

**La protéine de stress p8/Nupr1 est nécessaire pour le développement du cancer du pancréas.  
Etude de son mécanisme d'action.**

Responsable : Dr Juan Iovanna, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille.

**Introduction** : L'adénocarcinome pancréatique figure parmi les cancers les plus meurtriers du monde occidental, avec une espérance de vie inférieure à 10% et 3% à 2 et 5 ans, respectivement, après son diagnostic. L'incidence de ce cancer est presque égale à la mortalité et augmente chaque année avec plus de 10.000 nouveaux cas prévus en France. Il s'agit d'une tumeur peu vascularisée, et par conséquent les drogues chimio-thérapeutiques ne parviennent pas à l'atteindre correctement. En outre, il n'est pas entièrement compris comment les cellules cancéreuses pancréatiques sont capables de survivre dans un environnement avec un tel faible teneur en oxygène et en nutriments. Les mécanismes de réponse au stress cellulaire sont, à notre avis, une clé dans ces phénomènes.

**Nupr1** : La protéine Nupr1 (aussi connue sous le nom de Candidat Of Metastasis, Com1, ou p8) est fortement induite en réponse à nombreux facteurs de stress dans la plus part de tissus, y compris dans le cancer du pancréas. Le gène Nupr1 semble avoir un rôle clé dans la biologie de la tumeur, car son expression semble indispensable pour que les cellules tumorales puissent survivre dans un environnement hostile et ainsi permettre la formation de métastases. Notre laboratoire a montré que Nupr1 est également nécessaire pour la formation des lésions pré-tumorale.

La transformation cellulaire est généralement un processus complexe et progressif, initié par l'activation d'un oncogène et achevé par l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs en association avec l'activation d'autres puissants oncogènes. Dans le développement du cancer du pancréas, l'activation par mutation de l'oncogène Kras est quasi constamment l'élément déclencheur de la transformation cellulaire. Les résultats obtenus dans notre laboratoire, chez les modèles de souris, nous ont amenés à émettre l'hypothèse selon laquelle l'oncogène Kras nécessiterait de la présence de la protéine Nupr1 pour aboutir à son effet pro-tumoral. Si cette hypothèse s'avérait exacte, la protéine Nupr1, ainsi que son mécanisme d'action, deviendraient des cibles particulièrement bien adaptées pour le traitement des cancers du pancréas. Nous nous sommes proposé de disséquer le mécanisme par lequel la protéine Nupr1 influence les voies de signalisation utilisées par l'oncogène Kras. La compréhension de ces phénomènes, majeurs dans la carcinogenèse pancréatique, nous donnerait l'opportunité d'identifier de nouvelles cibles pharmacologiques et de développer de nouveaux traitements plus originaux.

**Résultats déjà obtenu** : Nous avons d'abord constaté que la protéine Nupr1 est exprimée dans les cellules tumorales du pancréas, et que son expression permet aux cellules cancéreuses de résister à l'environnement métaboliquement défavorable de la tumeur, caractérisé par un apport insuffisant d'oxygène et de nutriments. Plus important encore, nous avons ensuite décrit la forte implication de la protéine Nupr1 dans la reprogrammation épigénétique (des changements héréditaires dans la fonction des gènes sans altération de la séquence d'ADN). Enfin, ces résultats nous ont permis d'établir un protocole préclinique chez la souris dans lequel nous avons pu éviter l'apparition de lésions avec une drogue qui mime les effets épigénétiques de la protéine Nupr1 et ouvre une vraie possibilité thérapeutique. Nos recherches se poursuivent dans cette direction.