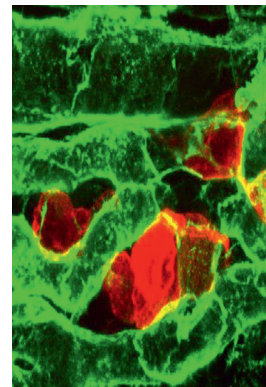


► La suite d'évènements menant à l'apparition de métastases est appelée « cascade métastatique ». L'étude récente de la composante biomécanique de cette cascade a révélé le rôle central des liquides biologiques dans la dissémination métastatique. Tout en participant au transport des cellules tumorales circulantes et des facteurs qu'elles sécrètent, ces liquides circulants influencent cette cascade par les forces mécaniques qu'ils génèrent. Les propriétés hémodynamiques et les contraintes topologiques de l'architecture vasculaire contrôlent la formation de niches métastatiques et le potentiel métastatique des cellules tumorales. ◀

Influence de la mécanique des fluides sur la formation des métastases

Gautier Follain^{1-3,5*}, Valentin Gensbittel^{1-3*}, Benjamin Mary^{1-3*}, Olivier Lefebvre¹⁻³, Sébastien Harlepp¹⁻³, Vincent Hyenne¹⁻⁴, Jacky G. Goetz¹⁻³



¹Inserm UMR_S1109, 1 place de l'Hôpital, F-67000 Strasbourg, France.

²Université de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France.

³Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), F-67000 Strasbourg, France.

⁴CNRS, SNC 5055.

*Contribution égale pour ces auteurs

⁵Adresse actuelle : Turku Bioscience Center, University of Turku and Åbo Akademi University, FI-20520, Turku, Finlande. jacky.goetz@inserm.fr

Les métastases sont responsables de la grande majorité des décès liés au cancer. Leur formation fait suite à un processus complexe comportant plusieurs étapes [1, 2]. À partir du développement d'une tumeur primaire, certaines cellules cancéreuses, devenues invasives, s'échapperont et se propageront à travers l'organisme en utilisant différents systèmes circulatoires – notamment sanguins et lymphatiques – pour finalement atteindre des organes éloignés du site primitif. Cette colonisation à distance, dans des organes possédant à la fois un réseau vasculaire et un microenvironnement adapté, conduit à la formation de tumeurs secondaires : les métastases. Celles-ci se développent préférentiellement au niveau de niches pré-métastatiques, des sites dont la formation dépend de facteurs solubles ou vésiculaires sécrétés par la tumeur primaire, qui suivent des voies identiques à celles empruntées par les cellules métastatiques. De nombreuses données suggèrent que l'apparition de lésions métastatiques n'est pas un processus aléatoire, mais qu'elle est gouvernée par des caractéristiques intrinsèques aux cellules tumorales (dont

leur site d'origine) ainsi que par des facteurs environnementaux spécifiques de chaque organe [51] (→).

Cet organotropisme¹, initialement expliqué par l'hypothèse du *seed and soil*² par S. Paget il y a plus d'un siècle [3], est une loi fondamentale de la progression métastatique. Il est très étudié médicalement, sur la base d'analyses et de corrélations cliniques, complétées par de nombreuses études biologiques et chimiques fondamentales afin d'en comprendre les mécanismes. Jusqu'ici, ces travaux ont majoritairement identifié les composantes génétiques, immunitaires et biochimiques de ce processus, ne prenant que très rarement en compte la contribution de facteurs biomécaniques, et notamment hémodynamiques. Depuis, l'émergence d'un nouveau champ d'étude, la *mécanobiologie*, et le développement concomitant important d'une communauté scientifique, ont démontré la pertinence de prendre en compte ces facteurs biomécaniques dont le champ d'action, sur les plans développemental, physiologique et pathologique, est large.

À titre d'exemple, il est maintenant clairement établi que l'augmentation de la pression interstitielle³ dans les tumeurs solides primaires,

(→) Voir la Nouvelle de C. Marceaux et M.L. Asselin-Labat, m/s n° 2, février 2020, page 109

¹ Processus par lequel les cellules tumorales circulantes ciblent préférentiellement un organe plutôt qu'un autre.

² Seed and soil : analogie à la graine (*seed*) qui ne germe que sur un terrain fertile (*soil*).

³ Pression due à la présence de liquide interstitiel au sein de la tumeur.

