

Dans ce même article, vous évoquez la pression interstitielle et celle du sang, qu'en est-il ?

Emmanuel Farge : Effectivement, à des stades de développement tumoral avancés, les tumeurs sont caractérisées par une pression interne importante, de 5 à 10 fois celle qui règne dans les tissus. Cette surpression résulte de l'hyperprolifération des cellules dans un contexte fibrotique assez rigide : les cellules se multiplient dans un espace contraint. La conséquence est la fermeture partielle des vaisseaux sanguins.

Plusieurs phénomènes s'ensuivent. D'abord, la tumeur est moins bien alimentée en oxygène, cette hypoxie activant des voies de transduction tumorigènes qui se traduisent par un ralentissement du flux sanguin. Or des expériences de microfluidique ont montré qu'une tumeur soumise à des flux hydrodynamiques sanguins réduits active des programmes tumorigènes, en l'occurrence la création de nouveaux vaisseaux sanguins. La tumeur s'en trouve hypervascularisée et mieux nourrie qu'au départ. La boucle est bouclée.

Par ailleurs, les cellules baignent dans un liquide dit interstitiel. Au centre de la tumeur, la pression de ce liquide augmente à mesure de la prolifération cellulaire. Les flux hydrodynamiques qui en résultent ont pour effet de déclencher, grâce à un signal mécanique, diverses réactions en particulier de la part des fibroblastes. Dans ces cellules qui produisent la matrice extracellulaire, la voie dite du TGF bêta est activée. La conséquence ? Les fibroblastes migrent et participent au remodelage de la matrice extracellulaire, favorisant ainsi l'invasivité tumorale et la vascularisation.

De façon imagée, la tumeur réagit à des stress (hypoxie, pression...), qu'ils viennent de l'extérieur ou qu'elle les génère elle-même, et en tire parti. C'est en fait une sorte de réaction en chaîne.

N'y a-t-il aucun élément mécanique qui aille en sens contraire, qui nuirait à la tumorigénèse ?

Emmanuel Farge : Le seul élément de ce type que l'on connaisse a été repéré dans les années 1970. À cette époque, les biologistes ont constaté que les cellules à confluence, quand elles se touchent toutes, arrêtent de croître. Lors d'une culture cellulaire en deux dimensions, les cellules se multiplient, de façon exponentielle, jusqu'à ce qu'elles tapissent la surface. Une des hypothèses avancées pour expliquer ce comportement invoquait un signal mécanique : la pression inhiberait en fait le cycle cellulaire, tumoral ou normal.

Et en effet, cela a été récemment démontré en trois dimensions, la pression exercée sur les cellules cancéreuses pourrait inhiber la croissance tumorale. Cependant, ce phénomène est bien seul à côté de tous ceux qui amplifient la tumorigénèse. La question est de savoir dans quelles conditions les freins pourraient dominer les accélérateurs. La réponse sera sans doute difficile à obtenir *in vivo*, mais c'est une piste intéressante à suivre.

Comment testez-vous *in vivo* le rôle des contraintes mécaniques ?

Emmanuel Farge : Nous avons mis au point une technique qui consiste à magnétiser les tissus. Nous parvenons à insérer des petits aimants (des liposomes magnétiques) dans certaines cellules du côlon où ils restent stables jusqu'à deux mois.

« Plus elle grossit, plus la tumeur doit réagir à des stress. Mais elle en tire parti, comme dans une réaction en chaîne »

Avec des champs magnétiques, on peut alors mimer la pression de croissance tumorale et observer l'hyperprolifération cellulaire qui en découle.

Quel est l'impact de la mécanosensibilité de la voie de la bêta-caténine dans l'ensemble du vivant ?

Emmanuel Farge : Le site mécanosensible de la bêta-caténine, impliqué dans la régulation mécanique de l'embryogenèse et la dérégulation mécanique dans la tumorigénèse est conservé chez tous les êtres multicellulaires depuis 800 millions à 1 milliard d'années. C'est très étonnant. Un tel site est nécessairement crucial pour le développement.

Il est indispensable pour former un être adulte chez qui il reste ensuite potentiellement mécanosensible en réponse à des contraintes pathologiques. Sa nécessité dans le développement embryonnaire serait donc une des causes inévitables de son rôle dans l'amplification du processus tumoral.

Nous avons été surpris de voir chez un arthropode, la drosophile, que l'activation mécanique de l'expression du gène *twist* par le biais de la mécanosensibilité de la bêta-caténine était requise de façon vitale pour la formation du tube gastrique antérieur, mais aussi le mésoderme, un feuillet embryonnaire à partir duquel tous les autres organes se développent.

Pour vérifier l'ubiquité du mécanisme, nous l'avons recherché dans un vertébré, le poisson zèbre. Là encore, la bêta-caténine est activée de façon identique, par la phosphorylation du même site, en réponse à un des premiers mouvements au sein de l'embryon, et détermine de même le mésoderme. Les mouvements initiateurs sont distincts chez les deux espèces, mais la chaîne des événements est commune.

Nous sommes intimement convaincus que mieux on comprend comment la bêta-caténine est impliquée dans le développement embryonnaire qui conditionne l'émergence des organes, mieux on comprendra comment elle est dérégulée dans des structures où les contraintes sont pathologiques, notamment dans le cas de la tumorigénèse.

Que déduire de la conservation de ces mécanismes chez la plupart des espèces animales ?

Emmanuel Farge : On pourrait en déduire que les processus pathologiques associés à cette mécanosensibilité de la bêta-caténine sont potentiellement à l'œuvre dans tous les épithéliums, dans toute espèce animale et donc dans tout type de cancer. Ainsi, ce que l'on découvre à propos d'un cancer du côlon chez la souris pourrait s'appliquer à tout organe et tout organisme, y compris humain. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN