

Z-souris et S-souris [10]. L'analyse des animaux conventionnalisés S-poisson-zèbre et Z-souris montre que les hôtes opèrent une sélection des espèces microbiennes à partir des microflores intestinales S et Z initiales. Par ailleurs, une analyse génomique *GeneChip* conduite sur la partie distale de l'intestin grêle des modèles Z-souris et S-souris montre que bien que les microflores poisson-zèbre et souris soient différentes, celles-ci induisent chez la souris une réponse remarquablement similaire : 500 réponses dues à la microflore souris et 525 réponses dues à la microflore poisson-zèbre. La moitié approximativement de ces gènes répond quelle que soit la microflore et 96,4 % de ceux-ci sont régulés de la même façon. Parmi ces gènes, certains codent pour des protéines impliquées dans des fonctions métaboliques : biosynthèse et métabo-

lisme des acides gras, métabolisme des acides aminés essentiels, métabolisme du butyrate, et biosynthèse des acides biliaires. L'ensemble de ces travaux montre que : (1) l'intestin fournit un habitat permettant la sélection d'espèces bactériennes pour la constitution de la microflore intestinale résidente ; (2) que cet habitat constitué de niches écologiques, permet le développement différentiel par mutualisme et symbiose des espèces bactériennes résidentes ; et (3) que la microflore résidente influe sur le développement et la fonctionnalité du tractus gastro-intestinal de l'hôte. ♦

### Cross-talk between the gut microflora and the host

#### RÉFÉRENCES

1. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001 ; 292 : 1115-8.
2. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006 ; 124 : 837-48.
3. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006 ; 312 : 1355-9.
4. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005 ; 307 : 1915-20.
5. Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 10011-6.
6. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001 ; 291 : 881-4.
7. Xu J, Bjursell MK, Himrod J, et al. A genomic view of the human-*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis. *Science* 2003 ; 299 : 2074-6.
8. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002 ; 22 : 283-307.
9. Rawls JF, Samuel BS, Gordon JI. Gnotobiotic zebrafish reveal evolutionarily conserved responses to the gut microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 4596-601.
10. Rawls JF, Mahowald MA, Ley RE, Gordon JI. Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection. *Cell* 2006 ; 127 : 423-33.

## NOUVELLE

### L'adhérence guide la polarité cellulaire

Manuel Théry, Michel Bornens

► La morphogenèse et le renouvellement des édifices biologiques impliquent la coordination d'un grand nombre de cellules qui adoptent des comportements collectifs. Cette coordination nécessite la cohérence mécanique et fonctionnelle de l'ensemble des cellules qui composent le tissu. Afin d'assurer cette cohérence, chaque cellule doit s'accorder précisément avec son environnement en adaptant son architecture et son organisation interne. L'identification des signaux biochimiques que les cellules échangent et des paramètres mécaniques auxquels elles sont sensibles pour définir leur organisation interne et leur polarité est donc une étape clé vers la compréhension des lois de construction des architectures multicellulaires. Bien que l'importance de l'adhérence cellu-

laire [1, 2] et des forces exercées sur la cellule [3] au sein des tissus ait été mise en évidence, la façon dont ces paramètres influencent l'organisation interne des cellules reste à découvrir. Ce type d'étude est actuellement limité expérimentalement. Il est en effet très difficile de manipuler ces paramètres dans les tissus.

#### Contrôle du microenvironnement cellulaire

Les techniques de microfabrication par photolithographie et les traitements de surface permettent aujourd'hui d'imprimer des protéines d'adhérence cellulaire selon des motifs qui ont la taille des cellules et d'entourer ces motifs de polymères anti-adhésifs [4, 5]. En contrôlant

la géométrie de leur patron adhésif, on peut contrôler individuellement la forme des cellules en culture [5]. Ainsi, il a pu être montré que l'allongement dans une direction privilégiée de la forme de la cellule (anisotropie) était un facteur géométrique capable d'influencer l'orientation de la polarité cellulaire [6]. Il faut cependant noter que la forme est supportée par des structures cellulaires : c'est par l'établissement de points d'ancrage avec l'environnement extracellulaire et par l'assemblage d'actine à partir de ces points que la cellule acquiert sa forme. *In vivo*, la localisation de ces points d'ancrage dépend de la disposition des cellules voisines et de la struc-

M. Théry : Laboratoire Biopuces, DRDC, CEA-Grenoble, 17, rue des martyrs, 38054, Grenoble Cedex 09, France.

M. Bornens : Biologie du cycle cellulaire et de la motilité, UMR144, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France.