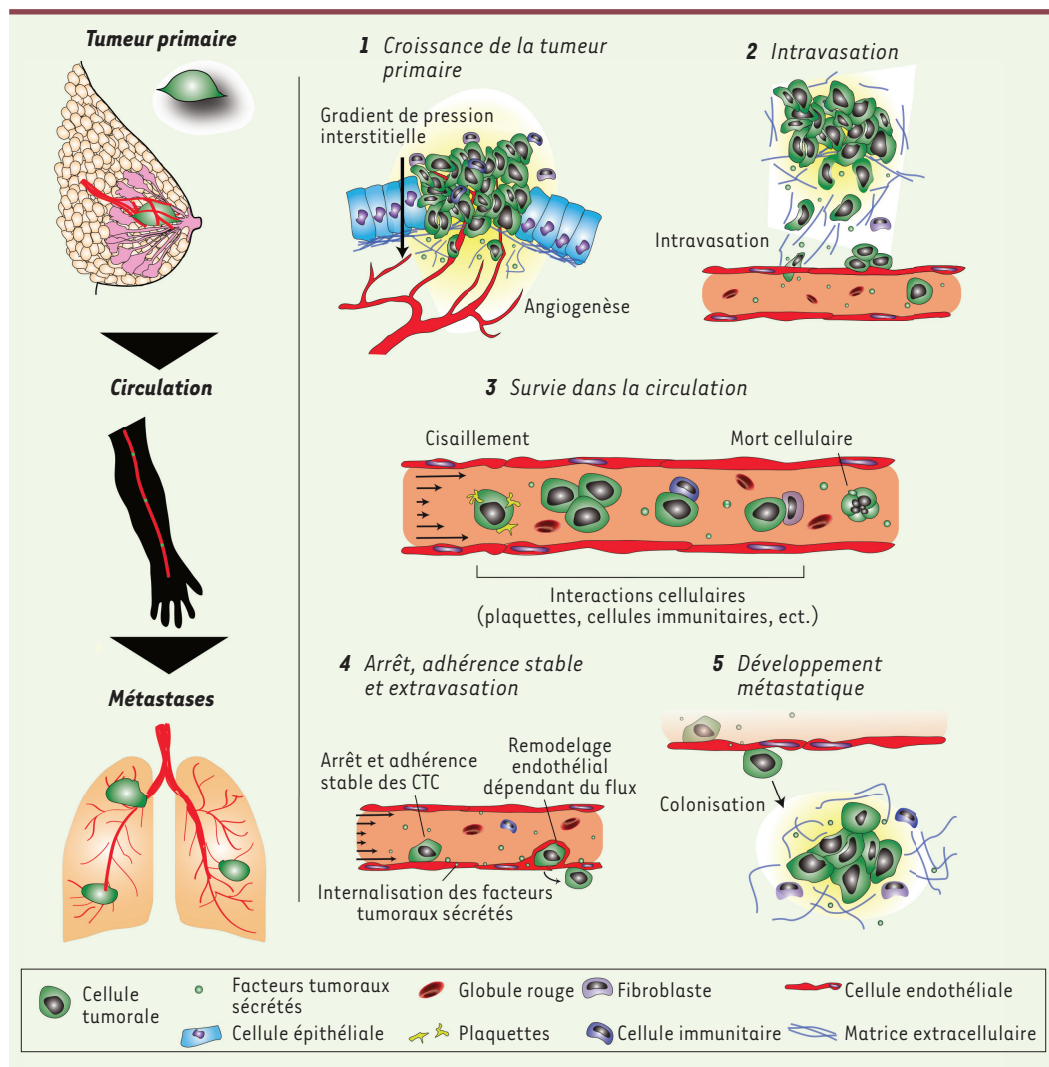


Figure 1. Schéma récapitulatif décrivant le rôle central des liquides corporels dans la dissémination des cellules tumorales.

stimule l'invasion des cellules tumorales [4] et freine l'accès de molécules chimiothérapeutiques au cœur des tumeurs, diminuant ainsi leur efficacité [5] (Figure 1). La rigidification du microenvironnement d'une tumeur solide, notamment pour les tumeurs mammaires et pancréatiques, est, par ailleurs, un facteur déterminant de leur progression et de leur agressivité [6]. Ces modifications mécaniques du tissu tumoral, détectables par des techniques d'élastographie⁴ [7], sont d'ailleurs des témoins fidèles de l'état d'avancement de la tumeur. Ces exemples illustrent bien l'impact de facteurs mécaniques sur la progression tumorale et métastatique. Soulignons qu'une grande partie de la cascade d'événements menant à la formation des métastases a lieu dans le système circulatoire et lymphatique, où les conditions physico-chimiques, mécaniques et hémodynamiques sont à même d'impacter le devenir des cellules tumorales, mais également les facteurs pro-métastatiques sécrétés par la tumeur, et leur propension à former des foyers métastatiques (Figure 1). Il y a quelques années, nous avons, avec d'autres chercheurs [8, 9], fait le

constat que nos connaissances actuelles sur ces phénomènes restaient parcellaires. Nous avons alors décidé d'élaborer des stratégies expérimentales permettant d'interroger directement la contribution de facteurs mécaniques et hémodynamiques à la cascade métastatique. L'architecture du système circulatoire permet ainsi, systématiquement et majoritairement, aux facteurs pro-métastatiques (qu'ils soient solubles ou vésiculaires) et aux cellules tumorales circulantes (CTC) d'une tumeur de rejoindre les premiers lits capillaires (et organes correspondants) irrigués consécutivement à l'organe dont est issue la tumeur. Par ce processus strictement dépendant de la direction de notre système circulatoire et du site tumoral d'origine, les organes qui sont irrigués en priorité seront les organes fortement métastatiques (par exemple les poumons dans les cancers du sein, ou le foie pour les cancers colorectaux) [10]. Comme le relevaient certains chercheurs [8], les capillaires sanguins, qui sont les voies de transport

