

# Recherche sur le cancer dans les laboratoires CNRS de Midi-Pyrénées

par Jean-Philippe Girard<sup>1</sup> et Bernard Ducommun<sup>2</sup>

Les laboratoires toulousains rattachés au département des sciences de la vie du CNRS et à l'université Paul Sabatier contribuent historiquement de façon très importante aux recherches fondamentales en cancérologie. Ces travaux souvent qualifiés d'«amont», s'insèrent cependant dans un dispositif régional où différentes structures et instruments d'animation scientifique concourent à une réelle intégration de ces recherches dans une vision de transversalité visant à apporter un bénéfice pour les patients. De nombreuses équipes des unités CNRS/UPS toulousaines sont ainsi des acteurs clés de programmes de recherche financés par l'Institut national du cancer (Inca) et participent à l'animation des réseaux scientifiques mis en place par le GIP Cancéropôle Grand-Sud-Ouest.

Ces équipes participent également au Réseau thématique de recherche et de soins (RTRS) «Innovation Thérapeutique en Cancérologie», créé en 2007 et qui structure l'espace de recherche toulousain en cancérologie, regroupant des chercheurs issus des différents EPST et des centres hospitaliers.

Les équipes des unités CNRS/UPS impliquées dans la recherche sur le cancer sont très activement soutenues par les associations caritatives que sont l'ARC et la Ligue contre le cancer. Il en est en effet remarquable que parmi les 7 équipes toulousaines actuellement labellisées pour trois ans par la Ligue, 5 soient des équipes de laboratoires du CNRS

Les équipes CNRS/UPS ont une expertise reconnue dans plusieurs domaines clés de la recherche en cancérologie : cycle cellulaire et mécanismes des 3R (Réplication, Réparation, Recombinaison), cytosquelette et division cellulaire, petits ARNs et machines moléculaires, microenvironnement tumoral.

## Travaux sur le cycle cellulaire et les 3R

Plusieurs équipes du LBCMCP-CNRS-UPS consacrent leurs travaux à l'étude de la connaissance intime des propriétés et de la régulation des mécanismes qui régulent la succession d'étapes conduisant une cellule à se diviser en deux cellules filles au cours d'un processus appelé mitose. Ces mécanismes mettent en jeu des enzymes, les kinases CDK (Cyclin dependent kinases) qui ont la propriété de phosphoryler et ainsi d'activer leurs cibles, des protéines de structure ou d'autres régulateurs. Les CDK sont elles-mêmes régulées par des réactions de phosphorylation et de déphosphorylation ou par l'association avec des partenaires inhibiteurs. Ces mécanismes sont centraux dans la prise en compte par la cellule de l'ensemble des signaux extra et intracellulaires qui assurent la parfaite réalisation de la division et son adéquation au fonctionnement harmonieux de l'organisme. L'étude des phosphatases de la famille CDC25 ainsi que celle des inhibiteurs des CDK (les CKI) qui modulent les kinases CDK font l'objet des travaux d'équipes du LBCMCP-CNRS-UPS. Comprendre

les rôles de ces régulateurs, mais aussi leurs dysfonctionnements dans les tumeurs, devrait permettre le développement de nouveaux traitements anticancéreux.

Les informations portées par l'ADN, doivent être «photocopiées» fidèlement lors de chaque division cellulaire et chacun des exemplaires transmis correctement aux cellules filles. L'évolution a donc sélectionné des mécanismes très performants permettant la duplication efficace et contrôlée de l'ADN, la réparation de ses lésions, la transmission fidèle des deux lots de chromosomes et la coordination de ces événements avec l'activité cellulaire globale. Les travaux de plusieurs de nos équipes portent sur l'étude de ces différents processus biologiques. Ainsi, les équipes du département «Biologie du cancer» de l'IPBS-CNRS-UPS s'intéressent aux protéines chargées de «surveiller» fidèlement l'intégrité structurale du génome. Ces protéines sont des enzymes généralement impliqués dans les voies de réplication fidèle du génome, de réparation par excision de l'ADN endommagé ou bien de réparation par recombinaison génétique (mécanismes dits des «3R»). Des équipes du LBCMCP-CNRS-UPS étudient, quant à elles, les voies de régulation qui couplent ces mécanismes à ceux qui contrôlent le cycle cellulaire.