[manuelthery@gmail.com](mailto:manuelthery@gmail.com)

[michel.bornens@curie.fr](mailto:michel.bornens@curie.fr)



ture de la matrice extracellulaire. Selon toute vraisemblance, ce n'est pas uniquement l'information métrique présente dans la forme qui dirige l'organisation interne de la cellule mais la signalisation entretenue par la localisation des points d'ancrage sur lesquels se construit l'architecture de la cellule. Autrement dit, des cellules de formes identiques mais ayant des points d'ancrage différents pourraient mettre en place des organisations internes distinctes. Nous avons donc décidé d'étudier spécifiquement l'effet de la géométrie du microenvironnement adhésif des cellules sur l'orientation de leur polarité [7].

### La polarité cellulaire s'accorde avec la géométrie de l'environnement adhésif

La forme des cellules correspond systématiquement à l'enveloppe convexe du patron adhésif auquel elles sont confron-

tées [5]. Il est donc possible d'imposer aux cellules des formes identiques sur des patrons adhésifs différents si ces patrons ont la même enveloppe convexe (Figure 1). Cela nous a permis de distinguer l'effet de la forme de la cellule de celui de la disposition spatiale de leur points d'ancrage. Nous avons pu ainsi observer et quantifier l'effet des zones adhésives et des zones non adhésives de l'environnement extracellulaire sur l'organisation des composants de la cellule.

Le long d'un bord adhésif, la cellule installe de nombreux points d'ancrage discrets et le cytosquelette d'actine polymérise en un réseau branché qui exerce sur la membrane plasmique une force résultant en la formation de protrusions membranaires ou lamellipodes. Le long des bords non adhésifs, l'actine s'organise différemment, et forme des fagots de filaments parallèles à la membrane ou

fibres de stress. Ces fibres sont contractiles et supportent la tension que la cellule produit sur son environnement. Le cytosquelette d'actine est donc polarisé en zones de protrusion ou de contraction selon que le support est adhésif ou non adhésif (Figure 1).

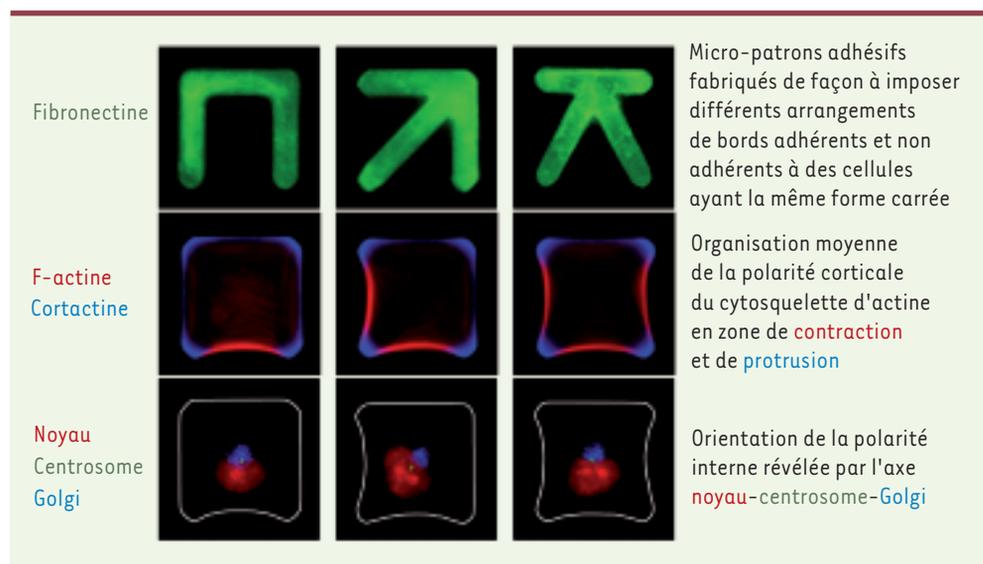
Les microtubules croissent de façon radiale à partir du centrosome. Lorsqu'ils atteignent la périphérie cellulaire, leur croissance est stoppée si la zone est adhésive. Au contraire, ils continuent de croître le long des fibres de stress si la zone est non adhésive. La dynamique des microtubules et l'orientation de leur croissance sont donc elles aussi influencées par l'adhérence de l'environnement extracellulaire.