⁴ Technique d'imagerie médicale pour mesurer l'élasticité d'un tissu.

Fluide corporel	Contenu cellulaire	Vitesses d'écoulement et forces associées	Type d'écoulement	Modélisation biophysique
Fluide interstitiel	Dépend de l'organe considéré	0,001-4 mm/sec 0,1-1 Dyn/cm ²	Laminaire, dirigé par le gradient de pression interstitielle	Convection et diffusion (modèle de Darcy) [45, 46]
Lymphhe	Cellules immunitaires	0,2-1 mm/sec 0,6-12 Dyn/cm ²	Laminaire, faiblement pulsatile	Modèle de Navier-Stokes [47]
Artères		100-500 mm/sec 4-30 Dyn/cm ²	Laminaire à turbulent, fortement pulsatile	
Sang	Veines Hématies, plaquettes, cellules immunitaires	1-200 mm/sec 1-4 Dyn/cm ²	Laminaire, pulsatile (faible amplitude, fréquence moyenne)	Modèle de Navier-Stokes en ajoutant les interactions fluide-structure [48, 49]
Capillaires		0,1-1,5 mm/sec 10-20 Dyn/cm ²	Laminaire, pulsatile (faible amplitude)	

Tableau 1. Principales caractéristiques des liquides corporels.

majoritaires de cellules au destin métastatique, possèdent un environnement hémodynamique et topologique (ramifications, diamètre interne réduit, etc.) qui influence naturellement, par les contraintes mécaniques qu'il impose, les sites préférentiels d'arrêt des cellules tumorales. Alors que ces interrogations avaient été soulevées très tôt au sein de la communauté, un nombre limité d'études, notamment *in vivo*, permettait de tester expérimentalement l'impact de ces facteurs biomécaniques sur la progression métastatique. Aujourd'hui, les études portant sur l'influence directe (*via* les contraintes mécaniques) ou indirecte (*via* le transport) de la mécanique des fluides sur la progression tumorale se multiplient. Dans cette revue, nous discutons les caractéristiques biomécaniques (et leurs conséquences) des fluides corporels liés au microenvironnement tumoral. Nous détaillons également les découvertes récentes démontrant l'influence des liquides circulants⁵ sur la cascade métastatique. Cette discussion portera sur l'impact des fluides biologiques sur la dissémination des signaux tumoraux qui préparent la niche pré-métastatique, et sur celle des cellules tumorales métastatiques.

Propriétés mécaniques des fluides corporels impliqués dans le microenvironnement tumoral

Il est essentiel de prendre en compte les caractéristiques mécaniques et biochimiques des 3 principaux fluides corporels irrigant le microenvironnement tumoral – le sang, la lymphhe et le fluide interstitiel⁶ – pour mesurer leur impact sur la dispersion des cellules tumorales. Au regard de la composition de ces fluides et de l'architecture des systèmes circulatoires, il est possible d'estimer les forces mécaniques qu'ils exercent sur les cellules tumorales et sur les facteurs qu'elles sécrètent (molécules solubles et vésicules extracellulaires). Ainsi, les mouvements

du fluide interstitiel sont déterminés par les gradients de pression exercés sur ce fluide. Physiologiquement, le fluide interstitiel est ainsi dirigé des vaisseaux sanguins vers les vaisseaux lymphatiques [11]. La présence d'une tumeur en croissance, composée de cellules et de matrice extracellulaire très dense et en constante rigidification, modifie ces gradients de pression et perturbe l'écoulement du fluide interstitiel (Figure 1). En général, le fluide interstitiel s'écoule de façon laminaire⁷ et se caractérise par une densité élevée et une vitesse faible, ce qui induit des forces de cisaillement⁸ de faible amplitude (Tableau 1). L'écoulement lymphatique, lui, est laminaire et caractérisé par une pulsatilité faible, une vitesse d'écoulement faible à moyenne, et des contraintes de cisaillement qui varient en fonction de la taille des vaisseaux. La lymphhe est un liquide peu dense en particules et cellules (Tableau 1), contrairement au milieu sanguin qui possède une haute densité de cellules circulantes et donc une forte probabilité que ces cellules entrent en collision. Enfin, les écoulements sanguins ont des caractéristiques différentes selon le type de vaisseau (artères, capillaires ou veines) (Tableau 1). Dans les artères, une forte pulsatilité et un flux très élevé entraînent des forces de cisaillement fortes et un écoulement parfois turbulent. Dans les capillaires, un flux pulsatile de faible vitesse dans des vaisseaux de faibles diamètres entraîne des contraintes de cisaillement moyennes (Tableau 1). Dans les veines, un flux légèrement pulsatile et de faible vitesse entraîne de faibles forces de cisaillement (Figure 1).