Les mécanismes de surveillance du génome ainsi que ceux qui contrôlent le cycle cellulaire sont

étroitement impliqués dans la réponse tumorale aux traitements et constituent des cibles thérapeutiques potentielles. Ce constat conduit à étudier avec des équipes de cliniciens l'implication de ces mécanismes dans l'apparition et la progression de la maladie, et à rechercher en collaboration avec des laboratoires privés et publics, de nouveaux composés actifs capables renforcer l'efficacité des prescriptions actuelles. À titre d'exemple, dans le cadre d'un programme labellisé par le Cancéropôle Grand Sud Ouest, un consortium de laboratoires académiques, hospitaliers et privés a mis en place un projet intitulé «l'instabilité génétique comme signature péjorative de la maladie».

### Travaux sur le cytosquelette

La dynamique spatiale et temporelle du cytosquelette et son rôle clé dans les processus de division cellulaire et de migration font l'objet de travaux menés par des équipes du CBD-CNRS-UPS et du LBCMCP-CNRS-UPS dans des systèmes modèles comme la drosophile ou la levure à fission *Schizosaccharomyces pombe*. Ces études abordent des questions fondamentales portant sur le contrôle de la forme de la cellule, sur les réorganisations des différents composants du cytosquelette en réponse à différents types de signaux, sur les mécanismes de mise en place du fuseau mitotique, sur la capture des chromosomes et leur ségrégation, et sur les processus de partage des cellules au terme du processus de division. Une équipe de l'unité mixte CNRS-Pierre Fabre porte une attention particulière au rôle du centrosome dans ces différents

