

Les Protéines Kinases : Acteurs majeurs des mécanismes de transformation en Onco-Hématologie et cibles thérapeutiques.

Résumé grand public

La thématique générale de l'équipe reste centrée sur l'étude des acteurs et des mécanismes moléculaires qui assurent les fonctions nécessaires à la différenciation des cellules sanguines dans sa composante normale mais également pathologique. Nous nous intéressons en particulier aux altérations du génome qui conduisent à des modifications fonctionnelles de ces acteurs et de ces mécanismes et qui induisent des cancers.

Depuis de nombreuses années la protéine c-Kit est un de nos modèles d'étude privilégié. C'est un récepteur avec une activité enzymatique (kinase) qui joue un rôle très tôt dans les cellules de la moelle osseuse, dans les cellules du sang et également dont le gène peut être muté dans les cancers (oncogène). Ainsi, des mutations activatrices de c-Kit ont été identifiées dans plusieurs pathologies tumorales (GIST, AML, mélanomes, tumeurs mastocytaires) mais également dans des pathologies non tumorales comme les mastocytoses. Nos travaux ont suggéré que la grande variété des pathologies induites et l'hétérogénéité des manifestations observée à l'intérieur d'une même pathologie, semblent corrélées, à la fois à la localisation des mutations sur ce récepteur et à l'activation différentielle de voies de signalisation cellulaire spécifique de la forme mutée.

Ce récepteur et sa signalisation, représentent donc des modèles valides et puissants pour la compréhension des mécanismes moléculaires (immortalisation/sénescence, instabilité génomique, régulation épigénétique...), qui conduisent à l'activation cellulaire mais aussi à la progression tumorale, puisque les pathologies liées à des dérégulations de c-Kit vont de manifestations chroniques bénignes jusqu'à des tumeurs très agressives et métastatiques.

Pendant des années, nous avons travaillé au décryptage de la signalisation de c-Kit, des kinases et des mutations les affectant, notre ambition est désormais de tenter d'identifier des mutations additionnelles sur d'autres gènes qui en association avec les mutations de c-Kit conduisent à la progression et à l'agressivité de ces pathologies tumorales. Une grande partie de ce projet sera constituée de modèles animaux pour étudier les potentielles coopérations fonctionnelles entre ces différentes altérations, en découvrir la hiérarchie temporelle et, potentiellement, identifier certains nœuds fonctionnels importants qui pourraient être la source de futures cibles thérapeutiques.

A côté de ce modèle caricatural de coopération oncogénique, nous avons recherché un autre type moins conventionnel de coopération fonctionnelle qui est celui exercé par des protéines cellulaires normales, non mutées, mais qui sont requises à la manifestation du pouvoir transformant d'un oncogène particulier. Ce modèle appelé « addiction non oncogénique » est lié au détournement ou à l'induction de nouvelles voies qui pourraient être responsables de résistances aux thérapies ciblées.

Dans ces deux cas de coopération fonctionnelle, il semble que les kinases soient souvent à l'initiation du signal oncogénique et/ou dans son relais. Elles sont ainsi devenues des cibles thérapeutiques majeures dans les approches de thérapie ciblée anti tumorale utilisant des petites molécules chimiques. Notre projet s'inscrit donc dans l'identification de nouveaux mécanismes de l'oncogenèse et donc dans la recherche de nouvelles approches thérapeutiques.