⁵ Fait ici référence au fluide interstitiel, au sang et à la lymphhe.

⁶ Liquide remplissant l'espace entre capillaires sanguins et cellules, qualifié de « lymphhe » une fois drainé dans le système lymphatique.

⁷ Mode d'écoulement d'un fluide où l'on peut considérer que les couches de fluides glissent les unes sur les autres sans contradiction (par opposition à l'écoulement turbulent).

⁸ Contrainte appliquée de manière parallèle à la paroi (Pa).

Si ces trois types de fluides corporels peuvent paraître différents de par leurs propriétés hémodynamiques, tous contribuent à l'invasion des cellules tumorales au niveau de la tumeur primaire. Les mouvements de fluides interstitiels, allant du centre vers la périphérie de la tumeur, entraînent avec eux les facteurs sécrétés par les cellules et les cellules tumorales, les plaçant ainsi en position favorable pour quitter la tumeur primaire. Les vaisseaux sanguins tortueux, créés par la néo-angiogenèse tumorale (Figure 1) et présentant des fuites vasculaires, constituent alors une échappatoire facilement accessible, notamment parce que la pression y est plus élevée [12]. Moins directement, le système lymphatique, chargé de drainer les liquides interstitiels, permet également aux cellules tumorales et aux facteurs sécrétés d'accéder au système circulatoire sanguin après un détour par les ganglions lymphatiques [13] (→).

Ce mécanisme est facilité par la lymphangiogenèse⁹. Ces événements précoces sont par ailleurs accompagnés d'une libération constante de facteurs pro-métastatiques, véritables éclaireurs de la formation de métastases, qui emprunteront les mêmes voies et seront soumis aux mêmes forces mécaniques.

(→) Voir la Synthèse de D. Leclers et al., m/s n° 10, octobre 2005, page 839

Influence des liquides circulants sur la dissémination des facteurs sécrétés par les cellules tumorales

La formation de métastases est sous la dépendance de niches pré-métastatiques dont la formation est régie par des signaux tumoraux qui sont libérés au cours des phases précoces de la croissance tumorale. La diffusion à l'échelle de l'organisme de ces facteurs sécrétés par les cellules tumorales est facilitée par l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins et lymphatiques à l'organisation anarchique accompagnant la croissance de la tumeur primaire. Ces facteurs peuvent alors modifier le phénotype de cellules réceptrices à distance de la tumeur primaire, et créer un microenvironnement favorable au développement de métastases dans des organes distants. Ainsi, la lymphe et le sang permettent la dissémination de molécules solubles telles que des chimiokines, des cytokines, des métalloprotéases, voire des acides nucléiques [14], ainsi que des vésicules extracellulaires tumorales. Ces vésicules extracellulaires (VE) sont hétérogènes en taille (de quelques nanomètres à plusieurs microns), en contenu (protéines, récepteurs membranaires, acides nucléiques et lipides) et éventuellement en fonction [15]. Les VE tumorales se retrouvent en grande quantité dans le sang des patients atteints de cancer, sans doute guidées par les gradients de pression interstitielle précédemment décrits. Une fois dans la circulation, ces VE sont passivement emportées par le flux sanguin ou lymphatique jusqu'à atteindre un site distant, qui peut être un ganglion lymphatique dans le contexte de la circulation lymphatique, ou un organe à distance dans celui du système sanguin. Elles déclencheront alors une cascade d'événements aboutissant à une modification du microenvironnement et à l'établissement d'une niche propice au développement de futures métastases, la niche pré-métastatique [16, 17].

Des études récentes, menées *in vivo* chez la souris et l'embryon de poisson zèbre, ont montré que le temps de demi-vie des VE dans la circulation ne dépasse pas 10 minutes [18, 19] : elles sont rapidement internalisées par les monocytes présents dans la circulation et par les cellules endothéliales [18, 20]. L'impact des forces hémodynamiques sur ces vésicules reste mal connu. L'étude, par microscopie ultra-rapide, de vésicules circulantes dans les vaisseaux sanguins de poisson zèbre indique qu'elles répondent à la loi de Poiseuille : les vésicules proches des parois de l'endothélium ont une vitesse quasi nulle tandis que celles au centre du vaisseau sont les plus rapides. On observe ainsi, dans les régions où le flux sanguin est le plus faible, une augmentation de l'arrêt des VE dans le vaisseau et de leur internalisation par les cellules endothéliales [18]. La fonction de ces vésicules, qui portent de nombreux messages de signalisation, serait donc en partie contrôlée par les paramètres hémodynamiques du système circulatoire qui les transporte, avec l'existence d'une fenêtre précise de vitesse de flux – sanguin ou lymphatique [18, 21] – qui favoriserait les interactions moléculaires entre ces VE et les cellules avec lesquelles elles interagissent (Figure 1).

