



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 26 octobre 2012

Information presse

Du nouveau sur la fonction d'une molécule **prometteuse** comme **cible des traitements anti-cancéreux**.

L'un des défis actuels des traitements contre le **cancer est de les adapter au mieux aux patients** : on parle aujourd'hui de traitements personnalisés (**qui prennent en compte les profils génétiques, métaboliques**). Face à ce **besoin croissant de personnalisation, la recherche fondamentale est plus que jamais nécessaire au développement de futurs traitements pertinents**. Des chercheurs de l'Inserm et du **CNRS au sein de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC)** et de l'Institut de recherche de l'école de biotechnologie de Strasbourg (Irebs) à **Strasbourg se sont intéressés à la PARG, considérée actuellement comme une nouvelle cible thérapeutique prometteuse dans le traitement des cancers, et ont mis en évidence le rôle de cette molécule dans le contrôle de l'expression des gènes**. Ces résultats sont publiés en ligne le **25 octobre 2012** dans la revue [Molecular Cell](#).

Au cours de leur vie les cellules subissent de nombreux stress. Certains ont pour conséquence d'endommager l'ADN. Les cellules possèdent heureusement plusieurs mécanismes permettant de réparer ces lésions. La cassure des deux brins de l'ADN est l'une des atteintes les plus graves qu'un chromosome puisse subir. La cellule doit absolument réparer cette cassure pour continuer à se diviser. Soit la réparation s'effectue de manière optimale et la cellule reprend son cycle normal de division, soit la lésion n'est pas réparée correctement et va provoquer la mort de la cellule, ou l'apparition d'anomalie pouvant entraîner des cancers.

L'un des mécanismes de réparation mis en œuvre est la poly(ADP-ribosyl)ation. Dans ce mécanisme, certaines molécules (les PARP) détectent les cassures de l'ADN et provoquent la synthèse de poly(ADP-riboses) qui se lient aux protéines, initialisant ainsi le système de réparation des lésions. Ce système est donc à la fois salvateur si la réparation se fait correctement mais également néfaste en cas de mauvaise réparation.

Dans le cas d'un cancer, pour être sûr de provoquer la mort de ces cellules, des inhibiteurs de PARP sont actuellement en phase de test clinique comme adjuvants thérapeutiques afin de mieux sensibiliser les cellules cancéreuses à certaines chimiothérapies.

Du côté de la recherche fondamentale, les chercheurs savaient que le mécanisme de la poly(ADP-ribosyl)ation est réversible et finement régulé par la Poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG). PARP et PARG semblent donc constituer un tandem de molécules dédiées au maintien de l'intégrité du génome. Le ciblage de PARG s'avère potentialiser l'action d'agents génotoxiques, faisant de cette molécule une nouvelle cible thérapeutique prometteuse dans le traitement de certains cancers, au même titre que PARP.

PARG est toutefois une molécule encore peu étudiée mais vu ses liens étroits avec PARP, les chercheurs se sont intéressés de très près à ses fonctions.

Dans ce nouveau travail, les chercheurs ont démontré que PARG, outre son rôle dans la réparation du génome, était impliquée dans la modulation de l'activité transcriptionnelle de la cellule.

Vu l'engouement actuel porté aux inhibiteurs de PARP et de PARG dans le traitement du cancer, il est indispensable de connaître précisément non seulement les fonctions et modes d'action de ces cibles thérapeutiques prometteuses, mais également les conséquences de leur invalidation. Cette étude est la première à mettre en évidence le mécanisme d'action de PARG dans la régulation de l'expression des gènes.

Sources

Poly(ADP-ribose) glycolhydrolase regulates retinoic acid receptor-mediated gene expression.

Nicolas Le May, Izam Ittis, Jean-Christophe Amé, Alexander Zhovmer, Denis Biard, Jean-Marc Egly, Valérie Schreiber and Frédéric Coin.

¹ IGBMC, Department of Functional Genomics and Cancer, CNRS/INSERM/Université de Strasbourg, BP 163, 67404 Illkirch Cedex, C.U. Strasbourg, France

² UMR7242 Biotechnology and Cell Signaling, Université de Strasbourg, CNRS, Laboratory of Excellence MEDALIS, ESBS, Bd S. Brant, BP 10413, 67412 Illkirch, France

³ CEA-DSV-iRCM, INSERM U935. Institut A. Lwoff-CNRS 7 rue Guy Moquet, 94800 Villejuif, France

[Molecular Cell](#) mise en ligne le 26 octobre 2012

Contact chercheur

Frédéric COIN

Unité 964 Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC)

frederic.coin@igbmc.fr

Contact presse

presse@inserm.fr