médecine/sciences 2001 ; 17 : 790-1

Interaction cellule-matériau : une modulation biochimique ou biophysique ?

L'interaction d'une cellule avec une surface conditionne de nombreux aspects de son comportement : étalement, survie, prolifération, différenciation, migration. Ces phénomènes sont d'un grand intérêt théorique et pratique dans le domaine biomédical. Ainsi, la croissance neuronale au cours du développement cérébral est influencée par des interactions de contact *(m/s 2000, n°6-7, p. 751-6)*. Le départ d'une cellule maligne de la tumeur primitive vers un organe périphérique pour former une métastase est déterminé, au moins en partie, par des interactions adhésives [1]. La mise au point de biomatériaux « intelligents » en vue de réparer des tissus défaillants nécessite un contrôle précis de leur intégration dans l'environnement biologique([2] et *m/s 2000, n°4, p. 579*).

On peut concevoir au moins deux schémas permettant d'expliquer comment une cellule « perçoit » une surface qu'elle vient de rencontrer.

• Selon une conception biochimique, la surface est reconnue par des récepteurs spécialisés qui déclenchent une cascade de signalisation visant à produire une réponse appropriée. Par exemple, des intégrines, exprimées à la surface d'une cellule donnée, peuvent reconnaître des constituants des matrices extracellulaires synthétisées, ou seulement fixées, et engendrer, dans cette cellule, un signal d'induction de la division cellulaire [3]. Des chimiokines adsorbées sur une surface pourraient déclencher un phénomène polarisé de motilité cellulaire [4]. Pour comprendre les conséquences de l'interaction d'une cellule et d'une surface, il faut donc identifier les récepteurs mis en jeu et analyser les signaux biochimiques engendrés. Il s'agit d'une tâche particulièrement complexe, puisqu'une cellule peut exprimer des dizaines, voire des centaines de récepteurs susceptibles de perturber le réseau des messagers intracellulaires.

• La conception biophysique ou mécanique de l'interaction cellule-matériau est beaucoup plus simple et peut paraître naïve : la nature des molécules membranaires déterminera globalement une « énergie d'interaction » cellule-matériau. L'étalement cellulaire résultera d'un équilibre entre la « tension membranaire » de la cellule et l'« énergie d'adhérence ». Cet étalement déterminera à son tour certains aspects du comportement cellulaire. Ce schéma peut paraître simpliste, car il ignore la diversité des espèces moléculaires identifiées à la surface ou à l'intérieur des cellules. Cependant, cette vision physique est confortée par de nombreux travaux expérimentaux, dont l'un vient de faire l'objet d'un article [5] et d'un commentaire [6] dans les *PNAS*. Les expériences réalisées par l'équipe de Malcolm Steinberg reposent sur une observation originale associant des biologistes et des physiciens [7]. Ceux-ci avaient constaté que des agrégats de cellules embryonnaires comprimés entre des plaques se comportaient comme un liquide dont il était possible de mesurer la tension superficielle, qui constituait un paramètre représentatif de la cohésion tissulaire. Cette propriété avait été utilisée pour démontrer que cette cohésion tissulaire déterminait l'arrangement d'un agrégat hétérogène de cellules embryonnaires : les cellules les plus cohésives se groupaient au centre, alors que les cellules les moins « adhérentes » étaient rejetées en périphérie. Cette observation confortait le modèle d'adhésion différentielle élaboré par M. Sternberg pour expliquer les migrations cellulaires observées au cours du développement de l'embryon [8]. Dans le travail actuel, Ryan *et al.* [5] suggèrent que l'étalement d'un tissu sur une surface artificielle est déterminé par l'équilibre existant entre l'énergie de cohésion du tissu et l'énergie d'adhérence cellule-matériau. Pour évaluer cette hypothèse, les auteurs réalisent des surfaces d'adhésivité croissante au moyen de poly(désamino-tyrosyl tyrosine éthyl ester) contenant des quantités décroissantes d'un anti-adhésif, le polyéthylèneglycol. Par ailleurs, ils transfectent des cellules L, initialement non cohésives, pour obtenir des populations exprimant des cadhérines (R ou N) et dont la cohésivité, mesurée par la technique que nous avons mentionnée, varie de 1,9 à 8,7 millinewton/m. Lorsque les cellules sont déposées sur les substrats, l'étalement croît avec l'adhésivité des surfaces et décroît avec la cohésivité des cellules.

Ce travail complète de nombreuses observations antérieures. On sait depuis longtemps que des cellules déposées sur des substrats hétérogènes se rassemblent sur les régions les plus adhésives. C'est le phénomène d'haptotaxie. Folkman et Moscona [9], qui s'intéressaient au contrôle de la prolifération cellulaire, avaient manipulé l'étalement de cellules endothéliales en les cultivant sur des surfaces d'adhésivité décroissante (celles-ci étaient recouvertes d'une quantité croissante d'un polymère anti-adhésif), ou à des densités croissantes (ce qui gênait l'étalement par encombrement stérique). Ces auteurs ont constaté que la hauteur cellulaire était d'autant plus faible que le substrat était plus adhésif, ce qui suggérait l'existence d'une compétition entre la « tension de membrane » et l'énergie d'adhérence. De plus, ils ont observé que le taux de prolifération des cellules était directement lié à leur hauteur, que celle-ci soit déterminée par l'adhésivité du substrat ou par l'encombrement stérique. Plus récemment, l'équipe de D. Lauffenburger [10] a étudié l'influence des phénomènes adhésifs sur la migration de cellules déposées sur une surface. Ces auteurs ont modulé l'interaction cel-

lule-substrat en préparant des cellules exprimant des récepteurs de la fibronectine de densité et d'activité graduées. Ils ont également préparé des substrats recouverts de densités croissantes de fibronectine. Pour chaque combinaison cellule-substrat ils ont alors mesuré d'une part la vitesse de migration des cellules, d'autre part la force nécessaire pour les détacher du support au moyen d'un écoulement liquide. Les résultats suggèrent que la vitesse de déplacement des cellules était essentiellement déterminée par la résistance mécanique de l'attachement. La vitesse était maximale pour une force de quelques dizaines de nanonewtons. La migration était inefficace lorsque l'attachement était excessif ou, au contraire, trop faible. Ce résultat est en accord avec le modèle actuel de migration selon lequel une cellule peut progresser en émettant un lamellipode qui va s'attacher à l'avant, et produire une force de traction qui entraînera la cellule si la partie postérieure peut se détacher de la surface.