Le noyau est excentré vers les zones de contractilité cellulaire, là où la cellule ne peut pas adhérer. Le centrosome et l'appareil de Golgi sont eux placés pré-

cisément au centre de la cellule. Cette capacité du système centrosome-microtubules à se maintenir au centre de la cellule en dépit de l'hétérogénéité corticale et de la polarité du système actine nous semble un point non trivial et particulièrement intéressant qui mériterait une analyse plus approfondie. Dans des cellules de forme identique, l'orientation de l'axe noyau-centrosome dépend de l'anisotropie de l'environnement adhésif externe. La présence d'une zone non adhésive va rompre l'homogénéité spatiale de l'environnement, induire une contraction locale de la cellule et un déplacement du noyau vers cette zone de contraction.

### Conclusions

Les dispositions respectives des zones adhésives et non adhésives de l'en-



**Figure 1. La polarité cellulaire s'accorde avec la géométrie de l'environnement adhésif.** La première ligne montre les différents patrons adhésifs utilisés. Ils sont constitués de fibronectine, une protéine médiatrice de l'adhérence cellulaire. Ils ont été imprimés sur des lamelles de verre grâce à des tampons micro-structurés. De gauche à droite, ces patrons imposent un, deux ou trois bords non adhésifs aux cellules. Une centaine de cellules ont été photographiées sur chaque patron. Les marquages de la cortactine (en bleu), une protéine participant à la création des protrusions membranaires, et de la F-actine (en rouge), engagée dans les fibres de stress, illustrent la distribution spatiale moyenne des zones de protrusion et de contraction sur chacun des patrons (les moyennes des valeurs individuelles observées ont été prises en compte). La troisième ligne montre le marquage du noyau (bleu), du centrosome (vert) et de l'appareil de Golgi (rouge) pour chacun des trois patrons. Le contour cellulaire correspondant est indiqué. L'axe défini par le noyau, le centrosome et le Golgi est aligné selon le plan de symétrie du patron adhésif et orienté depuis les zones non adhésives vers les zones adhésives.

vironnement extracellulaire influencent donc l'ensemble de l'organisation intracellulaire depuis les structures périphériques jusqu'au positionnement interne des organites. L'axe noyau-centrosome, indicateur de l'orientation de la polarité cellulaire, est systématiquement orienté depuis les zones non adhésives vers les zones adhésives. Les mécanismes moléculaires et les lois physiques impliqués dans cette organisation restent encore à élucider. Cette réponse cellulaire joue certainement un rôle déterminant au cours

du développement et du renouvellement des tissus. Le dérèglement de la réponse cellulaire à son environnement adhésif induirait nécessairement des anomalies morphologiques et des dysfonctionnements physiologiques importants. ♦

