



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 3 avril 2013

LA GIROUETTE MÉTABO- LIQUE DU CANCER

Des chercheurs du NCI et de l'UNIGE mettent en garde contre les effets pervers que certaines thérapies en développement pourraient provoquer.

Fortement exprimée dans différents cancers et connue pour ses propriétés cytoprotectrices, la protéine TRAP1 a été désignée comme cible potentielle de traitements antitumoraux. Cette vision est désormais remise en question suite aux travaux pilotés par Len Neckers, du *National Cancer Institute*, à Bethesda (USA), et Didier Picard, de l'Université de Genève (UNIGE). Les résultats des chercheurs, parus dans la revue *PNAS*, décrivent comment TRAP1 perturbe le métabolisme des cellules malignes et révèlent que la quantité de cette protéine diminue lors de leur progression vers un stade plus agressif. La suppression de TRAP1 entraîne un transfert d'une voie métabolique à une autre, plus performante, ainsi qu'une forte augmentation de la motilité et du pouvoir invasif des cellules. Dans certaines situations, une thérapie visant à inhiber TRAP1 pourrait donc, en fait, stimuler la progression tumorale vers un état métastatique.

Les cellules de notre organisme consomment divers nutriments dont elles puisent l'énergie pour leurs besoins quotidiens, à l'aide de l'oxygène inspiré. Le glucose, par exemple, possède un rendement énergétique maximal après combustion complète dans les mitochondries, de véritables centrales énergétiques intracellulaires. En l'absence d'oxygène, ce nutriment peut toutefois aussi fournir un peu d'énergie après une digestion partielle, dans le cytoplasme de la cellule. «C'est ce processus-là, qui s'apparente à une fermentation, qu'utilisent fréquemment les cellules tumorales, ce qui leur permet de proliférer rapidement et de s'affranchir, en grande partie, de l'oxygène. Elles compensent le faible rendement énergétique par une consommation accrue de glucose», relève Didier Picard, professeur au Département de biologie cellulaire de la Faculté des sciences de l'UNIGE.

Un bouclier pour les cellules malignes

Certains types de tumeurs sont caractérisés par une expression excessive de TRAP1, une molécule présente dans les mitochondries. Cette protéine, qui appartient à la famille des «chaperons moléculaires», joue un rôle dans la protection contre l'autodestruction de la cellule et les dégâts faits à son ADN, en réponse à des radicaux libres et d'autres types de stress. «Les propriétés anti-oxydantes et cytoprotectrices de TRAP1, dont les cellules malignes se servent comme bouclier, ont désigné cette protéine comme cible de traitements antitumoraux. Des inhibiteurs de TRAP1 ont d'ailleurs démontré une activité anticancéreuse dans des essais précliniques», détaille Guillaume Mühlebach, premier co-auteur de l'article.

Alterner les modes de production d'énergie...

Le développement tumoral se déroule en plusieurs étapes, avec des

besoins métaboliques distincts. En collaboration avec d'autres équipes aux Etats-Unis et au Japon, les chercheurs genevois ont démontré que l'expression de TRAP1 est inversement corrélée au stade tumoral, dans différents types de cancers humains. «Nous avons notamment découvert que TRAP1 régule un 'interrupteur' métabolique au niveau de la digestion du glucose. Lorsque cette protéine est surexprimée, comme c'est souvent le cas dans les tumeurs primaires, les cellules favorisent le processus de fermentation, ce qui leur fournit l'énergie pour proliférer», explique Didier Picard.

... en fonction des besoins du moment

En revanche, lors d'un stade tumoral plus avancé, l'expression de TRAP1 diminue fortement et les cellules procèdent alors principalement à une combustion complète des nutriments, dans les mitochondries. Cette voie métabolique, à fort rendement énergétique et haute consommation d'oxygène, pourrait leur fournir l'énergie nécessaire à la formation de métastases. «L'absence de TRAP1 se traduit en effet par une augmentation spectaculaire de la motilité cellulaire et de son pouvoir invasif», rapporte Evangelia Vartholomaïou, autre membre du groupe genevois.

Les stratégies anticancéreuses ciblant cette protéine pourraient donc avoir des effets pervers sur les tumeurs capables de favoriser une voie métabolique ou l'autre, selon leurs besoins. Tout en inhibant la prolifération cellulaire, ce type de traitement pourrait en fait stimuler la progression vers un stade métastatique.

contact

Didier Picard

022 379 68 13

didier.picard@unige.ch

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. 022 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch