

Information presse

Paris, le 1er février 2005

Expression des gènes et cancer : une question de probabilité ?

Sait-on pourquoi un gène s'exprime ou non, au sein d'une cellule ? Depuis les années 60, l'explication la plus courante fait appel à la notion de programme génétique : il existe dans toute cellule des gènes dits répresseurs ou activateurs qui commandent ou répriment la production de protéines indispensables à la cellule. Depuis une quarantaine d'années, plusieurs démonstrations expérimentales sont venues remettre en question cette approche déterministe (une molécule-signal au niveau du gène détermine une réponse de la cellule) au profit d'une nouvelle théorie dite probabiliste : un gène a simplement une probabilité de s'exprimer ou pas à tout moment. Les travaux de chercheurs de l'Inserm, du CNRS et de l'Université Pierre et Marie Curie¹ apportent une contribution supplémentaire à l'édification de cette nouvelle théorie du développement embryonnaire. Le changement de paradigme que sous-tendent ces nouvelles données permet notamment de considérer les phénomènes de la cancérogenèse, sous un angle totalement nouveau. Ces travaux, publiés ce mois-ci dans la revue *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, sont accessibles en ligne².

L'objectif du travail consiste à mieux cerner les règles qui gouvernent le comportement des cellules, notamment au cours des différentes étapes de l'embryogenèse, un processus qui aboutit à un organisme adulte, *via* une multitude d'interactions entre tissus.

Grâce à l'outil informatique, ces chercheurs ont pu tester plusieurs hypothèses formulées sur le comportement d'une ou de plusieurs cellules au cours de leurs différenciations. Leur hypothèse de départ : le mécanisme qui régit le comportement des cellules est fait, non pas de signaux programmés génétiquement mais d'événements aléatoires qui déclenchent l'activation des gènes contrôlant la différenciation d'une cellule. Les interactions entre cellules qui interviennent ensuite ne sont plus la cause de la différenciation comme admis jusqu'à présent : *via* l'émission et la réception de molécules entre cellules, elles servent à stabiliser les cellules dans le phénotype qu'elles ont d'abord acquis aléatoirement.

Le modèle d'étude est constitué de la simulation de 2 types cellulaires A ou B choisis aléatoirement pour chaque cellule. La simulation informatique permet de complexifier très fortement les paramètres du système probabiliste tout en vérifiant que le modèle ainsi créé aboutit bien à une organisation cellulaire reproductible, comme c'est le cas au cours de l'embryogenèse d'un être vivant. Les paramètres suivis au sein de chacune des cellules et au moment de chaque simulation sont le nombre de molécules synthétisées, le nombre de molécules dégradées, la diffusion de ces molécules, la consommation de molécules par la cellule. À chaque étape de simulation, les événements cellulaires (différenciation, division ou mort) sont enregistrés.

L'aspect probabiliste du modèle est inclus par le biais des probabilités associées à chacun des phénotypes, lesquels apparaissent d'une couleur différente sur l'écran de l'ordinateur ; tandis que l'aspect stabilisateur provient de l'environnement qui agit en retour sur les cellules en modifiant ces probabilités associées à chaque phénotype.

Parmi les résultats notables (l'article fait 30 pages !), les chercheurs s'aperçoivent que lorsque les conditions de simulation informatique suppriment la mort cellulaire (les cellules continuent à vivre même si la quantité de nutriments nécessaire n'existe plus), la structure cellulaire se forme correctement mais avec un taux d'échec de l'ordre de 50% (contre 20% seulement dans le cas où la

¹ Jean-Jacques Kupiec, chercheur Inserm au sein du Centre Cavallès de l'Ecole normale supérieure, Bertrand Laforge, maître de conférence à l'Université Pierre et Marie Curie (Laboratoire de physique nucléaire et des hautes énergies, CNRS/IN2P3, Universités Paris 6 et 7), David Guez et Michael Martinez

² A l'adresse : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.11.004>

mort cellulaire existe). La mort cellulaire semble donc jouer un rôle positif dans la formation de cette structure en bi-couche, caractéristique des êtres multicellulaires. La mort cellulaire élimine les cellules non adaptées à leur environnement, au profit... des plus viables. En somme, on est en présence d'une sorte de darwinisme transposé au niveau de la cellule.