### Cell adhesion guides cell polarity

#### RÉFÉRENCES

1. Drubin DG, Nelson WJ. Origins of cell polarity. *Cell* 1996 ; 84 : 335-44.
2. Yeaman C, Grindstaff KK, Nelson WJ. New perspectives on mechanisms involved in generating epithelial cell polarity. *Physiol Rev* 1999 ; 79 : 73-98.
3. Ingber DE. Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development. *Int J Dev Biol* 2006 ; 50 : 255-66.
4. Singhvi R, Kumar A, Lopez GP, et al. Engineering cell shape and function. *Science* 1994 ; 264 : 696-8.
5. Thery M, Pepin A, Dressaire E, Chen Y, Bornens M. Cell distribution of stress fibres in response to adhesive environment geometry. *Cell Motil Cytoskeleton* 2006 ; 63 : 341-55.
6. Jiang X, Bruzewicz DA, Wong AP, Piel M, Whitesides GM. Directing cell migration with asymmetric micropatterns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 975-8.
7. Thery M, Racine V, Piel M, et al. From the cover: anisotropy of cell adhesive microenvironment governs cell internal organization and orientation of polarity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 19771-6.

## NOUVELLE

### Cancer familial du pancréas et gène *palladin* Un nouveau regard sur le processus cancéreux

Simone Gilgenkrantz

Médecine/Sciences, 9, rue Basse,  
54330 Clérey-sur-Brénon, France.  
[sgilgenkrantz@medecinesciences.org](mailto:sgilgenkrantz@medecinesciences.org)

La découverte tout à fait exceptionnelle d'une famille où le cancer du pancréas se transmet de façon mendélienne a permis de découvrir un gène qui intervient très tôt dans le processus de cancérogenèse de ce carcinome pancréatique familial. Fait inattendu, le gène, nommé *palladin*, code une protéine qui participe à l'architecture du cytosquelette. Or, la perte de la polarité cellulaire, l'augmentation de la mobilité et l'envahissement des structures environnantes font partie intrinsèque du processus cancéreux. Il se pourrait donc que *palladin* soit un proto-oncogène et que des mutations, ici germinales, mais aussi somatiques dans les cancers sporadiques, interviennent précocement dans la survenue des cancers pancréatiques. Actuellement, il ne s'agit que d'une hypothèse, mais elle est assez signifiante pour que des recherches se poursuivent dans cette voie.

► Le cancer du pancréas est une des formes de cancer les plus sévères (95 % de mortalité à 5 ans). Il est rarement

détecté avant qu'il ait atteint le stade métastatique, car il a la particularité de n'occasionner que peu de symptômes. Il est presque toujours sporadique, mais les analyses de constellations familiales laissent supposer une implication génétique dans 10 % des cas. Il peut aussi survenir dans des syndromes de cancers familiaux (syndrome de Peutz-Jeghers, môles familiales atypiques ou mélanomes familiaux, entre autres).

Fait tout à fait exceptionnel, l'équipe de Teri Brenthall (Université de Washington, Seattle, États-Unis) avait découvert, en 1995, une famille dans laquelle 9 personnes étaient décédées d'un cancer du pancréas (adénocarcinome) et où l'établissement de l'arbre généalogique montrait clairement une transmission autosomique dominante [1]. Pour toutes les personnes de la famille (appelée famille X), un protocole de surveillance endoscopique, afin de détecter les dysplasies pancréatiques précancéreuses (PanIN,

*pancreatic intra-epithelial neoplasia*), avait, par la suite, été instauré. Les PanIN se subdivisent en 3 grades : le grade 1 correspond à une hyperplasie, le grade 2 à une dysplasie et le grade 3 à un carcinome *in situ*.

#### À la recherche d'un gène dans la famille X

En 2001, ce suivi avait permis de dépister 18 personnes à risque [2]. Une analyse de ségrégation familiale sur quatre générations (25 sujets) avait alors permis de trouver un locus de susceptibilité en 4q32-34 [3]. De nombreux gènes candidats se trouvant dans cette région, des séquençages de ceux-ci furent effectués sans réussir à trouver le gène impliqué. Une nouvelle stratégie fut alors adoptée, reposant sur une étude des *micro arrays* (243 séquences *Unigen* couvrant la région d'intérêt) avec expression comparative à partir de l'ADN de 10 cancers du pancréas sporadiques et de tissu précancéreux de malades de la famille [4].