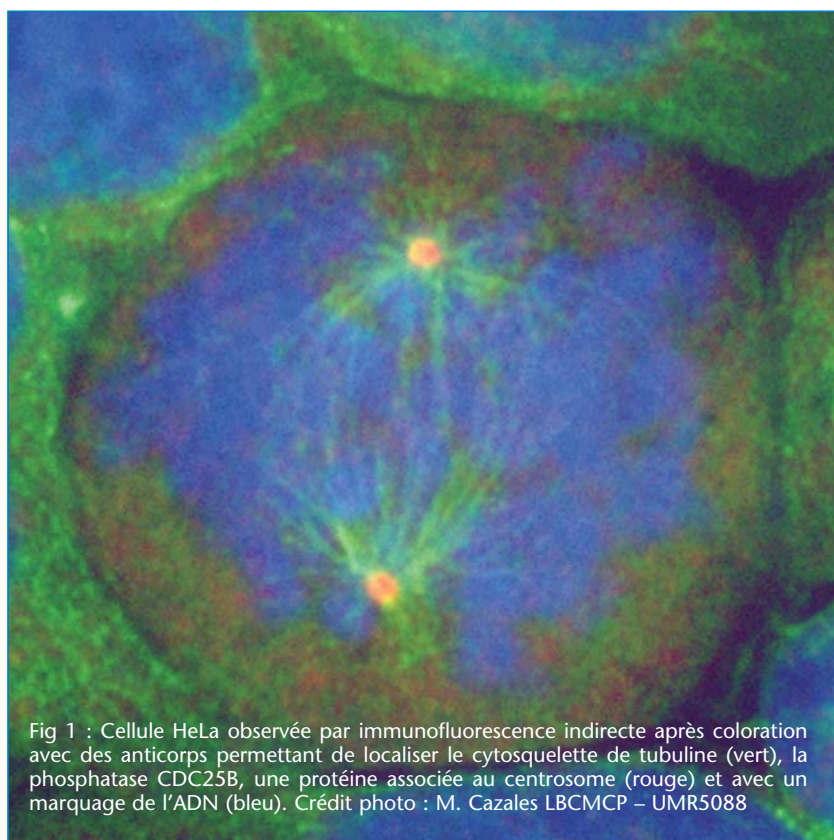


Fig 1 : Cellule HeLa observée par immunofluorescence indirecte après coloration avec des anticorps permettant de localiser le cytosquelette de tubuline (vert), la phosphatase CDC25B, une protéine associée au centrosome (rouge) et avec un marquage de l'ADN (bleu). Crédit photo : M. Cazales LBCMCP – UMR5088

processus ainsi qu'à la régulation de sa biogénèse, soulignant l'importance de ces travaux dans une perspective d'identification de nouvelles cibles en pharmacologie antitumorale. Ces différents projets de recherche reposent sur les développements importants de l'imagerie cellulaire (microscopie confocale biphoton, photomanipulation, pinces optiques) et leur implémentation sur les différents sites de la plateforme RIO-IBiSA toulousaine.

### Travaux sur les petits ARNs et les machines moléculaires

Plusieurs équipes CNRS-UPS sont reconnues au niveau international pour leurs études sur la fonction des petits ARNs. L'élucidation du mode de production intracellulaire et du

rôle moléculaire de petits ARN «non codants» à Toulouse a ainsi joué un rôle précurseur quant à l'émergence d'outils biotechnologiques à ARN, aujourd'hui utilisés mondialement dans tous les laboratoires, pour valider des gènes essentiels à la progression tumorale. Les équipes toulousaines du LBME-CNRS-UPS étudient actuellement la biosynthèse et le mode d'action de nombreux petits ARN régulateurs, les petits ARNs nucléolaires (snoRNAs) impliqués dans la maturation ou les modifications du pré-ARNr, les petits ARNs nucléaires (snRNAs) impliqués dans l'assemblage de la télomérase ou bien encore la transcription par l'ARN polymérase II, et enfin les micro-ARNs (miRNAs) impliqués dans la tumorigénèse. Ainsi, il est de plus en plus évident que les petits ARNs interviennent à tous les stades du

développement tumoral (croissance des cellules cancéreuses, stabilité du génome, propriétés métastatiques) et il y a fort à parier que les recherches fondamentales menées à Toulouse auront à terme, des applications importantes en thérapie anticancéreuse.

Les molécules d'ARN ne sont pas nues au sein de la cellule mais forment des complexes stables avec des protéines, les ribonucléoparticules (ribosomes, télomérase, snRNPs, snoRNPs, ...). Ces complexes multi-protéiques, ainsi que ceux impliqués dans la dégradation des protéines (protéasomes), la transcription et la réparation de l'ADN, sont appelés «machines moléculaires». L'analyse de ces différentes machines moléculaires nécessite l'utilisation d'approches de type protéomique (étude des protéines à grande échelle). Les équipes toulousaines développent des travaux phares dans ce domaine en s'appuyant sur la Plateforme Protéomique de l'IPBS-CNRS-UPS, l'une des deux meilleures en France. La protéomique fonctionnelle, permet non seulement l'analyse fine de la composition des différentes machines moléculaires, mais également la détermination des modifications post-traductionnelles des différents composants. Par exemple, elle a récemment permis de préciser l'étendue des modifications post-traductionnelles de la phosphatase CDC25B (collaboration étroite LBCMCP/IPBS). La protéomique est aussi essentielle pour connaître l'ensemble des protéines (protéome) d'une cellule voire d'un tissu ou organe à un moment donné, et pour comparer le protéome des cellules normales et cancéreuses (protéomique comparative).

De nombreux projets autour du thème 'Protéomique et Cancer' sont actuellement en cours, ce qui fait de la recherche sur le cancer, l'un des thèmes majeurs des travaux développés sur la plateforme protéomique toulousaine.

