

Paris, le 20 janvier 2012

Information presse

Jamais deux sans trois : Une réaction en chaîne nécessaire pour éviter la formation des tumeurs

La protéine P53, connue pour contrôler la vie ou la mort des cellules, est un des acteurs clés de la recherche contre le cancer. Son inactivation est constatée chez 50% des personnes atteintes de cancers. Si les chercheurs réussissaient à rétablir la présence de p53 chez les malades, ils tiendraient peut-être une piste thérapeutique prometteuse. Toutefois, p53 n'agit pas seule. Son expression est liée à celle de Mdm2. Dans un article qui paraît cette semaine dans la revue *Cancer Cell*, Robin Farhaeus et ses collaborateurs de l'Unité Inserm 940 « Cibles Thérapeutiques du Cancer » démontrent que la réponse cellulaire à un dommage de l'ADN nécessite l'intervention de la protéine kinase ATM pour permettre à Mdm2 de réguler positivement ou négativement la protéine p53.

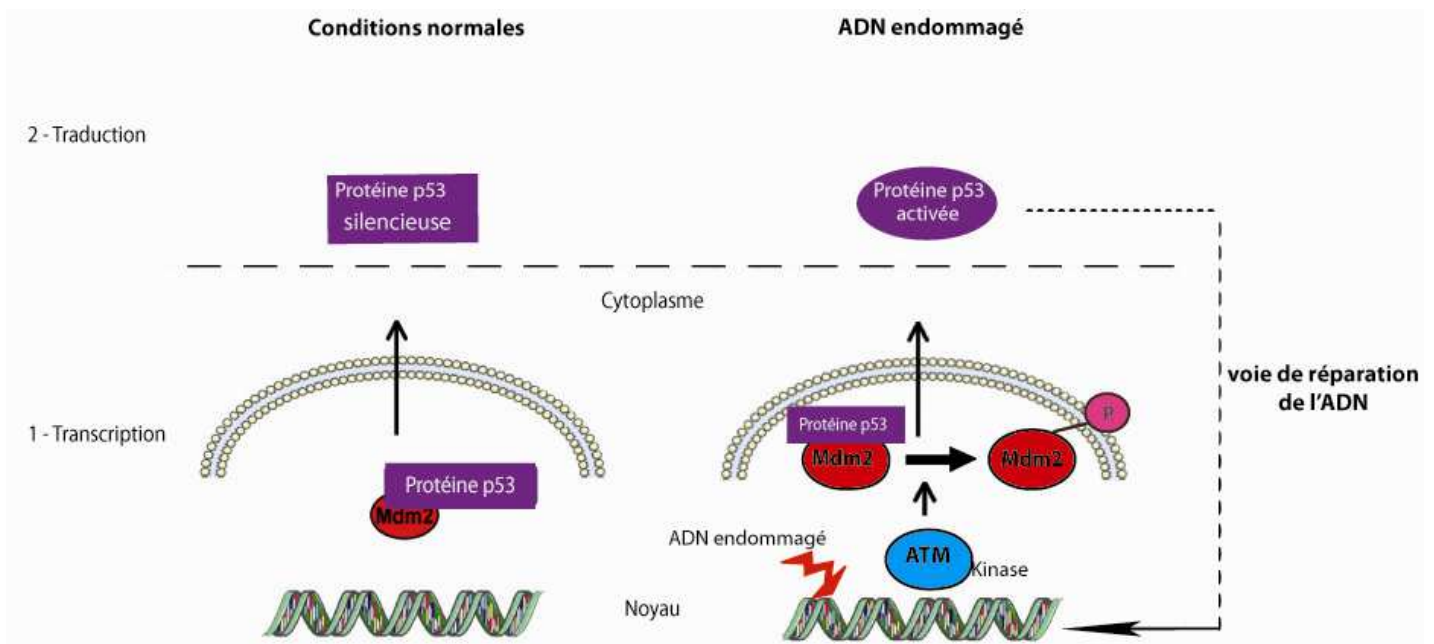
La protéine p53 est très étudiée dans la recherche contre le cancer. Découverte en 1979, elle régule finement la prolifération des cellules et déclenche selon les besoins la réparation de la cellule ou sa mort naturelle programmée (apoptose).

Contrairement aux cellules « normales », le cycle cellulaire des cellules tumorales s'emballer provoquant la prolifération de cellules de manière anarchique, à l'origine du cancer. Les cellules deviennent immortelles et provoquent alors des dérégulations importantes dans l'organisme. Il y a déjà quelques années, les chercheurs ont prouvé que le gène de la protéine p53 est inactivé dans la moitié des cancers chez l'Homme. Le gène codant pour p53 a été classé comme gène suppresseur de tumeur. Les scientifiques ont émis l'hypothèse qu'en réactivant ce gène, ils pourraient empêcher cet emballement cellulaire responsable de la formation des tumeurs cancéreuses. Mais, ils découvrent plus tard, que p53 est elle-même régulée par un autre acteur : la protéine Mdm2. Ils pensaient alors avoir trouvé un moyen de réactiver p53.

Robin Farhaeus et ses collaborateurs apportent aujourd'hui un nouvel élément de compréhension des mécanismes de cancérisation : l'implication de la protéine kinase ATM dans la régulation de p53 par Mdm2. « Après un dommage sur l'ADN, Mdm2 est nécessaire pour activer p53 et cela peut se faire grâce à l'intervention de la protéine ATM kinase » explique Robin Farhaeus, directeur de recherche à l'Inserm.

Pour réaliser cette démonstration les chercheurs ont remonté la cascade d'évènements qui déclenchent l'activation de p53. L'activation de Mdm2 est due à sa phosphorylation par la protéine kinase ATM, elle-même activée en cas de stress cellulaire. Cette phosphorylation

de Mdm2 est cruciale pour passer d'un état de régulateur négatif à régulateur positif de p53 et favoriser ainsi son interaction avec l'ARNm de p53 pour induire sa traduction. Ceci conduit à une augmentation de la quantité de p53 dans la cellule.



Cette étude aide à mieux comprendre comment les régulations respectives des protéines p53 et Mdm2 s'organisent en réponse à un dommage à l'ADN. Mieux connaître les mécanismes moléculaires spécifiques mis en place lors de stress cellulaire pourrait aider à établir de nouvelles approches thérapeutiques anti-cancéreuses.

Pour en savoir plus :

Source :

The p53 mRNA-Mdm2 interaction controls Mdm2 nuclear trafficking and is required for p53 activation following DNA damage.

Madhavsai Gajjar^{1,4}, Marco M. Candeias^{1,4}, Laurence Malbert-Colas¹, Anne Mazars¹, Jun Fujita², Vanesa Olivares-Illana^{1,3,5} and Robin Fåhræus^{1,5}

¹Cibles Thérapeutiques, INSERM Unité 940, Institut de Génétique Moléculaire, Université Paris7, IUH Hôpital St. Louis, 27 rue Juliette Dodu, 75010 Paris, France

²Department of Clinical Molecular Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan.

³Instituto de Física, Universidad Autonoma de San Luis Potosi, 78290 SLP, Mexico.

⁴These authors contributed equally.

Cancer Cell, December 2011

Contact chercheur :

Robin FAHRAEUS

Unité Inserm 940 « Cibles Thérapeutiques du Cancer »

Tél : 01 42 49 92 69

Email : robin.fahraeus@inserm.fr