Des études suggèrent également que le répertoire de molécules de surface des VE tumorales est responsable de leur organotropisme (à l'instar des CTC). Chez la souris, il a été montré que des VE exprimant les intégrines $\alpha\beta4$ favorisent le développement de métastases dans le poumon, tandis que des VE exprimant les intégrines $\alpha\beta5$ favorisent des métastases dans le foie [22]. Ainsi, le site d'arrêt des VE tumorales circulantes (et donc le site de formation d'une niche pré-métastatique) pourrait dépendre de facteurs physiques (*via* les forces hémodynamiques) mais aussi biochimiques (le répertoire de molécules de surface des VE tumorales qui varie selon le type de cancer). Les forces hémodynamiques pourraient également influencer la distribution des facteurs tumoraux sécrétés de manière indirecte, par exemple en stimulant leur internalisation par les cellules endothéliales. Lors des phases précoces de la croissance et de l'invasion tumorales, les forces hémodynamiques sont donc importantes pour la dissémination des facteurs sécrétés par la tumeur primaire, à la fois car elles transportent ces facteurs, mais également parce qu'elles déterminent des sites favorables à leurs interactions avec leurs cibles à distance de la tumeur primaire.

Impact des liquides circulants sur la dissémination des cellules tumorales

En parallèle des éléments permettant l'établissement de niches pré-métastatiques, les cellules tumorales

⁹ Formation de nouveaux vaisseaux lymphatique à partir de vaisseaux existants.

répondent à de nombreux facteurs. Certains d'entre eux sont mécaniques, comme la pression interstitielle, et confèrent aux cellules tumorales un potentiel invasif les rendant capables de migrer activement dans le stroma, au sein et autour de la tumeur primaire. Elles profitent alors de l'angiogenèse et la lymphangiogenèse pour atteindre les systèmes circulatoires et y entrer par un processus d'intravasation [23]. Une fois en circulation, ces cellules tumorales deviennent circulantes (CTC) et sont emportées par les fluides corporels à distance de la tumeur primaire. Leur détection dans le sang représente alors un outil intéressant à la fois pour le diagnostic et pour la mise au point de traitements individualisés de la maladie [24, 50] (→).

L'importance de ces fluides circulants, en particulier du flux sanguin, dans la dissémination des cellules tumorales fut initialement soulevée par J. Ewing [25], puis fortement appuyée par les travaux de L. Weiss portant sur des centaines d'autopsies de patients atteints de cancer [26]. Dans ses études, Weiss corrèle la fréquence d'apparition de métastases à (1) l'architecture vasculaire ou (2) la nature capillaire des vaisseaux dans les organes cibles fortement touchés [26,27]. Il démontre ainsi qu'indépendamment du *seed and soil*, l'architecture vasculaire, le flux sanguin et l'approvisionnement en cellules tumorales qu'ils permettent, sont des contributeurs majeurs au développement de métastases. En plus de l'importance des paramètres hémodynamiques, des paramètres physiques simples, tels que la taille des cellules et l'étranglement des vaisseaux, ont aussi générés des discussions [8]. Sur un plan biomécanique et morphologique, des expériences de microscopie intravitale montrent que les cellules tumorales possèdent des diamètres supérieurs à celui des capillaires sanguins les plus fins et irriguant des organes vitaux, tels que les reins, les poumons et le cerveau. Ce paramètre peut, par conséquent, suffire à entraîner leur séquestration par occlusion, comme cela avait été suggéré il y a quelques années [28]. La contribution d'un tel mécanisme reste néanmoins à démontrer. Un autre paramètre mécanique influence la dissémination des CTC : les forces de cisaillements auxquelles elles sont soumises lorsqu'elles circulent et s'arrêtent. Ainsi, *in vitro*, les forces de cisaillement physiologiques, que l'on retrouve *in vivo* chez l'homme (Tableau 1), détruisent une grande partie des cellules tumorales circulantes [29, 30] (Figure 1). À ce stade, il est intéressant de spéculer que ce processus aboutit probablement à une sélection de CTC aux propriétés mécaniques plus adaptées à leur survie [31], et qui pourraient être autant de nouvelles cibles thérapeutiques. Les CTC sont également capables d'interagir avec d'autres cellules (tumorales ou sanguines) afin d'augmenter leur résistance au stress mécanique (Figure 1). Par exemple, leur capacité d'agrégation augmente leur résistance au stress et leur potentiel métastatique [32]. De la même manière, d'autres types cellulaires, sanguins ou issus du microenvironnement tumoral, interagissent avec les CTC et les protègent des forces de cisaillement, favorisant ainsi la progression métastatique. C'est le cas des fibroblastes [33], des neutrophiles [34] et des plaquettes sanguines [35], ce qui démontre l'importance du contexte intravasculaire, et des forces qui en découlent, dans le potentiel métastatique d'une cellule tumorale (Figure 1).

