

Communiqué de presse 23 avril 2002

Découverte d'une « escorte protéine » de l'incontournable Ras dont le gène est muté dans 30 à 60 % des cancers

Pour leur bon fonctionnement, les organismes vivants doivent éliminer toute cellule déficiente. Une règle qui n'est pas toujours observée. Pour preuve, les cellules cancéreuses, même si elles n'assurent plus leur fonction, continuent à proliférer dans l'organisme : elles "font la sourde oreille" aux ordres venus de l'extérieur. Le cancer est donc, entre autres, une maladie de la transmission des signaux.

Des chercheurs du CNRS à l'Institut Curie (unité Inserm 528) s'intéressent aux mécanismes véhiculant l'information dans les cellules et tout particulièrement à la protéine Ras, dont le gène est muté dans 30 à 60 % des cancers et par laquelle transite la plupart des signaux stimulant la prolifération cellulaire. Ils viennent de découvrir que la protéine PDE δ joue un rôle important dans le processus qui permet à Ras d'atteindre son lieu d'activité. Cette "escorte protéine" pourrait constituer une cible pour de nouveaux traitements contre le cancer.

Ces résultats, publiés dans *The Journal of Biological Chemistry* du 26 avril 2002, sont l'occasion de faire un point sur la signalisation cellulaire*¹ et ses enjeux.

Un axe de recherche qui a déjà donné naissance à de nouveaux médicaments anti-cancéreux (Herceptin®, Iressa® et Glivec®), mais où il reste encore beaucoup à explorer. C'est en développant les connaissances fondamentales sur la signalisation cellulaire que des cibles thérapeutiques et diagnostiques pourront être découvertes : une des voies les plus prometteuses pour le traitement du cancer.

Imaginez-vous aux commandes d'un vaisseau composé de plusieurs milliers de milliards d'individus. Impossible selon vous. Ce casse-tête est pourtant résolu depuis longtemps par tous les êtres vivants. En effet, chaque jour dans notre organisme, 60 000 milliards de cellules remplissent la fonction qui leur a été assignée, tout en gardant un œil sur leurs voisins. Une prouesse qui n'est possible que par la communication quasi constante entre les cellules. Pour cela, elles reçoivent une multitude de signaux de leur environnement (autres cellules, tissus et organes de l'organisme). Une fois interprétés, ces signaux vont permettre aux cellules de déterminer leur position et leur rôle dans l'organisme. Ils sont indispensables à la prolifération, à la différenciation, à la morphologie et à la mobilité des cellules. Au niveau des organes, ces signaux assurent le maintien harmonieux de la taille et de la fonction des tissus.

Un système extrêmement bien rôdé dont la moindre défaillance peut conduire à la catastrophe : si l'une des cellules échappe aux mécanismes de surveillance, elle peut alors devenir immortelle et proliférer de façon anarchique, ce qui peut conduire à l'apparition d'une tumeur.

Une cascade de protéines pour véhiculer l'information

Les cellules peuvent communiquer entre elles par l'intermédiaire de divers facteurs (hormones, cytokines, facteurs de croissance) ou directement par contact avec leurs voisines. Chaque cellule possède à sa surface des récepteurs membranaires* où se fixent les facteurs informatifs venus de l'extérieur.

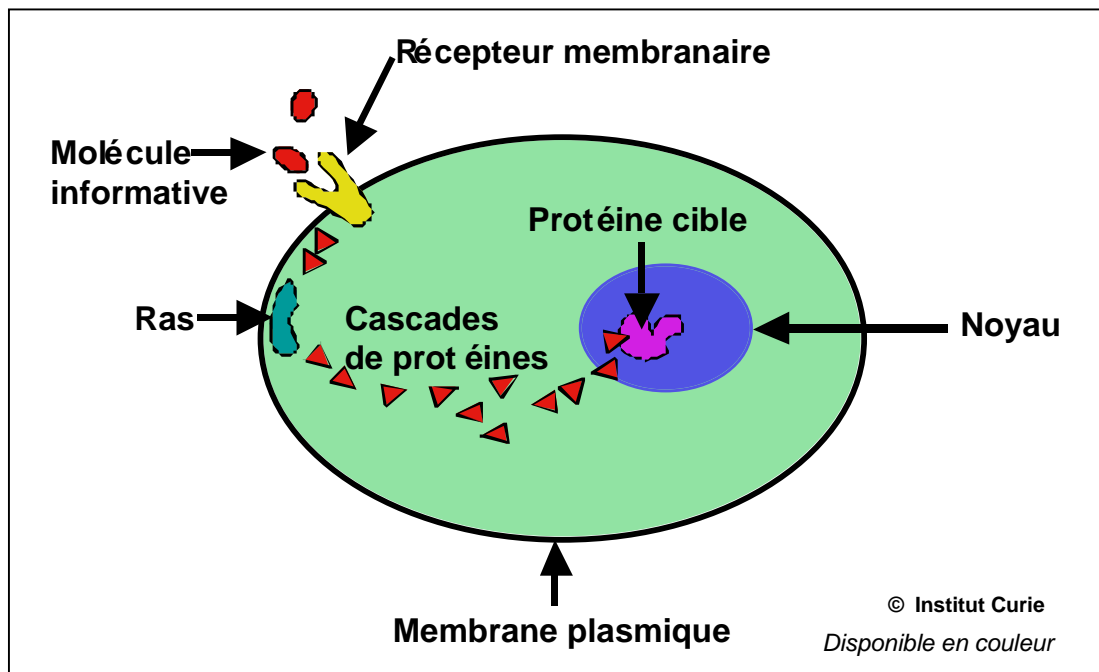
Reste ensuite à véhiculer l'information jusqu'à sa destination finale dans la cellule, une protéine cible, le plus souvent située dans le noyau, où elle modifie l'expression de gènes spécifiques et donc le comportement de la cellule.

