

1^{er} octobre 2008

C O M M U N I Q U E D E P R E S S E

Une pression mécanique accélère les étapes précoces du cancer du côlon

Tout n'est pas placé sous le joug des gènes dans la cancérogenèse : à l'Institut Curie, l'équipe d'Emmanuel Farge, directeur de recherche Inserm (UMR 168 CNRS/Institut Curie) vient de montrer en collaboration avec l'équipe de Sylvie Robine (UMR144 CNRS/Institut Curie) qu'une pression mécanique pouvait modifier l'expression des gènes et plus particulièrement activer les oncogènes¹ Myc et Twist, deux acteurs précoces du développement des cancers du côlon.

Alors que l'inactivation du gène APC reste l'événement génétique nécessaire au développement de ce type de cancer, une pression mécanique au niveau du côlon donne le « coup d'accélérateur » à la cancérogenèse dans leurs modèles animaux. Et si l'essor de la masse tumorale était, elle-même, à l'origine de cette pression ? Cette découverte publiée dans *Human Science Frontier Journal* du 1^{er} octobre entraîne les chercheurs sur le terrain de la mécano-sensibilité du vivant dans le champ tumoral, et ouvre de nouveaux champs d'investigation.

Le point de départ d'un cancer est l'altération du matériel génétique d'une cellule. Un seul évènement n'est toutefois pas suffisant pour transformer une cellule saine en cellule cancéreuse. Le cancer résulte d'une succession d'accidents.

Le gène APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) est muté dans 80 % des cancers du côlon. Cette altération est souvent décrite comme initiatrice de la cancérogenèse. **Toutefois si la perte d'APC est nécessaire pour qu'une tumeur du côlon apparaisse, elle n'est pas suffisante.** D'autres perturbations sont requises pour qu'un cancer se développe.

A l'Institut Curie, l'équipe « Mécanique et génétique du développement embryonnaire et tumoral » d'Emmanuel Farge² s'intéresse à l'influence de contraintes mécaniques sur l'expression des gènes lors du développement tumoral et embryonnaire. L'équipe vient d'ailleurs de démontrer que les mouvements morphogénétiques, qui surviennent lors du développement précoce de l'embryon de drosophile, déclenchent l'expression du gène Twist qui contrôle la différenciation des tissus gastriques³.

Dans ce nouveau travail, les chercheurs ont étudié les modifications induites par une pression mécanique sur l'expression de la protéine β -caténine et de deux oncogènes placés sous son contrôle : Myc qui participe plutôt à la croissance tumorale et Twist qui contribue au pouvoir invasif des tumeurs. La dérégulation de la β -caténine est en effet souvent décrite comme l'un des événements corrélés à la perte du gène APC, lors du développement d'un cancer du côlon.

Que se passe-t-il quand une pression est exercée au niveau du côlon d'une souris ayant déjà « perdu » une copie du gène APC ? Les chercheurs observent alors une relocalisation de la β -caténine du cytoplasme vers le noyau des cellules, suivie de l'activation de l'expression des oncogènes Myc et Twist, qui peuvent alors jouer pleinement leur rôle dans la cancérogenèse. En l'absence d'une copie du gène APC, une pression mécanique d'un ordre de grandeur équivalent à celui exercé par le transit intestinal stimulerait donc le développement des tumeurs.

Une contrainte mécanique est donc susceptible d'agir sur le profil d'expression des gènes dans les cellules du côlon déjà porteuses d'une mutation d'APC. Les événements conduisant à la formation d'un cancer ne sont donc plus le seul apanage de la génétique. Des perturbations de l'environnement tumoral peuvent aussi y participer. La mécano-sensibilité du vivant devient donc un acteur de la cancérogenèse.

¹ Il s'agit d'une catégorie de gènes associés aux pathologies cancéreuses.