(→) Voir la Synthèse de A.R. Thierry et R. Tanos, *m/s* n° 10, octobre 2018, page 824

Au-delà de l'impact sur leur survie, les forces de cisaillement influencent de nombreuses caractéristiques intrinsèques des CTC. Le cycle cellulaire peut en effet être inhibé dans le cas d'une exposition à des forces de cisaillement importantes (> 10 Dynes/cm²) [36], ou activé *via* le co-activateur de transcription TAZ (*transcriptional coactivator with PDZ-binding motif*)¹⁰, dans le cas d'expositions à des forces très faibles ($< 0,1$ Dynes/cm²) [37]. Des forces de cisaillement élevées, comme celles trouvées dans certains capillaires et les artères (> 5 Dynes/cm²), forcent également les CTC à adopter des profils plus mésenchymateux, *via* la transition épithelio-mésenchymateuse¹¹ [38], et augmentent ainsi leur agressivité métastatique [39,40].

Les flux sanguins et lymphatiques, par leurs propriétés hémodynamiques intrinsèques, jouent un rôle déterminant dans la destination finale des CTC. Ainsi, les cellules qui ont survécu aux événements de collision, aux forces de cisaillement et échappé au système immunitaire, exploiteront leur potentiel adhésif et les propriétés hémodynamiques des vaisseaux qui les transportent, pour coloniser des régions vasculaires précises. En effet, les CTC s'arrêtent préférentiellement dans des vaisseaux sanguins dont les caractéristiques hémodynamiques (vélocité du flux sanguin notamment) sont permissives [21]. Ces propriétés leur permettent de s'arrêter et d'adhérer, de manière stable, aux cellules endothéliales par le biais de leur répertoire de molécules d'adhérence [41] (Figure 1). L'adhérence entre CTC et la paroi endothéliale n'est possible que si les forces d'interaction entre cellules tumorales et cellules endothéliales, résultant de la liaison entre ligand porté par l'une et récepteur présenté par l'autre, sont supérieures aux forces exercées par le flux [41]. Cette étape d'arrêt intravasculaire est essentielle au processus métastatique et peut également être influencée par les propriétés mécaniques de la paroi vasculaire et les propriétés visco-élastiques des cellules tumorales. Cependant, alors qu'une réduction de la perfusion sanguine favorise l'émergence de foyers métastatiques dans des régions vasculaires définies, l'étape essentielle d'extravasation des cellules tumorales requiert l'activation de la paroi endothéliale par des forces hémodynamiques. En effet, nous avons démontré que les CTC n'utilisent pas uniquement le mécanisme de diapédèse (largement décrit pour l'extravasation des

¹⁰ YAP1/TAZ : protéines mécano-sensibles participant à la régulation de l'expression de gènes en réponse à un étirement du cytosquelette.

¹¹ Processus au cours duquel une cellule perd ses caractéristiques épithéliales au profit de propriétés mésenchymateuses, synonymes de capacités de motilité et d'invasion.

leucocytes [42]) pour quitter la circulation sanguine et former des foyers tumoraux secondaires. L'extravasation des cellules tumorales fait aussi intervenir les cellules endothéliales constituant la paroi vasculaire, qui sont extrêmement sensibles au flux sanguin (Figure 1). Sous l'influence de signaux extracellulaires et du flux sanguin, cet endothélium est capable de se réorganiser autour des cellules tumorales intravasculaires, en formant des protrusions aboutissant à la création de nouvelles lumières vasculaires, et *in fine* à l'exclusion des CTC du milieu intravasculaire. Ce processus de remodelage endothélial [43] est sous le contrôle, entre autres, de forces de cisaillement et conduit à une extravasation « passive » des cellules tumorales (c'est-à-dire sans déformation cellulaire, contrairement à la diapédèse des leucocytes) [21]. Il est intéressant de noter qu'un tel processus est aussi observé dans le cas de caillots obstruant des micro-vaisseaux du cerveau qui sont expulsés par remodelage endothélial, ce qui conduit au rétablissement de la circulation sanguine normale [44].

Ces observations démontrent donc l'importance des propriétés mécaniques et hémodynamiques de l'environnement intravasculaire dans le potentiel métastatique des cellules tumorales circulantes.