¹ Les termes suivis de * sont définis dans le "petit glossaire cellulaire" p.5.

A cette fin, une multitude de protéines joue le rôle de messagers. Concrètement, la réception du message à la surface de la cellule va activer une protéine à l'intérieur de celle-ci qui, elle-même, en active une autre et ainsi de suite : telles les coureurs d'un quatre fois cent mètres, les protéines se passent le relais.

Pour activer leurs consœurs, elles disposent de divers mécanismes : le plus fréquemment utilisé consiste à modifier chimiquement les protéines, ce qui change leur conformation* et consécutivement leur fonction.

La manière dont va réagir une cellule varie, premièrement, selon la nature des récepteurs présents sur sa membrane et, deuxièmement, selon les protéines qu'elle possède et grâce auxquelles elles véhiculent l'information reçue. Ainsi, une même molécule informative peut avoir divers effets selon la nature de la cellule.



Le cancer, une maladie de la transmission des signaux

Contrairement à de nombreuses autres maladies liées au développement d'un agent extérieur (virus, bactéries) au sein de notre organisme, le cancer est une maladie du dysfonctionnement cellulaire. C'est l'accumulation de défauts dans plusieurs gènes impliqués dans la transmission des signaux et la surveillance de la machinerie cellulaire qui déclenche le processus de cancérogenèse.

Les cellules cancéreuses, outre le fait qu'elles deviennent immortelles, perdent la capacité à contrôler leur prolifération et leur différenciation, mais aussi leur fonction propre et celle qui leur est assignée au sein du tissu ; en résumé, elles "oublient" tous les processus reposant sur la signalisation cellulaire. D'où l'importance de comprendre les voies de signalisation pour le développement de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques contre le cancer.

Les traitements issus de ces recherches fondamentales commencent déjà à voir le jour : Herceptin®, Iressa® et Glivec®² sont des drogues "anti-signalisation" dans le sens où elles se fixent au niveau de récepteurs membranaires ou de protéines impliqués dans la transmission des signaux. Bien qu'agissant selon des mécanismes distincts, il en résulte un blocage de la cascade de signalisation et la mort de la cellule.

C'est en complétant ces connaissances fondamentales que de nouvelles molécules "anti-signalisation" pourront à l'avenir être mises au point.

Ras, "plaque tournante" de la signalisation cellulaire

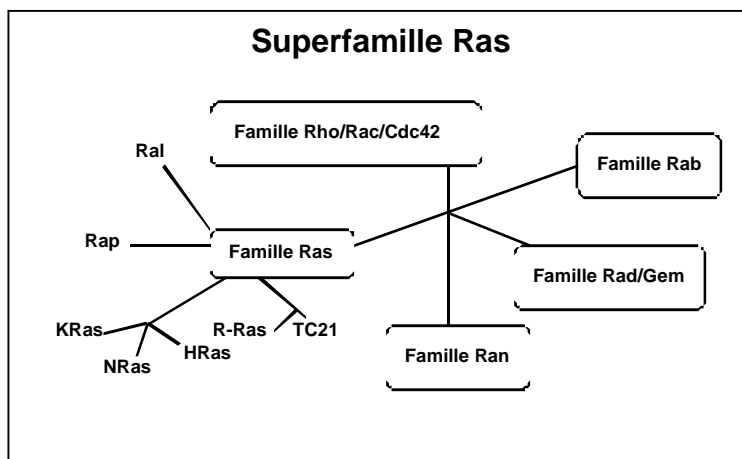
Tous les signaux stimulant la prolifération cellulaire "transitent" à un moment ou à un autre par l'une des trois protéines appelées Ras. Elles ont donc suscité l'intérêt de nombreux chercheurs en cancérologie. C'est notamment le cas de l'Unité Inserm 528 "Transduction du signal et oncogenèse" dirigée par Jean de Gunzburg, directeur de recherche CNRS à l'Institut Curie, qui étudie la réponse cellulaire aux signaux et leur dérégulation dans la genèse des cancers.