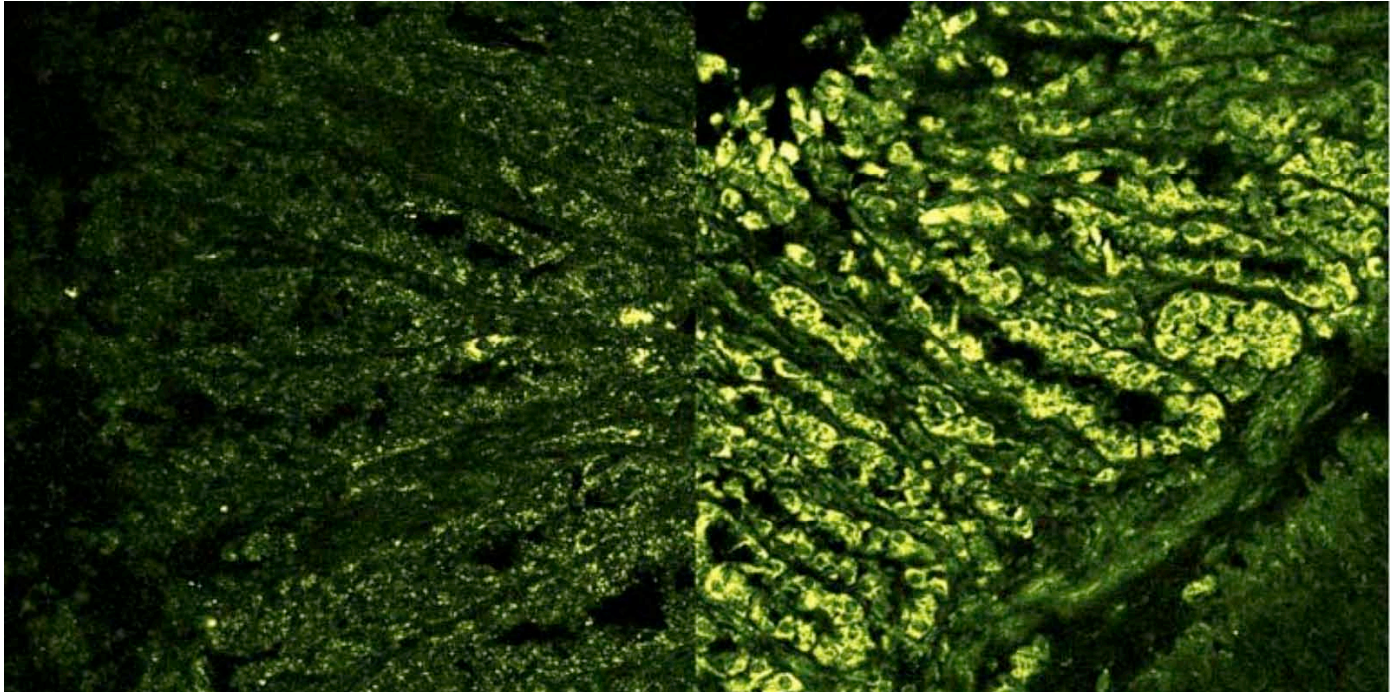
² Emmanuel Farge est directeur de recherche Inserm dans l'UMR 168 CNRS/Institut Curie.

³ « Tissue deformation modulates Twist expression to determine anterior midgut differentiation in *Drosophila* embryos » N. Desprat, W. Supatto, P.A. Pouille, E. Beaurepaire, E Farge, *Developmental Cell*, Septembre 2008

Et les chercheurs d'aller plus loin : **si la mutation du gène APC initie le processus tumoral, la croissance de la masse tumorale pourrait accélérer son développement en comprimant les tissus voisins.**

Tout n'est donc pas purement « génétique » ou « cellulaire » dans le développement du cancer du côlon et certaines étapes pourraient résulter d'une action mécanique. Cette découverte doit inciter à revoir les approches préventives et thérapeutiques au moins pour le cancer du côlon, voire pour la cancérologie en général.

Quand on comprime le côlon....



Sur ces images de villosités intestinales de souris, le marquage vert permet de visualiser l'expression de l'oncogène Myc. Dans les deux cas, une copie du gène APC est inactivée. En l'absence d'une pression mécanique (image de gauche), l'oncogène Myc est peu exprimé, alors que lorsque les intestins sont comprimés (image de droite), ce gène est fortement exprimé. Les résultats sont identiques avec le gène Twist.

©Joanne Whitehead/Institut Curie

Référence

« **Mechanical factors activate β -catenin-dependent oncogene expression in APC^{1638N/+} mouse colon** »

Joanne Whitehead^{1,2}, Danijela Vignjevic^{1,3}, Claus Fütterer⁴, Emmanuel Beaurepaire^{5,6,7}, Sylvie Robine^{1,3}, Emmanuel Farge^{1,2}

Human Science Frontier Journal, 1^{er} octobre 2008

¹ Institut Curie, Centre de Recherche, Paris, France, ² CNRS, UMR 168, Paris, France, ³ CNRS, UMR 144, Paris, France, ⁴ INB-1, Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich, Allemagne, ⁵ École Polytechnique, Palaiseau, France, ⁶ CNRS, UMR7645, Palaiseau, France, ⁷ INSERM, U696, Palaiseau, France

Contacts presse :

Institut Curie	Céline Giustranti	Tél. 01 56 24 55 24	service.presse@curie.fr
CNRS	Priscilla Dacher	Tél. 01 44 96 46 06	priscilla.dacher@cnrs-dir.fr