

Communiqué de Presse

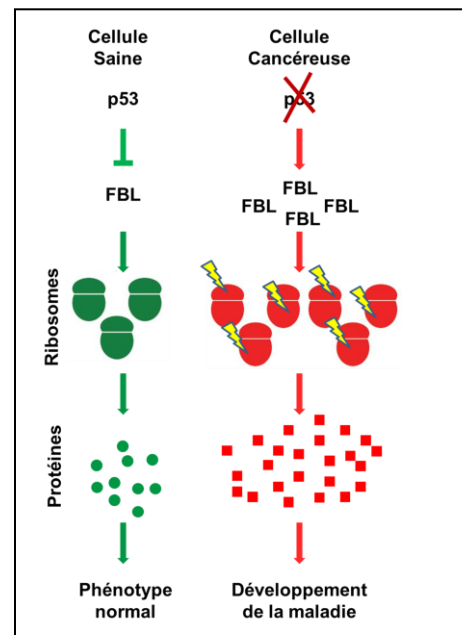
Altération des ribosomes : un défaut inattendu qui favorise le cancer

L'équipe « Domaines Nucléaires et Pathologie » dirigée par Jean-Jacques Diaz, rattachée au Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL, Inserm/CNRS/Centre Léon Bérard/Université Claude Bernard Lyon 1) et localisée au Centre Léon Bérard, vient de démontrer que la machinerie cellulaire (le ribosome) qui fabrique les protéines est dénaturée dans les tumeurs du sein et du côlon. Dans les cellules cancéreuses, en l'absence du gène « protecteur » p53, une forte quantité de fibrillarine, une enzyme qui influence la qualité des ribosomes, est anormalement produite. Cette forte quantité de fibrillarine est alors responsable de la production de ribosomes modifiés. Les chercheurs lyonnais ont montré que ces ribosomes modifiés produisent préférentiellement des protéines favorisant la prolifération et la survie des cellules cancéreuses quand ces dernières sont soumises à différents types de stress tels que les traitements par chimiothérapies. Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de thérapies innovantes anti-cancéreuses, ciblant ces machineries anormales.

Les résultats de cette étude sont publiés dans un Article de la revue *Cancer Cell* datée du 9 septembre 2013.

Les travaux de recherche de l'équipe de Jean-Jacques Diaz, directeur de l'équipe « Domaines Nucléaires et Pathologies » au Centre de recherche en cancérologie de Lyon¹ portent sur un mécanisme clé du fonctionnement d'une cellule : la production des protéines, qui est réalisée par l'intermédiaire de « petits robots spécialisés » appelés ribosomes. Les ribosomes ont pour mission de récupérer le message génétique qui est encore codé, et de le décrypter pour aboutir à une information décodée sous forme de protéines actives. Ces protéines, comme par exemple l'insuline, vont ensuite jouer des rôles dans différents mécanismes physiologiques de l'organisme, comme par exemple le contrôle de la glycémie.

L'équipe de Jean-Jacques Diaz s'intéresse plus spécifiquement au rôle que jouent les ribosomes dans le cancer. En effet, la prolifération des cellules cancéreuses est plus importante que celle des cellules saines et nécessite donc une quantité accrue de ribosomes qui seront à même de suivre le rythme plus soutenu de besoins en protéines. L'équipe a souhaité s'intéresser au rôle que pouvait également jouer la qualité des ribosomes produits dans les cellules cancéreuses, comme acteur potentiel de la progression de la maladie.



Dans l'étude qui vient d'être publiée, les chercheurs ont identifié de façon précise certaines modifications des ribosomes qui surviennent au cours du développement des cancers du sein et du côlon, et qui favorisent le développement de la maladie. Les chercheurs ont utilisé des lignées cellulaires qui ont perdu le gène p53, qui joue un rôle crucial de protection car « gardien de l'intégrité du génome ». La perte de p53 est d'ailleurs détectée dans environ 50% des cancers. Dans les lignées utilisées par les chercheurs, il était connu que p53 conduisait à une augmentation de la quantité des ribosomes. Dans cette étude, les chercheurs montrent en plus que la qualité des ribosomes est altérée (voir schéma). Au niveau

