

RECHERCHE : LES MICROARNS

des acteurs nouveaux de la carcinogenèse



Pr. Evelyne Friederich

La plupart des cancers détectés au Luxembourg, comme d'ailleurs dans les autres pays occidentaux, dérivent des épithéliums, des tissus qui recouvrent les cavités de notre corps. Parmi ces cancers appelés « **carcinomes** », celui affectant le sein est le plus fréquent chez la femme.

Pour améliorer le diagnostic, le pronostic ou le traitement de ces cancers, il est nécessaire de les **caractériser au niveau moléculaire et cellulaire**. Ainsi, il paraît crucial de mieux connaître comment des altérations pathologiques du fonctionnement des épithéliums contribuent à la naissance d'un cancer.

Par des approches expérimentales et bioinformatiques, l'équipe autour du Pr. Evelyne Friederich vise à étudier la « **reprogrammation** » **génétique des cellules épithéliales** des cancers du sein. Leur intérêt porte sur le rôle des **microARNs (miARNs)** dans la transition des cellules épithéliales vers un état invasif, une étape clé de la formation des métastases.

Les épithéliums sont formés par des couches cellulaires jointives, organisées en feuillets bien structurés (voir photo 1). Cette organisation permet à l'épithélium d'assurer aussi bien sa fonction de barrière entre milieu interne et externe que ses fonctions spécifiques. Les **cellules épithéliales** participent au **développement, au renouvellement et à la réparation des tissus**. Ainsi elles sont capables de se multiplier, de migrer, de communiquer avec les cellules adjacentes ou de mourir lors de la mort cellulaire programmée. Ces **phénomènes** sont strictement **régulés dans l'espace et dans le temps**.

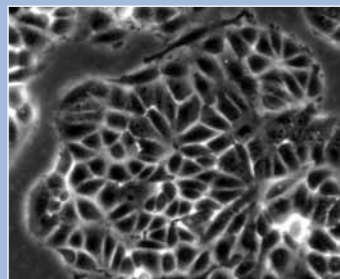


photo 1

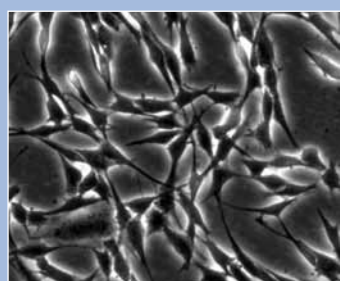


photo 2

Photos : Dr. Michèle Moes / Dr. Ziad Al Tanoury

Au début du cancer du sein, on observe une altération de l'organisation tissulaire du sein qui se traduit par la formation d'un amas cellulaire : la **tumeur primaire**. Elle est composée de **cellules épithéliales se multipliant de façon non-contrôlée**. L'évasion des cellules cancéreuses de la tumeur primaire est une des étapes clé qui mène à leur dissémination à distance et à la formation de tumeurs secondaires, les métastases.

Lors de la phase initiale de l'évasion, un changement de la forme des cellules épithéliales est observé. Ce changement est appelé **Transition Epithélio-Mésenchymateuse (TEM)**. Lors de ce processus, les cellules épithéliales se détachent les unes des autres. Elles acquièrent une forme allongée en fuseau, propre aux cellules mésenchymateuses ou fibroblastiques (voir photo 2) et la **capacité de migrer** de façon **non-contrôlée**. Ces **cellules** dites « **invasives** » quittent la tumeur primaire. Puis, elles pénètrent dans les vaisseaux pour être emmenées par la circulation sanguine dans d'autres organes. Elles s'y multiplieront pour former des tumeurs secondaires, les **métastases**, qui sont difficiles à traiter.

L'évolution des cellules cancéreuses vers cet état « **invasif** » est causée par l'accumulation progressive « **d'erreurs** » au niveau de l'**ADN** génomique qui porte l'**information héréditaire**. Ces erreurs provoquent soit la production de protéines défectueuses « **oncogènes** » soit la perte de protéines « **suppresseurs de tumeurs** ». L'ensemble de ces altérations moléculaires contribuera au comportement anormal des cellules observé pendant la TEM.

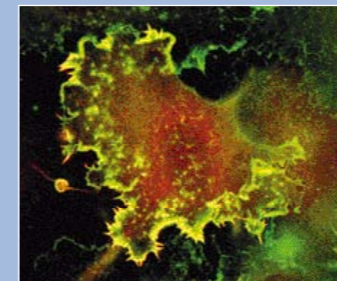


photo 3

La découverte récente de gènes non-codants a révolutionné la vue sur la progression tumorale. Ces gènes non-codants ne produisent pas de protéines mais des petits ARNs, « **les microARN (miARNs)** » impliqués dans les cancers. Les miARNs inhibent la production des protéines par un mécanisme nouveau : en **déstabilisant les ARNs messager**. (Les ARN messagers sont des copies transitoires d'une portion de l'ADN génomique et servent de matrice pour la synthèse protéique.) Ces miARNs peuvent agir comme **oncogènes (OncoMir)** ou **suppresseurs de tumeurs**. Ils contribuent au processus invasif et peuvent servir de **marqueurs pour l'état de la progression du cancer**.

Toutefois, la nature transitoire de la TEM rend difficile l'élucidation des mécanismes moléculaires orchestrant ce phénomène biologique complexe. Pour étudier le rôle des miARNs dans la progression tumorale, l'équipe du Pr. Evelyne Friederich a développé un **modèle expérimental** qui permet d'étudier la TEM dans un tube à essais. Ce modèle est basé sur l'**utilisation de cellules cancéreuses du sein** qu'on peut cultiver dans des flacons (voir photos 1, 2, 3). L'équipe a montré par des travaux antérieurs que ces cellules reproduisent les étapes majeures de la TEM in vitro (Vetter, Le Béhec et al. BBRC. 2009).

L'analyse de ces cellules fournit un aperçu global sur les altérations qui touchent des gènes produisant des protéines ou des miARNs, captées à différents temps de la transition. On peut ainsi **étudier les dérégulations**

moléculaires qui confèrent des capacités invasives aux cellules cancéreuses du sein. De plus, il est possible d'évaluer la contribution fonctionnelle des miARNs au phénomène de la TEM. Leurs effets sur la forme des cellules épithéliales ou sur leurs capacités invasives sont étudiés.

Grâce à son modèle cellulaire in vitro, l'équipe a pu montrer que **le miARN 661 et son gène cible Stard10 sont impliqués dans l'invasion des cellules cancéreuses du sein**. L'analyse génomique d'un nombre important de cancers du sein a révélé que **Stard10 est un**

marqueur moléculaire nouveau de la sous-classe « basal-like » de ces cancers, prédictive d'être à fort risque métastatique (Vetter et al. Oncogene. 2010).

A plus long terme, ces connaissances nouvelles contribueront à **une meilleure classification des cancers du sein** et ainsi à la mise en place de traitements plus adaptés. Potentiellement, ces études permettront d'identifier des cibles moléculaires nouvelles pour des **traitements** visant à bloquer de façon **ciblée** les cellules cancéreuses invasives.

SOUTIEN FINANCIER DE LA RECHERCHE



De gauche à droite : Pr. Evelyne Friederich, Pr. Rolf Tarrach (recteur de l'Université) et Marie-Paule Prost (directeur de la Fondation)

Dans le cadre de son soutien à la recherche, la Fondation Luxembourgeoise Contre le Cancer a décidé de soutenir le projet du Pr. Evelyne Friederich de l'Université du Luxembourg, projet intitulé « **Identification et caractérisation des microARNs et de leur ARNs messager cible impliqués dans la progression tumorale du cancer du sein** ».

L'aide financière de la Fondation Luxembourgeoise Contre le Cancer pour ce projet est de **135.000 €**