

Les nutlins joueraient aussi un rôle dans la régulation de l'expression de gènes liés à p53

Publié le mardi 13 mai 2008

Voir en ligne : <https://www.france-science.org/Les-nutlins-joueraient-aussi-un.html>

En absence de tout stress, la protéine p53 est peu présente dans une cellule normale car elle n'est pas nécessaire à son bon fonctionnement. Cependant, dans une cellule cancéreuse ou en état de stress, la sur-activation du gène p53 conduit à la sénescence cellulaire ou à l'apoptose, processus par lequel les cellules perdent leur capacité à croître et à se diviser.

L'absence de p53 est contrôlée par une autre protéine, MDM2, qui, en se fixant sur p53, assure sa destruction. Cependant, dans plusieurs cas de cancers humains, la protéine MDM2 est sur-exprimée. L'excès de MDM2 conduit ainsi à la destruction de p53, qui ne peut plus alors jouer son rôle. La cellule cancéreuse peut ainsi croître et se diviser de manière incontrôlée.

Les nutlins sont de petites molécules qui empêchent les inhibiteurs de la protéine p53 de former un complexe avec MDM2, résultant dans l'activation de p53. Une équipe du Laboratory of Human Carcinogenesis du Center for Cancer Research du NCI a étudié le rôle et les effets de la molécule nutlin-3a, déjà connue pour bloquer la division des cellules cancéreuses. Les résultats de cette étude sont publiés dans le numéro de Cancer Research du 1er mai 2008.

Au cours de ces expériences, les chercheurs ont constaté que l'inhibiteur de croissance ING2 était un facteur qui diminuait l'expression de la réponse au traitement par nutlin-3a. ING2 régule l'activation ou l'expression de gènes et il pourrait jouer un rôle dans le développement tumoral, la prolifération cellulaire et la sénescence. Les chercheurs ont ainsi découvert que p53 semblait supprimer l'expression de ING2 en se liant directement à deux sites sur son promoteur. Les chercheurs ont également démontré que le traitement par nutlin-3a sur-activait un grand nombre de gènes "p53-dépendants", notamment mir-34a, mir-34b, et mir-34c. Ces micro-ARNs ont récemment été découverts comme étant des effecteurs, en aval, de la sénescence induite par p53.

Pour examiner les effets de nutlin-3a sur la sénescence cellulaire, l'équipe du Dr Harris ont exposé des cellules de peau humaine et des cellules cancéreuses à deux formes différentes de nutlin-3 : les formes a et b (la forme nutlin-3a ayant 150 fois plus d'affinité pour MDM2 que la forme nutlin-3b). Après une période de sept jours d'exposition, les scientifiques ont constaté que près de 100% des cellules traitées avec nutlin-3a avaient cessé de proliférer. De plus, ces cellules n'ont pas retrouvé leur capacité de prolifération même après la suppression de nutlin-3a dans le milieu, indiquant ainsi que les cellules ont subi une sénescence permanente. En revanche, nutlin-3b a démontré peu d'effet sur la sénescence des cellules.

Ensuite, les chercheurs ont voulu savoir si la sénescence induite par nutlin-3a dépendait de la présence de la protéine p53. Pour cela, ils ont exposé à nutlin-3a des cellules humaines contenant le gène p53 fonctionnel. Le résultat montre qu'après 14 jours, plus de 80% des cellules présentaient des signes de sénescence. Les chercheurs ont également constaté que le traitement par nutlin-3 avait augmenté l'expression de p53. Toutefois, les chercheurs n'ont pas observé de modifications de p53 dans les cellules possédant le gène p53 non fonctionnel.

Cette étude qui caractérise les actions de nutlin-3a sur des gènes qui peuvent jouer un rôle dans le développement du cancer renforce l'idée que l'utilisation d'inhibiteurs de MDM2, tels que nutlin-3a, en vue de promouvoir le rôle de p53, serait une stratégie à adopter dans le traitement du cancer.

Source :

- Nutlin-3a activates p53 to both down-regulate inhibitor of growth 2 and up-regulate mir-34a, mir-34b, and

mir-34c expression, and induce senescence -
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451145?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

- NIH Press release - 1er mai 2008 - <http://www.nih.gov/news/health/may2008/nci-01.htm>

Pour en savoir plus, contacts :

- Roche scientists identify small molecules that activate a key tumour suppressor pathway - 02/02/2004 -
<http://www.roche.com/inv-update-2004-02-02>

- Nutlins : A Novel Therapeutic Strategy for Inhibiting the MDM2-p53 interaction in Cancer ? Olivia Dalla Costa
- <http://www.tcd.ie/tsmj/2005/7477p53.pdf>

Code brève

ADIT : 54593

Rédacteur :

Julien Moriggi, deputy-sdv.mst@ambafrance-us.org