

conformation, ce qui a pour effet, après une cascade de réactions biochimiques, l'ajout d'autres jonctions dans la cellule et de favoriser son interaction avec le substrat plutôt qu'avec ses semblables.

C'est assez frappant. Quand on cultive des cellules épithéliales de la glande mammaire sur un substrat, elles s'assemblent en feuillets et forment des petits canaux (par où normalement circule le lait). Lorsqu'on augmente la rigidité du substrat, les cellules perdent leur cohésion et préfèrent adhérer au substrat rigide. À l'inverse, des cellules tumorales cultivées sur des substrats mous redeviennent normales. Ainsi, une compétition a lieu entre la tendance des cellules à adhérer ensemble pour former des structures physiologiques et celle à adhérer avec un substrat pour finalement former des structures pathologiques, invasives, tumorales.

Ce que vous décrivez s'applique pour des tumeurs déjà installées, qu'en est-il en amont ?

Emmanuel Farge : En effet, l'influence de la rigidité de l'environnement ne peut pas se faire sentir durant les étapes les plus précoces de la tumorigénèse. À ce stade-là, nous avons récemment mis en évidence le rôle de la pression de croissance tumorale. Dans une tumeur qui démarre, l'hyperprolifération anarchique des cellules, dans un environnement géométrique constant et contraint, génère de la pression. Nous avons découvert que cette pression induit l'activation de voies biochimiques tumorigènes dans les tissus sains qui environnent le foyer tumoral. En d'autres termes, des cellules saines dépourvues de mutations mais comprimées deviennent tumorales !

Cette fois, cette transformation requiert la bêta-caténine, une autre protéine des jonctions qui assure le relais mécanique entre l'extérieur et le cytosquelette intracellulaire. Soumise aux contraintes mécaniques, elle changerait de forme et rendrait accessible un site où une autre protéine, nommée SARC, fixe un groupe chimique phosphorylé. La bêta-caténine ainsi modifiée n'interagit plus avec les jonctions et devient un facteur de transcription qui peut rejoindre le noyau et y déclencher l'expression de gènes tumoraux...

On distingue deux situations selon la présence de mutations ou non. C'est que, dans le cytoplasme, veillent des gardiens, en l'occurrence des complexes nommés GSK 3APC chargés d'envoyer sur la voie de dégradation la bêta-caténine phosphorylée avant qu'elle n'entre dans le noyau. Dans

une cellule dépourvue de mutations, ce processus est efficace, même si quelques molécules de bêta-caténine relarguées des jonctions après sollicitation mécanique parviennent tout de même au noyau. Il y a alors hyperprolifération cellulaire, mais pas de tumorigénèse. Ce serait l'équivalent du déclenchement de tumeurs bénignes.

Toutefois, quand l'un des gènes codant la protéine APC (un élément du complexe GSK 3APC) est muté, l'efficacité des gardiens est réduite de moitié. Cette fois, la quantité de bêta-caténine qui atteint le noyau est suffisante pour déclencher la tumorigénèse.

On est au carrefour de la mécanique et de la génétique...

Emmanuel Farge : Tout à fait. Deux types de paramètres différents, l'un mécanique et l'autre génétique, doivent être anormaux et pathologiques pour mener vraiment à la tumorigénèse. Deux points intéressants sont à mentionner. D'abord, une seule mutation sur une copie du gène APC (nos cellules ont deux exemplaires de chaque gène) suffit pour développer une tumorigénèse (après stimulation mécanique) alors que le plus souvent, plusieurs mutations sont nécessaires.

Ensuite, cette mutation constitue une prédisposition pour 80 à 85% des tumeurs du côlon chez l'humain comme chez la souris. Un individu ayant hérité ou acquis cette mutation pourrait alors être particulièrement sensible aux contraintes mécaniques anormales, tumorigènes, mais aussi à celles résultant d'un transit intestinal difficile.

D'un point de vue général, ces observations rejoignent les résultats de beaucoup d'études épidémiologiques montrant que la carte génétique des individus ne suffit pas toujours à prédire l'apparition de tel ou tel type de tumeur. Elle doit être associée à l'examen de l'environnement, c'est-à-dire du mode de vie, pour prétendre renseigner sur les risques de développer des tumeurs. L'approche épidémiologique est le plus souvent complexe, car on doit évaluer l'effet de

nombreux facteurs, tels la pollution, le tabac et même le chlore des piscines.

Notre cas est plus simple, parce qu'il relève du microenvironnement : une contrainte mécanique, due à une tumeur existante et une mutation unique. Mais nos observations coïncident bien avec les modèles qui émergent à un niveau beaucoup plus macroscopique, comportemental.

Pour aller au bout de l'idée, rappelons que par le passé, deux écoles de pensée se sont succédé en biologie. Avant le milieu du xx^e siècle, les scientifiques tel D'Arcy Thompson étaient très focalisés sur la mécanique du développement des formes. Et puis, l'avènement de la génétique, de la biochimie et de la biologie moléculaire a orienté la discipline vers la génétique.

Ce n'est qu'aujourd'hui que les deux visions commencent à se réconcilier. Et de fait, on le voit ici, ce rapprochement est indispensable pour bien comprendre les phénomènes en jeu dans la tumorigénèse, en particulier ceux résultant du couplage fort entre paramètres pathologiques physiques et génétiques.

À propos de morphogénèse, quels liens unissent les mécanismes que vous mettez en évidence et l'embryogénèse ?

Emmanuel Farge : Il se trouve que la bêta-caténine, dont on a vu le rôle clé de messenger entre contraintes mécaniques et tumorigénèse, a d'abord fait parler d'elle en embryogénèse, il y a une quinzaine d'années. À l'époque, quand je suis arrivé à l'Institut Curie, on savait qu'un certain nombre de gènes régulent les changements de forme de l'embryon, par exemple pour créer un tube digestif. Il me semblait difficile d'imaginer que le génome régisse cette morphogénèse sans aucun « contrôle qualité » : à des moments clés du développement, le génome devait être « informé » de l'état d'avancement de la forme qu'il régule.

J'avais alors proposé que l'expression des gènes du développement embryonnaire

>

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.