



Paris, le 1^{er} octobre 2012

Communiqué vidéo

Une souris blanche ...

Une découverte présentée par



[Regarder la vidéo sur Youtube](#)

Des souris au pelage noir qui deviennent blanches ? Des chercheurs de l'Inserm, du CNRS, de l'Institut Curie et de l'Université Paris-Sud, spécialisés dans l'étude des cancers, ont cherché à mieux comprendre comment se développent les cellules de la peau (appelées mélanocytes) responsables de la pigmentation. En manipulant génétiquement des souris au pelage noir, les chercheurs ont identifié deux acteurs clés : les protéines BRAF et CRAF, indispensables au maintien du cycle cellulaire des cellules souches de mélanocytes et donc à la bonne pigmentation au cours de la vie. Sans ces deux protéines, le pelage des souris devient blanc.

Ces travaux publiés dans la revue *Cell Report* constituent une piste sérieuse pour enrayer la formation des mélanomes, tumeurs dont la cellule d'origine est précisément le mélanocyte.

Les **mélanocytes** sont les cellules de l'organisme qui permettent la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux. Cette fonction de pigmentation protège du soleil et permet de colorer les organismes. Un dysfonctionnement de ces cellules peut entraîner des cancers de la peau appelés mélanomes. Ces mélanomes sont des cancers très agressifs qui deviennent difficiles à traiter lorsqu'ils progressent et forment des métastases.

Chez l'homme, les chercheurs ont découvert il y a quelques années que le gène *BRAF* qui code pour la protéine du même nom est muté dans plus de 50% des mélanomes. Des progrès spectaculaires ont été obtenus ces dernières années dans le traitement de ce cancer grâce au développement d'inhibiteurs pharmacologiques ciblant une enzyme, la kinase BRAF. Toutefois, malgré ces traitements, le cancer resurgit chez de nombreux

patients, signe que toutes les cellules cancéreuses ne sont pas éliminées. Tout laissait penser aux chercheurs que BRAF n'était pas le seul acteur responsable du processus cancéreux.

Dans ce nouveau travail, les scientifiques ont donc essayé de comprendre comment les mélanocytes fonctionnaient de manière normale pour cerner ensuite leur implication précise dans le cancer. Ils ont pour cela supprimé tour à tour l'expression de la protéine BRAF, puis celle d'une protéine de la même famille, CRAF, chez des souris au pelage noir (idéal pour bien voir les changements de pigmentation).

Des souris noires qui deviennent blanches en vieillissant



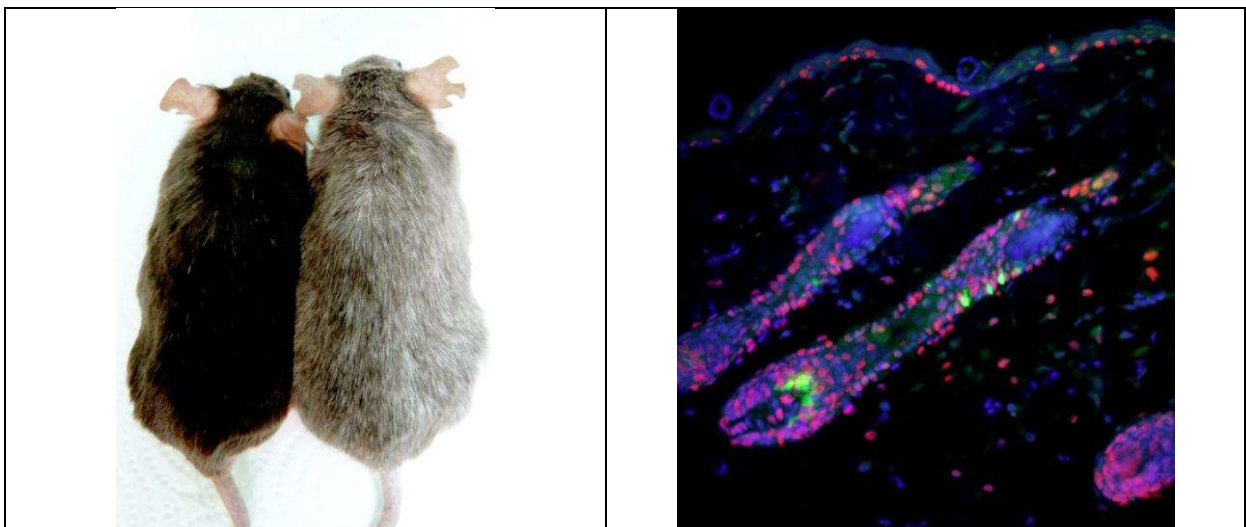
Chez les souris auxquelles les chercheurs ont supprimé seulement l'expression de BRAF ou seulement l'expression de CRAF dans la lignée de cellules donnant naissance aux mélanocytes, on n'observe pas de changement de pigmentation.