### Travaux sur le micro-environnement tumoral

Les interactions des cellules cancéreuses avec les cellules du microenvironnement jouent un rôle très important dans la progression tumorale et le développement des métastases. En collaboration avec les cliniciens du Centre anticancéreux Claudius Regaud et du CHU Rangueil, plusieurs équipes de l'IPBS-CNRS-UPS s'intéressent aux différents types cellulaires retrouvés au niveau du microenvironnement tumoral : les cellules endothéliales qui tapissent la paroi des vaisseaux sanguins intra- et péri-tumoraux, et amènent l'oxygène et les nutriments aux cellules cancéreuses ; les cellules inflammatoires qui, suivant leur type, favorisent (macrophages aux propriétés angiogéniques) ou inhibent (lymphocytes tueurs aux propriétés cytotoxiques) la progression tumorale ; enfin, les adipocytes qui sont retrouvés à l'interface tumeur-stroma et dont le rôle précis reste à définir. Plusieurs résultats remarquables ont été récemment obtenus. Ainsi, la présence de cellules endothéliales «cuboïdales», spécialisées dans le recrutement des lymphocytes, a pu être mise en évidence au niveau de différentes tumeurs solides (cancers du sein et des ovaires, mélanomes). De nouveaux modulateurs du facteur de transcription HIF-1 (hypoxia-inducible-factor-1), un régulateur clé de la réponse des cellules cancéreuses

à l'hypoxie, ont pu être identifiés. De nouvelles protéines cibles thérapeutiques potentielles ont également été découvertes, notamment la protéine à doigt de zinc THAP1, un régulateur clé de la prolifération des cellules endothéliales, et l'interleukine-33, une cytokine nucléaire de type IL-1, produite en abondance au niveau des vaisseaux sanguins des tissus tumoraux. D'autres cibles sont déjà en cours de validation, en particulier la tyrosine kinase hck, un modulateur de la migration des macrophages, et la sphingosine kinase sphk1, un régulateur clé de la progression tumorale dans le cancer de la prostate. La majorité des travaux poursuivis sur le microenvironnement tumoral ont été labellisés par l'INCa et s'inscrivent notamment dans les réseaux «Angiogénèse et Invasion» de la Cancéropôle GSO et «Angiogénèse, microenvironnement et réponse thérapeutique» du RTRS-2RITC «Toulouse Cancer».

Il est important de souligner qu'en parallèle des études sur le microenvironnement tumoral, plusieurs équipes CNRS-UPS s'intéressent au microenvironnement normal des cellules hématopoïétiques, également appelé «niche hématopoïétique». Les équipes du CBD-CNRS, en particulier, développent des travaux précurseurs au niveau international, sur la niche hématopoïétique de drosophile, un organisme génétique modèle pour l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires du développement.