² Glivec® (imatinibum) et Iressa® (ZD 1839) bloquent l'action des récepteurs membranaires de type tyrosines kinases : Glivec® agit, entre autres, sur la protéine bcr-Abl, caractéristique des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et Iressa® est utilisé contre la protéine EGFR (récepteur à l'EGF) dans certaines tumeurs solides. Herceptin® (trastuzumab) est un anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre la protéine HER2 exprimée à la surface des cellules malignes de 25 à 30 % des cancers du sein.

Attention famille nombreuse

Si le terme Ras est un nom générique pour désigner une famille de protéines, il peut aussi désigner une protéine spécifique. Une petite explication s'impose.

La **superfamille Ras** regroupe une multitude (près d'une centaine chez l'homme) de protéines, généralement impliquées dans le contrôle de fonctions essentielles à la cellule. Elles possèdent toutes une structure homologue et sont regroupées, selon leurs homologies, en cinq familles : Ras, Ran, Rad/Gem, Rab et Rho/Rac/Cdc42.



Dans la superfamille Ras, on trouve donc la **famille Ras** dont les membres interviennent plus particulièrement dans la prolifération et la différenciation.

Et à l'intérieur de cette famille Ras, il existe **trois protéines qui portent le nom Ras** (HRas, KRas et NRas) ainsi que de nombreuses autres protéines, dont les protéines Rap.

Par la suite, nous allons nous intéresser aux protéines Ras (sans distinguer H, K et NRas), ainsi qu'aux protéines Rap.

Ras, des interrupteurs biologiques

Ancrées à la face interne de la membrane cellulaire, les protéines Ras sont activées par des signaux via des récepteurs membranaires. Elles fonctionnent comme des interrupteurs passant successivement d'un état à l'autre : actif et inactif (voir schéma page 5). Lorsqu'elles sont activées, les protéines Ras déclenchent plusieurs cascades de protéines :

- la voie des MAP kinases qui régule essentiellement la prolifération,
- la voie de la PI3kinase dont une des fonctions est d'inhiber l'apoptose*,
- la voie Ral qui intervient principalement dans l'exocytose* et l'endocytose*.

Ces différentes voies coopèrent afin d'assurer la coordination des fonctions cellulaires indispensables au déroulement harmonieux des processus extrêmement complexes que sont prolifération ou différenciation.

Quand la transmission se dérègle...

De nombreuses mutations génétiques aboutissent à la production d'une protéine anormale, qui peut alors être surexprimée, incomplète, continuellement active ou inactive. Lorsqu'une protéine constamment active est produite à n'importe quel point de la signalisation cellulaire, elle peut participer au développement d'un cancer. Les gènes codant pour ces protéines sont appelés oncogènes.

Lorsqu'une mutation intervient dans l'un des gènes *ras*, les protéines Ras sont alors produites sous une forme anormale, ce qui les rend continuellement actives. **Les mutations des gènes *ras*, donnant lieu à une forme constitutivement active de la protéine, sont d'ailleurs retrouvées dans 30 à 60 % des cancers humains.** En particulier, le gène *ras* est muté dans 90 % des cancers du pancréas et environ 60 % des cancers colorectaux.

A elle seule, la mutation d'un oncogène n'est toutefois pas suffisante pour mener au cancer. D'autres altérations génétiques sont requises pour empêcher la cellule de contrecarrer les dérèglements de la signalisation cellulaire : les gènes suppresseurs de tumeurs (p53, Rb, p21, BRCA1, BRCA2...), gardiens du contrôle de la prolifération et de l'intégrité du génome, doivent par ailleurs être inactivés. On estime aujourd'hui qu'il faut quatre à cinq "défauts" indépendants pour mener au développement d'un cancer.

Rap, des proches cousines de Ras

L'équipe de Jean de Gunzburg à l'Institut Curie s'intéresse tout particulièrement à deux branches de la famille Ras, les protéines Ras et Rap. Identifiées en 1988, les protéines Rap sont au nombre de deux : Rap 1 et Rap 2.

Tout comme les Ras, les protéines Rap sont des interrupteurs à deux positions, active et inactive. En revanche, elles sont impliquées dans des cascades protéiques distinctes de celles déclenchées par les protéines Ras. Afin d'élucider certains mécanismes de la signalisation cellulaire, les biologistes de l'Institut Curie cherchent à comprendre le fonctionnement de ces deux protéines.