Les souris auxquelles on a supprimé simultanément les deux gènes codant pour BRAF et CRAF ont également une couleur normale à la naissance. En revanche, elles perdent petit à petit leur pigmentation au fur et à mesure de leur croissance. De noires, elles deviennent grises puis de plus en plus blanches.

Crédit A. Eychène / F. Bertrand
(Institut Curie)

Pour Alain Eychène, responsable de l'équipe ayant mené cette étude « *ces observations traduisent un défaut dans le renouvellement des mélanocytes. Puisque la couleur noire est présente à la naissance, les cellules pigmentaires existent bien. En revanche, le blanchiment progressif du pelage en l'absence de BRAF et CRAF dans cette lignée cellulaire prouve que ces deux protéines sont nécessaires au renouvellement des mélanocytes* ».

Comme toutes les cellules, les mélanocytes dérivent de cellules souches qui assurent ce renouvellement lors des mues. Ces travaux montrent que c'est précisément et uniquement cette population de cellules souches qui disparaît progressivement chez les souris mutantes.



<p>Obtention de souris mutantes dont la fourrure blanchit au fur et à mesure des mues en raison d'un défaut d'auto-renouvellement des cellules souches mélanocytaires. A. Eychène / S. Druillennec (Institut Curie)</p>	<p>Coupe histologique d'un follicule pileux : En vert, les cellules souches mélanocytaires (en haut) et les mélanocytes matures (en bas, dans le bulbe du follicule)</p>
---	--

Pour Alain Eychène, « *il s'agit de la première démonstration in vivo du rôle des protéines RAF dans l'auto-renouvellement de cellules souches normales* ».

Le fait que BRAF et CRAF soient toutes deux impliquées dans le contrôle et le renouvellement des cellules souches pigmentaires représente un pas de plus dans la compréhension et le traitement du mélanome. En les bloquant chez les patients traités par les inhibiteurs, peut-être que les chercheurs arriveront à terme à éliminer toutes les cellules souches cancéreuses, probablement responsables des cas de rechute.

Sources

B-Raf and C-Raf Are Required for Melanocyte Stem Cell Self-Maintenance

Agathe Valluet,^{1,2,3,4,6} Sabine Druillennec,^{1,2,3,4,6} Céline Barbotin,^{1,2,3,4} Coralie Dorard,^{1,2,3,4} Anne H. Monsoro-Burq,^{1,2,3,4} Magalie Larcher,^{1,2,3,4} Celio Pouponnot,^{1,2,3,4} Manuela Baccarini,⁵ Lionel Larue,^{1,2,3,4} and Alain Eychène^{1,2,3,4,*}

1Institut Curie

2INSERM U1021

3CNRS UMR 3347

Centre Universitaire, Orsay F-91405, France

4Université Paris Sud-11, F-91405 Orsay, France

5Center for Molecular Biology, University of Vienna, Max F. Perutz Laboratories, A-1030 Vienna, Austria

6These authors contributed equally to this work

Cell report <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2012.08.020>

Contact chercheur

Alain Eychène

Directeur de recherche Inserm

Institut CURIE-Recherche

Unité Inserm 1021 - UMR3347 (CNRS/Institut Curie/Inserm/Université Paris-Sud)

Tel: 01 69 86 30 74

E-mail : eychene@curie.fr

Contact presse

presse@inserm.fr