

Les récepteurs à dépendance par Marie Castets

Marie Castets est chargée de recherche à l'Inserm, elle travaille actuellement dans l'équipe de Patrick Mehlen au sein du Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL).

« Nous travaillons sur un groupe particulier de récepteurs membranaires qui s'appellent les **récepteurs à dépendance** et nous essayons de montrer en quoi ces récepteurs peuvent être impliqués dans la tumorigenèse et dans la survenue de différents type de cancers.

Au sein de l'organisme, les cellules sont en interaction les unes avec les autres et ne fonctionnent pas de manière isolée. Ce qui leur permet d'interagir les unes avec les autres sont des récepteurs, à leur surface, qui sont capables de capter les signaux dans leur environnement.

Dans une cellule, il existe tout un système de senseurs qui vont être capables de détecter des anomalies :

- soit au niveau de l'ADN,
- soit au niveau du métabolisme,
- soit au niveau de l'expression de gène qui ne devrait pas être exprimée à ce moment là dans la cellule.

Ces capteurs vont ensuite signaler a des systèmes capables d'induire la mort cellulaire qu'il y a un dysfonctionnement dans la cellule, qu'elle est anormale et susceptible de dégénérer et qu'il convient donc de l'éliminer.

Classiquement, les récepteurs qui sont à la membrane des cellules ne vont être actifs qu'en présence d'un signal dans le milieu extérieur. Ce qui a été découvert avec l'équipe de Patrick Mehlen est une catégorie particulière de récepteurs, capables de fonctionner sans signaux dans l'environnement extérieur, mais qui vont alors changer le fonctionnement de la cellule en déclenchant sa mort.

S'il n'y a pas de signal, le récepteur déclenche la mort de la cellule. D'où leur nom, puisque la cellule est dépendante, pour sa survie, de la présence dans le milieu extérieur de ces molécules-signal qui doivent empêcher les récepteurs d'induire leur mort.

Dans les cellules cancéreuses, on se rend compte que ces récepteurs à dépendance ne fonctionnent plus correctement. Il y a 2 mécanismes d'altération principaux identifiés :

- une perte des récepteurs à dépendance : la cellule tumorale va acquérir la propriété de perdre ses récepteurs à dépendance, elle ne va plus les fabriquer. De ce fait, elle va s'affranchir de la mort qu'ils pourraient induire si elle se trouve en excès ou si elle se trouve dans des territoires anormaux. C'est notamment le cas des métastases. Une cellule qui métastase sort de son tissu d'origine, la molécule-signal ne sera plus présente dans le tissu dans lequel elle va aller se relocaliser et donc le fait de perdre le récepteur à dépendance constitue un avantage sélectif, c'est à dire un avantage pour se multiplier, proliférer et survivre.

- Le second avantage qu'on a mis en évidence, plus intéressant sur le plan thérapeutique, est le fait que la molécule-signal puisse être produite par la cellule tumorale elle-même. La cellule tumorale va cette fois-ci acquérir la propriété de fabriquer elle-même la molécule-signal et de bloquer le signal de mort qui pourrait être induit par le récepteur à dépendance non-lié à cette molécule. De nouveau, le phénomène est le même : la cellule va pouvoir proliférer de façon infinie et se relocaliser dans d'autres organes à distance de son tissu d'origine.

Le fait d'avoir identifié ces dysfonctionnements des récepteurs à dépendance dans les cellules cancéreuses ouvre des perspectives sur les plans diagnostique et thérapeutique.

Sur le plan diagnostique, on va essayer d'établir un lien entre le fait que les récepteurs à dépendance soit perdus ou que la molécule-signal soit gagnée, et des éléments de pronostics sur la survie des patients, sur le fait d'appliquer tel ou tel traitement. Au final cela orientera la démarche clinique des médecins.

L'axe thérapeutique est développé au laboratoire : si on arrive à bloquer la molécule-signal qui peut être surexprimée, donc sur-fabriquée par la cellule tumorale, on va de nouveau pouvoir rétablir l'apoptose (la mort par les récepteurs à dépendance) et donc déclencher l'élimination des cellules tumorales. Nous sommes actuellement en train de tester différentes molécules, différents composés, dont le but va être de bloquer les molécules-signal qui sont produites par la cellule tumorale en excès de manière à rétablir la mort cellulaire par les récepteurs à dépendance.

Nous avons pu montrer dans différents modèles expérimentaux que ces molécules possédaient une efficacité anti-tumorale, c'est-à-dire qu'elles étaient effectivement capables, dans une certaine mesure, d'induire la mort des cellules tumorales. »