

## CANCER

## Comprendre le rôle fourbe du flux sanguin

**Dans de nombreux cancers, des cellules tumorales rejoignent la circulation sanguine, ce qui leur permet de coloniser d'autres tissus en y formant des métastases. De fait, 90 % des malades décéderont suite à la formation de ces foyers cancéreux secondaires. Mais récemment des chercheurs ont mis en évidence le rôle du flux sanguin dans ce phénomène, et identifié un traitement qui permet de l'enrayer.**

**La capacité des cancers à produire des métastases – des cellules qui, grâce à circulation sanguine, forment une nouvelle tumeur plus loin dans l'organisme – est la principale cause de décès des malades.** Mais comment

les cellules cancéreuses circulantes quittent-elles le sang pour coloniser d'autres tissus ? Telle est la question qui taraude l'équipe Biomécanique des tumeurs, dirigée par **Jacky Goetz** à Strasbourg. Pour y répondre, elle étudie notamment les forces biomécaniques engendrées par le flux sanguin, qui participent à la grande échappée du cancer. Un mécanisme qui pourrait être contrecarré par des traitements.

Pour mener à bien ces travaux, les chercheurs ont utilisé des canaux micro-fluidiques, un dispositif qui mime des capillaires sanguins. Ils les ont tapissés de cellules de parois de vaisseaux sanguins et les ont soumis, ou non, à un flux. « Nous avons observé qu'en présence d'un flux, les cellules endothéliales expriment un ensemble de gènes impliqués dans la formation des vaisseaux sanguins – et plus particulièrement ceux associés aux récepteurs aux facteurs de croissance des vaisseaux sanguins (VEGFR), décrit **Naël Osmani**, responsable de l'étude. Nous avons alors ajouté des cellules tumorales dans les canaux soumis à un flux. La paroi endothéliale, qui s'est remodelée autour de ces cellules afin

de les expulser, exprimait alors très fortement le VEGFR concerné, appelé VEGFR 2. Ce récepteur, qui est aussi un mécano-senseur, c'est-à-dire capable de "ressentir" le flux, nous est apparu sous un nouveau jour : il est bien impliqué dans le remodelage endothélial, et dans l'extravasation [la sortie, ndlr.], des cellules cancéreuses. »

Suite à ces résultats, les chercheurs ont tenté d'inhiber le récepteur grâce au sunitinib. Ce médicament, habituellement donné aux malades en même temps que la chimiothérapie en cas de cancer très avancé, empêche la vascularisation des tumeurs. In vitro, dans les canaux micro-fluidiques, l'injection de sunitinib a permis de restreindre le remodelage de la paroi endothéliale, et de diminuer le nombre de cellules cancéreuses capables de la traverser. In vivo, cette molécule a été administrée à des embryons de poisson-zèbre, dans lesquels avaient été introduites des cellules cancéreuses. « Nous avons observé un moindre remodelage de la paroi des vaisseaux sanguins et une diminution de

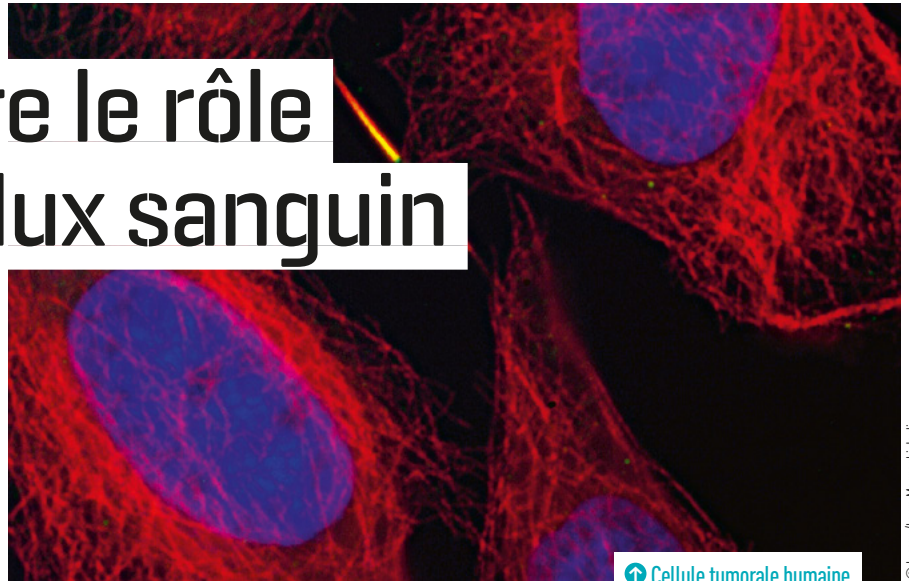
plus de 50 % de l'extravasation des cellules cancéreuses, relate Naël Osmani. Avec un traitement simple au sunitinib, il serait donc possible de limiter de manière importante la formation de métastases. »

La prochaine étape consistera à évaluer le traitement chez des modèles murins. Par ailleurs, l'équipe souhaite vérifier si ce mécanisme de remodelage endothélial se révèle commun à tous les cancers et à tous les organes colonisés par les métastases. Enfin, si l'effet du traitement se confirme, « il faudra aussi établir dans quels cas et à quel moment le donner. Certaines cellules cancéreuses se disséminent très vite, d'autres plus tardivement. En outre, elles forment des métastases par d'autres voies, par exemple en se glissant entre les cellules endothéliales », conclut Naël Osmani.

**Françoise Dupuy Maury**

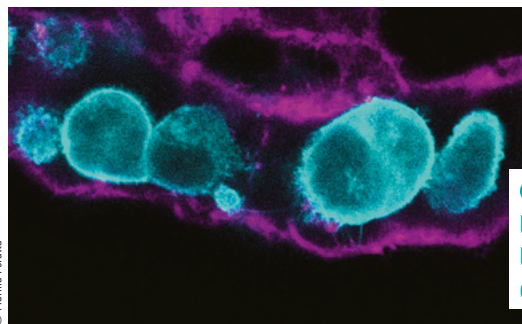
**Jacky Goetz, Naël Osmani** : unité 1109 Inserm/ Université de Strasbourg

G. Follain et al. *Sci Rep.* 23 juin 2021 ; doi : 10.1038/s41598-021-92515-2



Cellule tumorale humaine

© Inserm/Laura Magnaghi-Jaulin



La paroi vasculaire (ici en violet, dans l'embryon de poisson-zèbre) favorise l'extravasation de cellules tumorales circulantes (ici en cyan, cytosquelette d'actine).

© Marine Piralla