



L'Institut
Curie

Face au cancer
L'union d'un Hôpital
et d'un Centre
de Recherche



CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Communiqué de presse 1^{er} mai 2003

Développement métastatique

La protéine Akt : « carburant » de la migration des cellules tumorales

Si les cellules sont généralement plutôt casanières, l'envie peut parfois leur prendre d'aller voir ailleurs : un vagabondage aux conséquences très variables.

Au cours du développement embryonnaire, les cellules doivent migrer pour donner naissance à de nouveaux tissus. Cet esprit vagabond est indispensable au modelage du futur être vivant.

En revanche lorsque des cellules tumorales acquièrent la capacité de se déplacer et d'envahir d'autres tissus, il y a un risque de métastases, ce qui rend d'autant plus difficile le traitement du cancer.

A l'Institut Curie, des chercheurs de l'Inserm dans une unité CNRS viennent de montrer que la protéine Akt est un « carburant » permettant aux cellules épithéliales de se déplacer.

Publiée dans *Cancer Research* du 1^{er} mai 2003, cette découverte offre de nouvelles perspectives thérapeutiques puisqu'en modifiant la protéine Akt, la formation des métastases pourrait être enrayée.

L'union fait la force : tel est le mot d'ordre chez les cellules épithéliales. Organisées en feuillets, elles recouvrent une surface externe, comme la peau, ou une cavité de l'organisme, comme la muqueuse intestinale, et doivent rester soudées au sein de leur tissu pour remplir les fonctions qui sont les leurs. Cette cohésion est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme et, en bons petits soldats, les cellules épithéliales sont censées rester « fidèles » à leur tissu d'origine jusqu'à leur mort. Mais aucun système n'est parfait et des dérèglements peuvent survenir.

C'est généralement par une série d'accidents génétiques que débute la « mutinerie » cellulaire. Les anomalies s'accumulent sur des gènes qui régissent les processus vitaux (division, différenciation, réparation, apoptose). La cellule devenue anormale échappe à toute régulation : le processus de cancérogenèse est amorcé. Issues d'une première cellule mutée, les cellules cancéreuses forment alors une tumeur qui devient de plus en plus agressive pour son environnement et échappe inéluctablement à tout contrôle.

Quand les cellules s'échappent...

Certaines cellules cancéreuses n'arrêtent pas leur progression à la seule invasion du tissu d'origine, mais se propagent dans l'ensemble de l'organisme. Ce long cheminement des cellules tumorales n'est possible qu'au prix de nombreuses mutations. C'est la perte progressive de la fonction ou l'accroissement d'activité de certaines protéines qui leur permet de pénétrer dans un autre tissu, de perforer un vaisseau sanguin ou lymphatique, de se propager avant d'adhérer à la paroi d'un capillaire puis d'envahir un nouveau tissu. Le parcours et les organes cibles des cellules tumorales « circulantes » varient généralement selon la nature et l'implantation du cancer primitif.

Tant que les cellules restent groupées, la tumeur est considérée comme localisée et par la même maîtrisable. Un traitement local (chirurgie, radiothérapie) conduit alors à la guérison du patient. En revanche lorsque les cellules acquièrent la capacité de disséminer dans l'organisme, la tumeur est alors considérée comme métastatique et son éradication rendue plus complexe.

A l'Institut Curie, l'équipe de Lionel Larue¹ cherche à savoir comment les cellules, et tout particulièrement les cellules épithéliales, acquièrent leur capacité à migrer dans l'organisme. Ce phénomène se produit aussi bien au cours du développement de l'embryon que chez certaines cellules tumorales, ce qui peut en partie expliquer que la cancérogenèse soit parfois décrite comme le « miroir inversé » de l'embryogenèse (voir « Pour en savoir plus » p.2).

Dans ce contexte, Lionel Larue et son équipe s'intéressent à la protéine Akt, déjà impliquée dans de nombreux processus cellulaires vitaux (voir encadré p.2), qui est continuellement activée dans de nombreux cancers, dont ceux des ovaires, du pancréas, du sein et de la thyroïde.

¹ Lionel Larue est chercheur à l'Inserm et responsable de l'équipe « Génétique du développement des mélanocytes » dans l'Unité Mixte de Recherche 146 CNRS/Institut Curie « Régulations cellulaires et oncogénèse ».

En collaboration avec des équipes internationales, ils ont donc cherché à élucider le rôle de cette protéine et les conséquences de son surcroît d'activité dans les cellules tumorales.

Akt, pilier de la transformation métastatique

La cohésion des tissus est assurée par des protéines d'ancrage situées au niveau de la membrane cellulaire. Mais, si ces protéines reçoivent l'ordre de se placer à l'intérieur des cellules, les amarres sont rompues et la cellule peut alors quitter son tissu d'origine.