### Conclusion

Plusieurs laboratoires toulousains relevant de l'Institut des sciences

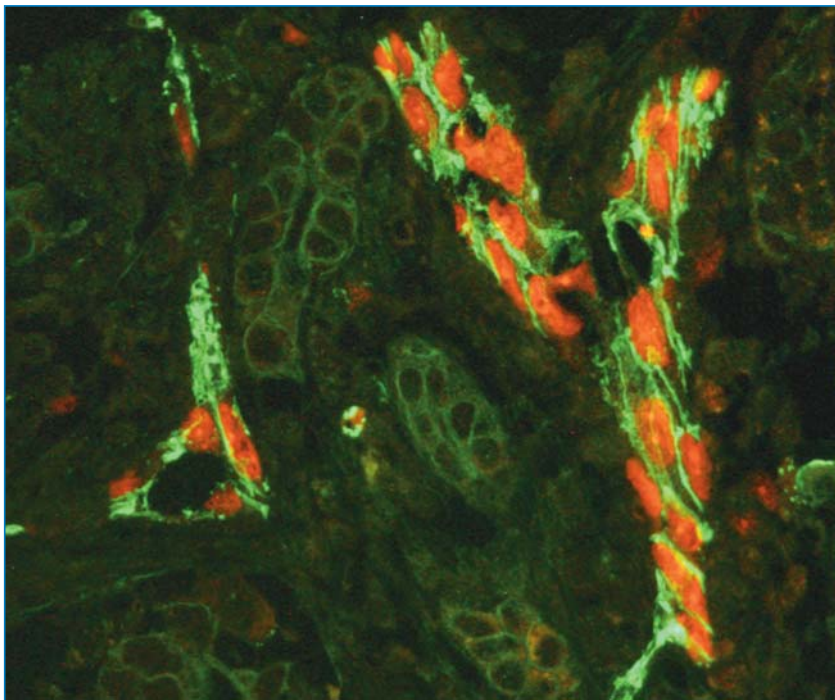


Fig 2 : Expression de l'interleukine-33 dans une tumeur du pancréas humaine. L'IL-33 (en rouge) est fortement exprimée dans le noyau des cellules endothéliales (marquées en vert) qui tapissent la paroi des vaisseaux sanguins irriguant le tissu tumoral. L'IL-33 est une protéine double fonction récemment découverte à l'IPBS-CNRS-UPS, qui fonctionne à la fois comme une cytokine apparentée à l'IL-1 aux propriétés pro-inflammatoires et comme un facteur nucléaire associé à la chromatine. Elle s'attache à la chromatine via le dimère d'histones H2A-H2B, un mécanisme qui a été copié par le virus du sarcome de Kaposi (KSHV/HHV8). L'IL-33 pourrait jouer un rôle important dans l'équilibre prolifération/quiescence des cellules endothéliales. (Crédit photo : N Ortega et JP Girard, IPBS-UMR5089)

de la vie du CNRS sont engagés à des degrés divers dans des recherches sur le cancer. Ce potentiel, fort d'environ 200 chercheurs, représente un potentiel scientifique important œuvrant à la reconnaissance et à l'excellence de la recherche régionale dans ce domaine.

Sur le site de l'explosion de l'usine AZF doit prochainement voir le jour un campus dédié à la cancérologie. Sur ce site sera

construit un hôpital dédié de 310 lits, la clinique universitaire du cancer et un centre de recherche devrait également y voir le jour. Ce laboratoire sous la tutelle de l'Université, de l'Inserm et du CNRS devrait rassembler environ 400 chercheurs dont la moitié sera probablement issue d'équipes toulousaines. Cette restructuration qui devrait être achevée à l'horizon 2012 conduira au renforcement du réseau Toulousain

de laboratoires impliqués dans des recherches en cancérologie.

**Contact :** [ducommun@cict.fr](mailto:ducommun@cict.fr)

**Pour en savoir plus sur le sujet :**

Boutros, R., Lobjois, V. and Ducommun, B., *CDC25 phosphatases in cancer cells: key players? good targets?* *Nature Review Cancer* (2007) 7(7):495-507

Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, Bouche G and Girard JP., *Interleukin-33, the IL-1-like ligand for ST2 receptor, is a chromatin associated nuclear factor in vivo.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2007) 104 :282-287

Krzemien J, Dubois L, Makki R, Meister M, Vincent A, Crozatier M., *Control of blood cell homeostasis in Drosophila larvae by the posterior signalling centre.* *Nature* (2007) 446:325-328

Maga, G., Villani, G., Crespan, E., Wimmer, U., Ferrari, E., Bertocci, B. and Hübscher U., *8-oxo-guanine bypass by human DNA polymerases in the presence of auxiliary proteins.* *Nature* (2007) 447:606-608

<sup>1</sup> IPBS-UMR5089 . CNRS et université de Toulouse

<sup>2</sup> LBCMCP-UMR5088 ; CNRS et université de Toulouse