PDE δ , une escorte pour les protéines Ras et Rap

L'équipe de Jean de Gunzburg vient notamment de montrer qu'une protéine, préalablement isolée par une équipe américaine, la PDE δ , interagit à la fois avec les protéines Ras, les protéines Rap et un certain nombre de leurs congénères. Ils ont ainsi observé que PDE δ escorte les protéines Ras et Rap en cours de maturation³, du cytosol* jusqu'aux membranes (Ras va à la membrane plasmique ; Rap va sur des membranes intracellulaires). Puisque PDE δ se fixe sur les protéines Ras immatures, on peut en déduire qu'elle n'intervient pas dans le "relais quatre fois cent mètres", mais en amont de la cascade protéique.

C'est la première fois qu'une protéine régulant l'association des protéines Ras et Rap aux membranes est ainsi mise en évidence (voir schéma p. 6).

Une découverte fondamentale qui ouvre la voie à de nouvelles stratégies. En effet, pourquoi ne pas envisager alors de "désactiver" la protéine Ras, bloquée dans 30 à 60 % des cancers humains sous sa forme active, par l'intermédiaire de la protéine PDE δ ?

Vers de nouvelles stratégies thérapeutiques

Les chercheurs de l'Institut Curie travaillent parallèlement sur d'autres protéines de la superfamille Ras pour connaître leurs rôles dans cette merveilleuse mais très complexe usine qu'est la cellule. En effet, une meilleure connaissance du fonctionnement normal de la cellule permet de mieux comprendre les processus de cancérogenèse, qui sont intimement liés au dérèglement de ces mécanismes : une voie très prometteuse pour l'identification de cibles thérapeutiques ou diagnostiques.

Si des premiers traitements anticancéreux issus des recherches sur la signalisation cellulaire ont déjà vu le jour, ce n'est qu'un début. D'autres traitements sont en cours de développement ou en essais cliniques et devraient donc devenir disponibles dans les années qui viennent.

Référence

The δ subunit of retinal Rod cGMP Phosphodiesterase regulates the membrane association of Ras and Rap GTPases

Vanessa Nancy¹, Isabelle Callebaut², Ahmed El Marjou³ et Jean de Gunzburg¹

***The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, issue 17, pp. 15076-15084, avril 26, 2002**

¹ Laboratoire Transduction du signal et oncogénèse, Unité 528 Inserm

² Laboratoire de Minéralogie-Cristallographie, Système moléculaire et biologie structurale, UMR 7590 CNRS/Universités Paris 6 et 7

³ Laboratoire Compartimentation et dynamique cellulaire, UMR 144 CNRS/Institut Curie

Contacts presse

Institut Curie Relations Presse	Catherine Goupillon	Tél 01 44 32 40 63	service.presse@curie.fr
	Céline Giustranti	Tél 01 44 32 40 61	Fax 01 44 32 41 67
Iconographie	Cécile Charré	Tél 01 44 32 40 51	
Inserm	Nathalie Christophe/Séverine Ciancia	Tél 01 44 23 60 85/86	presse@tolbiac.inserm.fr

³ Une fois synthétisées, les protéines Ras et Rap doivent subir des modifications chimiques qui les rendent "prêtes à l'emploi" (matures) ; ces modifications leur permettent de se fixer à la membrane de certains compartiments de la cellule, étape indispensable pour que ces protéines soient opérationnelles.

Petit glossaire cellulaire

Apoptose : Sorte de suicide cellulaire, l'apoptose a lieu dans les cellules trop endommagées. On parle aussi de "mort cellulaire programmée".

Conformation : Etat d'une protéine caractérisée par sa forme dans l'espace ainsi qu'un état fonctionnel (actif ou inactif, par exemple).

Cytosol : Cytoplasme à l'exclusion des organites membranaires tels que le réticulum endoplasmique et les mitochondries.

Endocytose : Ingestion de matériaux par une cellule grâce à une invagination de la membrane plasmique et à son internalisation dans une vésicule limitée par une membrane.

Exocytose : Processus par lequel la plupart des composants sont sécrétés à partir d'une cellule. Ces composants (molécules) sont "emballés" dans des vésicules entourées d'une membrane qui fusionnent avec la membrane plasmique, libérant leur contenu à l'extérieur.

Récepteur membranaire : Protéine qui lie une molécule informative extracellulaire spécifique (ligand) et initie une réponse dans la cellule.

Signalisation cellulaire : Processus par lequel une cellule traduit un signal extracellulaire en une réponse intracellulaire.