Sylvia Julien Grille dans l'équipe de Lionel Larue, en étroite collaboration avec l'équipe d'Alfonso Bellacosa à Philadelphie, vient de montrer que l'activation d'Akt en continu², et non plus en alternatif, entraîne des changements conséquents : une modification de l'expression des protéines d'ancrage et leur relocalisation à l'intérieur des cellules, une perte d'adhésion entre cellules et une augmentation de la vitesse de déplacement des cellules.

Sur des modèles animaux dans lesquels la protéine Akt est continuellement activée au niveau de la trachée, les chercheurs de l'Institut Curie observent également une accélération de la division cellulaire et une migration des cellules au-delà de la trachée (voir images p. 3).

Les chercheurs ont donc conclu que l'activation anormale d'Akt en continu confère aux cellules la mobilité nécessaire pour aller envahir d'autres tissus et former des métastases.

L'enjeu pour les biologistes et les chimistes de l'Institut Curie est désormais de découvrir la (ou les) molécule(s) susceptible(s) de restaurer la cohésion dans les cellules où la protéine Akt est continuellement activée. **Akt constitue ainsi une cible prometteuse pour de nouveaux traitements puisqu'en agissant sur cette protéine, il serait possible de limiter l'invasion des cellules tumorales à d'autres tissus.**

Akt au cœur des dérèglements cellulaires

La voie Akt est l'une des cascades de protéines relayant les messages à l'intérieur des cellules.

Le message venu de l'extérieur, en l'occurrence le facteur de croissance IGF (*Insulin Growth Factor*), est reçu à la surface des cellules par un récepteur, puis il se propage de protéines en protéines à l'intérieur des cellules jusqu'à induire l'effet désiré.

La plaque tournante de ce relais est la protéine Akt qui contrôle plusieurs des mécanismes fondamentaux de la cellule tels que la prolifération, la transcription, la migration et l'apoptose. Suite au dérèglement d'Akt, la cellule cancéreuse, néfaste pour l'organisme, perd notamment sa capacité à s'autodétruire.

La protéine Akt fonctionne comme un interrupteur biologique oscillant entre un état inactif et un état actif, au cours duquel elle déclenche des cascades protéiques permettant de conduire le signal.

Pour en savoir plus : Le développement embryonnaire, un « miroir inversé » de la cancérogenèse

De nombreux points communs existent entre la formation d'un embryon et le développement d'un cancer, deux processus qui se caractérisent entre autres par le passage d'une cellule unique à un groupe de plusieurs cellules. Ainsi, à l'image d'une tumeur en pleine croissance, les cellules de l'œuf fécondé connaissent un rythme soutenu de divisions. Elles migrent ensuite pour donner forme aux futurs organes, tandis que des cellules cancéreuses échappées de leur tumeur d'origine engendreront des métastases. Des similitudes qui font du développement embryonnaire une « image-miroir » de la transformation tumorale. L'étude de l'embryogenèse peut ainsi permettre de mieux comprendre comment et pourquoi les cancers se développent. Ce constat a donc amené les chercheurs en cancérologie fondamentale et les spécialistes de la biologie du développement à travailler ensemble. De cette rencontre est d'ores et déjà apparu que ce sont souvent les mêmes gènes qui interviennent dans le développement d'un embryon et dans l'apparition d'une tumeur.

Référence

« *The protein kinase Akt induces epithelial mesenchymal transition and promotes enhanced motility and invasiveness of squamous carcinoma lines.* »

Sylvia Julien Grille¹, Alfonso Bellacosa², John Upson², Andres J. Klein-Szanto², Frans Roy³, Whaseon Lee-Know⁴, Mark Donowitz⁴, Philip N. Tsichlis⁵ and Lionel Larue¹

Cancer Research, 1^{er} mai 2003, vol. 63 <http://intl-cancerres.aacrjournals.org/>

¹ Developmental Genetics of Melanocytes, UMR 146 CNRS/Institut Curie, France

² Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, USA

³ Department for Molecular Biomedical Research, Ghent University, Belgium

⁴ Hopkins Center for Epithelial Disorders, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, USA

⁵ Molecular Oncology Research Institute, Tufts-New England Medical Center, Boston, USA

Contacts presse

□ Institut Curie Relations Presse	Catherine Goupillon	Tél. 01 44 32 40 63	service.presse@curie.fr	www.curie.fr	
	Céline Giustranti	Tél. 01 44 32 40 64			
	Iconographie	Cécile Charré	Tél. 01 44 32 40 51		
□ CNRS	Bureau de Presse	Martine Hasler	Tél. 01 44 96 46 35	martine.hasler@cnrs-dir.fr	www.cnrs.fr
□ Inserm	Pôle presse	Céline Goupil	Tél. 01 44 23 60 73	presse@tolbiac.inserm.fr	www.inserm.fr
		Séverine Ciancia	Tél. 01 44 23 60 86		

² Il s'agit en fait d'une surexpression de la protéine Akt en position « activée ».