Ces résultats d'une attrayante simplicité ne doivent pas masquer la complexité des phénomènes sous-jacents.

D'une part, les paramètres que nous avons mentionnés (tension superficielle des tissus embryonnaires, résistance mécanique de l'attachement cellulaire) ne sont pas intrinsèques mais dépendent fortement des conditions expérimentales. Par exemple, la force nécessaire pour détacher une cellule d'une surface dépend largement du temps d'application. L'énergie d'adhérence de deux surfaces biologiques dépend de la réorganisation des molécules membranaires dans la région de contact, comme cela peut être prédit théoriquement [11], et démontré expérimentalement [12]. Ainsi, lorsque l'on sépare mécaniquement deux cellules pour mesurer la « force d'adhérence », les récepteurs se concentrent dans la région de contact au fur et à mesure que celle-ci se réduit, ce qui augmente l'énergie d'adhérence par unité de surface. Réciproquement, les aires de contact peuvent être limitées par le nombre de récepteurs disponibles pour l'adhésion plutôt que par la résistance de la cellule à la déformation. Enfin, les cellules vivantes sont sensibles aux efforts mécaniques, et une simple traction sur leur membrane suffit à déclencher une cascade de signalisation [13] qui ne peut manquer d'affecter la structure cellulaire, en particulier l'organisation du cytosquelette.

D'autre part, les travaux que nous venons de mentionner révèlent une lacune majeure. Nous ne disposons pas de méthode fiable permettant de prédire l'énergie d'une interface cellule-cellule ou cellule-matériau à partir de propriétés mesurables des surfaces séparées. Cette difficulté a été rencontrée depuis longtemps par les physicochimistes des surfaces, qui savent mesurer la tension superficielle des liquides, mais ne peuvent pas déterminer de manière simple l'énergie de surface d'un solide ni prédire avec certitude le travail d'adhérence d'un liquide sur une surface. Si cette difficulté était résolue, la conception mécanique de l'interaction cellule-matériau pourrait constituer un outil efficace de prédiction du comportement des cellules aux interfaces. Elle pourrait également simplifier l'appréhension des phénomènes biochimiques complexes dont la combinaison détermine les paramètres physiques que nous avons évoqués.

1. Pierres A, Benoliel AM, Bongrand P. Les molécules d'adhésion en cancérologie. *Rev Méd Interne* 1999 ; 20 : 1099-113.
2. Vacanti JP, Langer R. Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet* 1999 ; 354 (suppl 1) : 32-4.
3. Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science* 1995 ; 268 : 233-9.
4. Cyster JG. Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. *Science* 1999 ; 286 : 2098-102.
5. Ryan PL, Foty RA, Kohn J, Steinberg MS. Tissue spreading on implantable substrates is a competitive outcome of cell-cell vs. cell-substratum adhesivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 : 4323-7.
6. Lauffenburger DA, Griffith LG. Who's got pull around here ? cell organization in development and tissue engineering. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 4282-4.
7. Foty RA, Forgacs, CPfleger CM, Steinberg MS. Liquid properties of embryonic tissues: measurement of interfacial tensions. *Phys Rev Lett* 1994 ; 72 : 2298-301.
8. Foty RA, Pfleger CM, Forgacs G, Steinberg MS. Surface tensions of embryonic tissues predict their mutual envelopment behavior. *Development* 1996 ; 122 : 1611-20.
9. Folkman J, Moscona A. Role of cell shape in growth control. *Nature* 1978 ; 273 : 345-9.
10. Palecek SP, Loftus JC, Ginsberg MH, Lauffenburger DA, Horwitz AF. Integrin-ligand binding properties govern cell migration speed through cell-substratum adhesiveness. *Nature* 1997 ; 385 : 537-40.
11. Bell GI, Dembo M, Bongrand P. Cell Adhesion: competition between nonspecific repulsion and specific bonding. *Biophys J* 1984 ; 45 : 1051-64.
12. Tözeren A. Cell-cell conjugation. Transient analysis and experimental implications. *Biophys J* 1990 ; 58 : 641-52.
13. Horoyan M, Benoliel AM, Capo C, Bongrand P. Localization of calcium and microfilaments changes in mechanically stressed cells. *Cell Biophys* 1990 ; 17 : 203-14.

Pierre Bongrand

Laboratoire d'immunologie, Inserm U. 387, Hôpital de Sainte-Marguerite, BP 29, 13274 Marseille Cedex 09, France.
e-mail : bongrand@marseille.inserm.fr

XIVth International Workshop Gastroduodenal pathology and *Helicobacter pylori*
Strasbourg, 5-8 septembre 2001

European *Helicobacter pylori* study group

Comité d'organisation
Peter Malfertheiner (Allemagne)
Francis Mégraud (France)

Renseignements et inscriptions
Catherine Altermann
Tél. : +43-1-405 13 83 14 – Fax : +43-1-407 82 74 – e-mail : catherine.altermann@medacad.org