



Des chercheurs de l'ULB pointent le rôle de l'enzyme ADAR dans le cancer. Vers une nouvelle classe de cibles thérapeutiques ?

Une équipe codirigée par Vincent Detours, responsable du groupe de biologie computationnelle de l'IRIBHM, et Christos Sotiriou, directeur du Laboratoire de Recherche Translationnelle sur le Cancer du Sein J.C. Heuson de l'Institut Bordet, U-CRC (ULB Cancer Research Center), a publié début octobre 2015 dans la revue américaine *Cell Reports*, une étude établissant les principes fondamentaux qui régissent l'édition de l'ARN dans les cancers. Leur recherche ouvre des perspectives pour une nouvelle classe de cibles thérapeutiques contre le cancer.

L'ADN, support de l'hérédité, sert de modèle à l'ARN messager qui encode les protéines. Les protéines structurent nos cellules, catalysent les réactions chimiques de l'organisme et déterminent *in fine* notre apparence physique. L'idée que l'information circule « à sens unique », de l'ADN vers les protéines via l'ARN, est si centrale dans la biologie moderne que Francis Crick, co-inventeur de la structure de l'ADN, l'a appelée le « dogme central de la biologie moléculaire ». Dans cet esprit, le cancer est compris comme une maladie du génome dans laquelle des mutations de l'ADN conduisent à des protéines anormales qui perturbent le fonctionnement cellulaire.

Une équipe codirigée par Vincent Detours, responsable du groupe de biologie computationnelle de l'IRIBHM, et Christos Sotiriou, directeur du Laboratoire de Recherche Translationnelle sur le Cancer du Sein J.C. Heuson de l'Institut Bordet,

UCRC (ULB Cancer Research Center) a publié début octobre, dans la revue américaine *Cell Reports*, une étude établissant les principes fondamentaux qui régissent l'édition de l'ARN dans les cancers.

La forme principale d'édition de l'ARN consiste en une transformation de la séquence d'ARN par une protéine, ADAR. Cette violation du « dogme central » demeurerait jusqu'à maintenant quasi inexplorée dans les cancers. Or, deux autres articles de groupes internationaux sur la thématique de l'édition de l'ARN et du cancer vont paraître simultanément l'un dans *Cell Reports* et l'autre dans *Cancer Cell*, un autre journal du groupe *Cell Press*. Alors que le sujet était essentiellement vierge jusqu'à présent, il va soudainement avoir une visibilité internationale. De toute évidence, cette étude de l'ULB pose les bases d'une nouvelle et excitante aventure scientifique.

Les chercheurs de l'ULB ont séquencé à très haut débit l'ARN et l'ADN d'une collection de tumeurs et de tissus mammaires sains. Ils ont ainsi identifié des centaines de positions du génome où l'ARN n'est pas l'exacte copie de l'ADN. Le premier constat est que les mêmes ARNs sont édités aux mêmes positions dans tous les tissus, qu'ils soient sains ou cancéreux. En revanche, la fréquence d'édition de chaque ARN est plus élevée dans les tissus cancéreux. Par conséquent, si l'ARN édité encode une protéine, davantage de protéines transformées seront produites dans les cancers.

Le premier principe régissant l'édition de l'ARN établi par les chercheurs est que l'enzyme ADAR opère sur la totalité de l'ARN. Son action n'est cependant pas uniforme : elle dépend de « l'éditabilité » de chaque base de l'ARN. Ils montrent que d'une part, cette éditabilité peut être rigoureusement quantifiée par des expériences et des calculs mathématiques simples ; et que d'autre part, elle est déterminée en partie par la séquence génomique. Ce résultat unifie des observations intrigantes, rapportées dans la littérature, d'une édition très ponctuelle dans certaines parties du génome et massive dans d'autres. Il rend aussi techniquement et financièrement réaliste la possibilité de dresser un catalogue exhaustif de l'éditome, c'est-à-dire de tous les sites d'édition humains. Enfin et surtout, il implique que toute perturbation de ADAR, qu'elle soit physiologique ou pathologique, affecte l'intégrité de l'ARN éditable.

Le second principe établi par les chercheurs est lui spécifique au cancer. L'activité de ADAR, et par conséquent l'édition de l'ARN, sont augmentées dans les cancers pour deux raisons :

Premièrement, ADAR se trouve dans une région du génome qui est très fréquemment dupliquée dans cette maladie ; et deuxièmement, ADAR est inductible par l'interféron qui est produit en grande quantité dans de nombreuses tumeurs en état d'inflammation chronique. Ce résultat, d'abord établi dans le cancer du sein, a ensuite été généralisé à l'ensemble des cancers humains par l'analyse des ARNs de milliers de tumeurs affectant tous les organes. Finalement, l'équipe de l'ULB montre que l'inhibition de ADAR provoque une baisse de prolifération et une augmentation de la mort cellulaire programmée (apoptose) dans des lignées cellulaires de cancers du sein. Cela suggère que, inversement, une augmentation de ADAR serait favorable à la progression de la maladie.

Outre son intérêt pour la compréhension fondamentale de l'édition de l'ARN, l'étude étend notre compréhension du rôle de l'inflammation dans le cancer. Il apparaît de plus en plus clairement que l'inflammation active des agents de l'immunité antivirale primitive dans les cellules tumorales qui modifient massivement leur génome et leur transcriptome.

Enfin, ADAR édite l'ARN à des positions reproductibles et est augmenté dans un très large panel de cancers humains qui ont une duplication de ADAR et/ou un contexte inflammatoire. L'équipe des Drs Sotiriou et Detours est actuellement occupée à déterminer si ADAR et ses cibles peuvent constituer une nouvelle classe de cibles thérapeutiques contre le cancer. Cette recherche a bénéficié du soutien du Plan National Cancer.

Principles governing A-to-I RNA editing in the breast cancer transcriptome
Debora Fumagalli, David Gacquer, Françoise Rothé, Anne Lefort, Frederick Libert, David Brown, Naima Kheddoumi, Adam Shlien, Tomasz Konopka, Roberto Salgado, Denis Larsimont, Kornelia Polyak, Karen Willard-Gallo, Christine Desmedt, Martine Piccart, Marc Abramowicz, Peter J Campbell, Christos Sotiriou, Vincent Detours, in *Cell reports* - online 1er octobre 2015

Contact scientifique :

Vincent Detours
IRIBHM, ULB
Tél. : + 32 02 555 42 20
vdetours@ulb.ac.be
www.ulb.ac.be

Évitez les situations délicates en utilisant l'imprimante BBP™ 12 pour l'identification des échantillons !

La nouvelle imprimante compacte et économique BBP™ 12 de Brady imprime des étiquettes d'identification précises et durables pour flacons, tubes, bouteilles, tubes coniques, lamelles, pailles, cassettes d'inclusion et bien plus encore. Identifiez chaque échantillon avec l'imprimante BBP12 pour éviter les situations délicates !

DÉCOUVREZ LES 12 RAISONS POUR LESQUELLES L'IMPRIMANTE BBP12 EST UN EXCELLENT CHOIX ! REGARDEZ LA VIDÉO !

WWW.BRADYEUROPE.COM/LAB

BRADY France
Tél. : +33 (0)3 20 76 94 48
Fax : +33 (0)3 20 01 08 76
emea_request@bradycorp.com