¹ (CNRS/Inserm/Centre Léon Bérard/Université Claude Bernard 1)

mécanistique, il a été montré que l'absence de p53 conduit à une plus grande production de fibrillarine (FBL), une enzyme qui influence la qualité des ribosomes. La quantité anormale de FBL induit une production de ribosomes spécifiques des cellules cancéreuses qui synthétiseront alors préférentiellement des protéines favorisant non seulement la prolifération mais aussi la survie des cellules cancéreuses quand elles sont soumises à différents types de stress tels que les traitements par chimiothérapies. Les chercheurs ont d'ailleurs observé que l'accumulation de la FBL est associée à un mauvais pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Ce travail révèle un p53 « gardien de l'intégrité du protéome », le protéome étant l'ensemble des protéines exprimées par un génome donné à un instant donné de la vie de la cellule. Fruit d'une collaboration entre des chercheurs français et écossais, ce travail pose les bases d'une thématique jusqu'à présent très peu explorée en cancérologie. C'est ainsi que ce travail qui a révélé une caractéristique inattendue des cellules cancéreuses ouvre des perspectives prometteuses avec l'identification d'une nouvelle catégorie de cibles thérapeutiques en cancérologie : les ribosomes.

Source:

p53 acts as a safeguard of translational control by regulating fibrillarin and rRNA methylation in cancer
Cancer Cell, édition en ligne du 9 septembre 2013

Virginie Marcel^{1,2}, Sandra E. Ghayad^{1,2}, Stéphane Belin^{1,2}, Gabriel Therizols^{1,2}, Anne-Pierre Morel^{1,2}, Eduardo Solano-González³, Julie A. Vendrell^{1,2,4,5}, Sabine Hacot^{1,2}, Hichem C. Mertani^{1,2}, Marie Alexandra Albaret^{1,2}, Jean-Christophe Bourdon⁵, Lee Jordan⁶, Alastair Thompson⁵, Yasmine Tafer^{1,2}, Rong Cong⁷, Philippe Bouvet⁷, Jean-Christophe Saurin^{1,2,8}, Frédéric Catez^{1,2}, Anne-Catherine Prats³, Alain Puisieux^{1,2} & Jean-Jacques Diaz^{1,2}.

¹Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon UMR Inserm 1052 CNRS 5286, Centre Léon Bérard, F-69373, Lyon, France

²Université de Lyon, F-69003, Lyon, France. Université Lyon 1, ISPB, Lyon, F-69622, France, F-69000 Lyon, France

³Université de Toulouse, Université Toulouse III – Paul Sabatier, TRADGENE, EA4554, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, 1 Avenue Jean Poulhes, BP 84225, F-31432 Toulouse, France

⁴ISPB, Faculté de Pharmacie, Université Lyon 1, Lyon, France

⁵Dundee Cancer Center, Clinical Research Center, Ninewells hospital and Medical School, Scotland, UK

⁶Department of Pathology, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee DD1 9SY, UK

⁷Laboratoire Joliot-Curie, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université de Lyon, CNRS USR 3010, SFR BioSciences UMS3444, Lyon 69364, France

⁸Gastroenterology Unit, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, 69002 Lyon, France

Contact chercheur :

Jean-Jacques Diaz, directeur de recherche INSERM

Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL) (Inserm/CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1/ Centre Léon Bérard)

04 78 78 28 19

jean-jacques.diaz@lyon.unicancer.fr

Contact presse :

Béatrice Dias / Université Claude Bernard Lyon 1 / 04 72 44 79 98 / beatrice.dias@univ-lyon1.fr

Blandine Bruneel / CRCL / 04 69 16 66 53 / blandine.bruneel@lyon.unicancer.fr

Communication en région

Nathalie Blanc / Centre Léon Bérard / 04 78 78 51 43 / nathalie.blanc@lyon.unicancer.fr

Sébastien Buthion / CNRS Rhône Auvergne / 06 88 61 88 96 / communication@dr7.cnrs.fr

Patricia Lefort / Inserm Rhône-Alpes Auvergne / 04 72 13 88 04 / patricia.lefort@inserm.fr