Conclusion

De nombreuses recherches se concentrent sur l'étude de l'impact du microenvironnement tumoral, notamment de celui de propriétés mécaniques, sur la progression tumorale. Nous avons résumé ici les résultats récents qui démontrent que les fluides corporels, par les molécules qu'ils transportent et les forces qu'ils imposent sur les cellules stromales et tumorales, s'ajoutent à la liste des facteurs micro-environnementaux influençant le développement des cancers. Ils sont responsables de la dissémination de facteurs tumoraux sécrétés et des cellules tumorales circulantes, participent à la modification phénotypique des cellules tumorales, et jouent un rôle central dans la sélection (1) des sites préférentiels de formation des métastases et (2) des cellules tumorales qui parviennent à survivre au cours du processus métastatique. Aussi, la nature universelle (*a minima* commune à tous les cancers solides) de ce facteur rend pertinente la démarche de compréhension des mécanismes d'interactions et de résistances à ces fluides. En conclusion, nous espérons qu'une approche fondamentale de l'impact biophysique de la mécanique des fluides corporels sur la progression tumorale nourrira la recherche dans l'avenir et aboutira *in fine* à la découverte de nouvelles thérapies anti-cancéreuses. ♦

SUMMARY

Influence of fluid mechanics on metastasis formation

Metastases are the main cause of cancer-related deaths. The chain of events leading to their development is called "the metastatic cascade". The biological and biochemical aspects of this process have been well studied but the importance of biomechanical parameters only recently became a focus in the field. Studies have shown the biological fluids (blood, lymph and interstitial fluid) to play a key role in the metastatic cascade. These fluids participate in the transport of circulating tumor cells (CTCs) as well as the factors that they secrete, while at the same

time influencing the events of the metastatic cascade through the forces that they generate. The hemodynamic properties and topological constraints of the vascular architecture control the formation of metastatic niches and the metastatic potential of tumor cells. In this review, we discuss the importance of these mechanical forces and highlight the novel questions and research avenues that they open. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006 ; 127 : 679-95.
- Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011 ; 147 : 275-92.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889 ; 133 : 571-3.
- Swartz MA, Lund AW. Lymphatic and interstitial flow in the tumour microenvironment: linking mechanobiology with immunity. *Nat Rev Cancer* 2012 ; 12 : 210-9.
- Stylianopoulos T, Munn LL, Jain RK. Reengineering the physical microenvironment of tumors to improve drug delivery and efficacy: from mathematical modeling to bench to bedside. *Trends Cancer* 2018 ; 4 : 292-319.
- Goetz JG, Minguet S, Navarro-Lérida I, et al. Biomechanical remodeling of the microenvironment by stromal caveolin-1 favors tumor invasion and metastasis. *Cell* 2011 ; 146 : 148-63.
- Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, et al. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics* 2017 ; 7 : 1303-29.
- Wirtz D, Konstantopoulos K, Searson PC. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011 ; 11 : 512-22.
- Azevedo AS, Follain G, Patthabhiraman S, et al. Metastasis of circulating tumor cells: Favorable soil or suitable biomechanics, or both? *Cell Adh Migr* 2015 ; 9 : 345-56.
- Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002 ; 2 : 563-72.
- Wagner M, Wiig H. Tumor interstitial fluid formation, characterization, and clinical implications. *Front Oncol* 2015 ; 5 :
- Piotrowski-Daspit AS, Tien J, Nelson CM. Interstitial fluid pressure regulates collective invasion in engineered human breast tumors via Snail, vimentin, and E-cadherin. *Integr Biol (Camb)* 2016 ; 8 : 319-31.
- Leclers D, Durand K, Dutour A, et al. Vaisseaux lymphatiques et cancer. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 839-48.
- Broggi MAS, Maillat L, Clement CC, et al. Tumor-associated factors are enriched in lymphatic exudate compared to plasma in metastatic melanoma patients. *J Exp Med* 2019 ; 216 : 1091-107.
- Kowal J, Arras G, Colombo M, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 : E968-77.
- Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med* 2012 ; 18 : 883-91.
- Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015 ; 17 : 816-26.
- Hyenne V, Ghoroghi S, Collot M, et al. Studying the fate of tumor extracellular vesicles at high spatiotemporal resolution using the zebrafish embryo. *Dev Cell* 2019 ; 48 : 554-72.e7.
- Matsumoto A, Takahashi Y, Chang H-Y, et al. Blood concentrations of small extracellular vesicles are determined by a balance between abundant secretion and rapid clearance. *J Extracell Vesicles* 2019 ; 9 :
- Verweij FJ, Revenu C, Arras G, et al. Live tracking of inter-organ communication by endogenous exosomes in vivo. *Dev Cell* 2019 ; 48 : 573-89.e4.

