. C'est bien le cas, nous l'avons montré, et le capteur mécanique, le messenger entre la mécanique et la génétique n'est autre que la bêta-caténine. Elle fonctionne ici de la même façon: phospho-

tique, par exemple en perturbant le réseau de collagène qui la constitue.

Toutefois, quand la tumeur est vraiment installée, un tel traitement accélère paradoxalement l'invasivité et la progression tumorale. On ne comprend pas bien pourquoi. Peut-être qu'en relâchant la matrice extracellulaire, les «médicaments» ont pour effet de libérer les cellules tumorales de leur carcan: elles peuvent aller faire des métastases.

« On freine l'invasivité de la tumeur en diminuant la rigidité de la matrice de collagène qui l'entoure »

rylée en réponse aux sollicitations mécaniques, elle est libérée des jonctions et rejoint le noyau où, dans le cas de l'embryogenèse, elle régule l'expression de certains gènes du développement embryonnaire.

Par exemple, le gène *twist* est mécanosensible sous contrôle de la bêta-caténine dans le développement embryonnaire et est aussi un gène impliqué dans l'invasivité tumorale. Plus important, la présence de bêta-caténine dans le noyau est un signe de développement tumoral dans un très grand nombre de tumeurs solides (de la prostate, du côlon, du sein...). C'est un élément diagnostique important de tumorigenèse.

Pour résumer, les contraintes mécaniques pathologiques dans le tissu adulte réactivent accidentellement des programmes embryogéniques *via* la bêta-caténine et induisent une croissance et une invasivité cellulaires qui n'ont normalement plus lieu d'être à l'âge adulte. La perte d'adhésion cellulaire et l'invasivité qui en découlent sont de fait utiles durant l'embryogenèse, mais ces phénomènes sont dangereux à l'âge adulte.

À partir de ces liens mis au jour, peut-on imaginer des pistes thérapeutiques ?

Emmanuel Farge : Oui, au stade pré-clinique sur des souris, on parvient à freiner l'invasivité tumorale en diminuant la rigidité de la matrice extracellulaire fibro-

Cette voie reste néanmoins très intéressante, et l'on doit continuer d'expérimenter pour comprendre les effets secondaires auxquels on ne pense pas *a priori*. Dans un système aussi complexe qu'une tumeur, perturber la structure physique n'est pas anodin.

D'autres expérimentations explorent, de façon plus classique, le blocage par voie pharmacologique des voies mécanosensibles tumorigènes. Nous travaillons sur ce sujet, et j'espère un jour avoir de bonnes nouvelles à annoncer.

Puisque cette voie de la bêta-caténine n'a plus de rôle physiologique chez l'adulte, peut-on imaginer, en théorie, des effets secondaires minimes ?

Emmanuel Farge : Cette voie joue très probablement un rôle physiologique dans certains organes. En ciblant bien la tumeur, on peut espérer une bonne spécificité et peu d'effets secondaires, mais c'est un peu tôt pour le dire.

Notre objectif n'est pas uniquement d'avoir une meilleure connaissance du processus, nous voulons aussi contribuer à la lutte contre la maladie. Cependant, ces mécanismes de mécanosensibilité n'ont jamais vraiment été pris en compte, à la fois pour des raisons pratiques (la manipulation mécanique des tissus *in vivo* est très difficile), mais aussi historiques,

les approches mécanique et génétique commençant juste à s'associer.

En conséquence, il est encore difficile d'évaluer l'impact de ces mécanismes dans le processus de développement tumoral. Mais si la bêta-caténine est vraiment centrale dans beaucoup de types de cancer, nous aurions alors l'espoir d'être utiles dans la lutte contre cette maladie de façon assez large.

Peut-on dire quelques mots sur le rôle de la chromatine et des microARN, que vous décrivez dans un article récent ?

Emmanuel Farge : Nous avons jusqu'ici décrit ce qui se passe dans les jonctions pour ce qui est du rôle de la fibrose dans l'induction tumorale dans les stades tardifs et celui de la pression de croissance tumorale dans les stades précoces. Mais il y a un lien mécanique direct entre les jonctions et la chromatine, c'est-à-dire l'ensemble de l'ADN dans le noyau.

Pour comprendre, on doit voir la cellule comme un système intégré, mécaniquement couplé à toutes les échelles. Le cytosquelette est associé *via* la bêta-caténine aux jonctions, celles-ci reliant ensemble les cellules. À l'intérieur, le cytosquelette est par ailleurs lié à la membrane du noyau par d'autres types de jonctions elles-mêmes connectées à la chromatine. Au final, des contraintes mécaniques appliquées aux cellules se répercutent jusqu'à la chromatine.

On peut donc imaginer que des sites d'interaction de facteurs de transcription avec certains gènes, d'ordinaire cachés, se découvrent lorsque la cellule est soumise à des contraintes. Tout est couplé ! Aujourd'hui, beaucoup de recherches sont menées dans ce domaine. Et l'on découvre des mécanismes de contrôle de l'expression des gènes fondés sur l'interaction du cytosquelette et du noyau, qui font par exemple intervenir la lamine, une protéine qui tapisse l'intérieur de la membrane des noyaux.

Quant aux microARN, ils ajoutent une couche supplémentaire de régulation dans l'expression génique et protéique. De fait, ces molécules jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la synthèse des protéines et de l'expression des gènes. Or un certain nombre d'entre eux seraient produits en réponse à des sollicitations mécaniques. C'est tout un champ d'investigations qui s'ouvre encore, révélant la très grande complexité du problème.