RÉFÉRENCES

21. Follain G, Osmani N, Azevedo AS, et al. Hemodynamic forces tune the arrest, adhesion, and extravasation of circulating tumor cells. *Dev Cell* 2018 ; 45 : 33-52.e12.
22. Hoshino A, Costa-Silva B, Shen T-L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015 ; 527 : 329-35.
23. Chiang SPH, Cabrera RM, Segall JE. Tumor cell intravasation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016 ; 311 : C1-14.
24. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 781-91.
25. Ewing J. Neoplastic diseases: a treatise on tumours. *Br J Surg* 1928 ; 16 : 174-5.
26. Weiss L. Comments on hematogenous metastatic patterns in humans as revealed by autopsy. *Clin Exp Metastasis* 1992 ; 10 : 191-9.
27. Weiss L, Haydock K, Pickren JW, et al. Organ vascularity and metastatic frequency. *Am J Pathol* 1980 ; 101 : 101-13.
28. Kienast Y, Baumgarten L von, Fuhrmann M, et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat Med* 2010 ; 16 : 116-22.
29. Headley MB, Bins A, Nip A, et al. Visualization of immediate immune responses to pioneer metastatic cells in the lung. *Nature* 2016 ; 531 : 513-7.
30. Regmi S, Fu A, Luo KQ. High shear stresses under exercise condition destroy circulating tumor cells in a microfluidic system. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 39975.
31. Moose DL, Krog BL, Kim TH, et al. Cancer cells resist mechanical destruction in circulation via RhoA/actomyosin-dependent mechano-adaptation. *Cell Rep* 2020 ; 30 : 3864-74.e6.
32. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell* 2014 ; 158 : 1110-22.
33. Ao Z, Shah SH, Machlin LM, et al. Identification of cancer-associated fibroblasts in circulating blood from patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2015 ; 75 : 4681-7.
34. Szczerba BM, Castro-Giner F, Vetter M, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression. *Nature* 2019 ; 566 : 553-7.
35. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Platelets guide the formation of early metastatic niches. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : E3053-61.
36. Chang SF, Chang CA, Lee DY, et al. Tumor cell cycle arrest induced by shear stress: roles of integrins and Smad. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 3927-32.
37. Lee HJ, Ewera A, Diaz MF, et al. TAZ responds to fluid shear stress to regulate the cell cycle. *Cell Cycle* 2018 ; 17 : 147-53.
38. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014 ; 15 : 178-96.
39. Rizvi I, Gurkan UA, Tasoglu S, et al. Flow induces epithelial-mesenchymal transition, cellular heterogeneity and biomarker modulation in 3D ovarian cancer nodules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : E1974-83.
40. Choi HY, Yang GM, Dayem AA, et al. Hydrodynamic shear stress promotes epithelial-mesenchymal transition by downregulating ERK and GSK3 β activities. *Breast Cancer Res* 2019 ; 21 : 6.
41. Osmani N, Follain G, García León MJ, et al. Metastatic tumor cells exploit their adhesion repertoire to counteract shear forces during intravascular arrest. *Cell Rep* 2019 ; 28 : 2491-500.e5.
42. Muller WA. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol* 2011 ; 6 : 323-44.
43. Lapis K, Paku S, Liotta LA. Endothelialization of embolized tumor cells during metastasis formation. *Clin Exp Metastasis* 1988 ; 6 : 73-89.
44. Lam CK, Yoo T, Hiner B, et al. Embolus extravasation is an alternative mechanism for cerebral microvascular recanalization. *Nature* 2010 ; 465 : 478-82.
45. Darcy H. *Les fontaines publiques de la ville de Dijon : exposition et application des principes à suivre et des formules à employer dans les questions de distribution d'eau*. Paris : V. Dalmont, 1856 : 668 p. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k624312/f1n657.pdf>
46. Chary SR, Jain RK. Direct measurement of interstitial convection and diffusion of albumin in normal and neoplastic tissues by fluorescence photobleaching. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 5385-9.
47. Dixon JB, Greiner ST, Gashev AA, et al. Lymph flow, shear stress, and lymphocyte velocity in rat mesenteric prenodal lymphatics. *Microcirculation* 2006 ; 13 : 597-610.
48. Peng SL, Shih CT, Huang CW, et al. Optimized analysis of blood flow and wall shear stress in the common carotid artery of rat model by phase-contrast MRI. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 1-9.
49. Freund JB, Goetz JG, Hill KL, et al. Fluid flows and forces in development: functions, features and biophysical principles. *Development* 2012 ; 139 : 1229-45.
50. Thierry AR, Tanos R. La biopsie liquide : une voie possible pour le dépistage du cancer. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 824-32.
51. Marceaux C, Asselin-Labat ML. Étude des premiers événements contribuant à l'implantation des cellules cancéreuses dans une niche métastatique. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 109-12.

TIRÉS À PART
J.G. Goetz



Avec *m/s*, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE *M/S*
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org