Plus généralement, les simulations permettent de comprendre comment un ordre cellulaire correspondant aux tissus d'un organisme peut apparaître et comment ce même ordre peut être déstabilisé et donner lieu à une croissance cellulaire incontrôlée. En effet, les données permettent de comprendre le cancer d'une nouvelle manière. Plutôt que de considérer que les cellules se mettent à proliférer anarchiquement (et deviennent cancéreuses) sous l'influence de mutations altérant les signaux d'un programme génétique de contrôle de la prolifération cellulaire, les chercheurs français proposent une autre explication. L'organisation cellulaire résulte d'un équilibre quantitatif entre différents paramètres. En effet, les cellules structurées en bi-couche par le modèle arrêtent de proliférer spontanément, sans qu'aucun signal inhibiteur n'ait pourtant été intégré au système de simulation informatique. Les auteurs montrent donc que cet arrêt de croissance est dû à un équilibre entre les effets autostabilisateurs du phénotype (les cellules différenciées stabilisent leur propre phénotype) et les effets d'interdépendance pour la prolifération (les cellules différenciées stimulent la prolifération de phénotypes autres que le leur) exercés via les interactions entre cellules.

Dès qu'une modification quantitative intervient dans un de ces deux processus, la croissance cellulaire est désorganisée, le cancer se déclenche. Autrement dit, si l'organisation tissulaire résulte de la combinaison de multiples causes, l'origine du cancer peut être diffuse. En fait, la croissance d'une tumeur est l'effet visible localement d'un déséquilibre entre l'ensemble des facteurs stabilisateurs impliqués dans l'environnement de la cellule.

Cette nouvelle manière de comprendre le cancer peut ouvrir de nouvelles stratégies de lutte thérapeutique. Ainsi, au lieu de pallier le déficit d'une protéine qui affecte la prolifération en « réparant » la mutation qui en est à l'origine, le modèle proposé suggère qu'il faudrait agir en rétablissant le ratio entre les paramètres d'autostabilisation et d'interdépendance pour la prolifération (des paramètres de diffusion de la protéine, par exemple).

« L'apport de la biologie moléculaire et de la génétique n'est pas remis en question par ces travaux, mais il est nécessaire maintenant d'enrichir nos connaissances en intégrant l'ensemble des composants de l'organisation biologique, expliquent les auteurs. L'organisation cellulaire résulte d'un équilibre entre les influences du génome et des interactions cellulaires. L'embryogenèse est l'évolution de l'embryon soumis à cet équilibre. Le cancer est la destruction de cet équilibre », concluent-ils.

> Pour en savoir plus :

- Source

“Modeling embryogenesis and cancer: an approach based on an equilibrium between the autostabilization of stochastic gene expression and the interdependence of cells for proliferation”

Bertrand Laforge(a), David Guez(a), Michael Martinez(b), Jean-Jacques Kupiec(c)

(a) Laboratoire de Physique Nucléaire et des Hautes Energies (LPNHE), Université Paris VI-Pierre et Marie Curie, Bureau 227, Tour 33RdC, 4 Place Jussieu, 75252 Paris Cedex 5, France

(b) Laboratoire de Physique Théorique des Liquides (LPTL), Université Paris VI-Pierre et Marie Curie, Tour 24 2eme étage, Boite 121, 4 Place Jussieu, 75252, Paris Cedex 5, France

(c) Centre Cavailles et Inserm, Ecole Normale Supérieure, 29 rue d'Ulm, 75005 Paris, France

Progress in Biophysics & Molecular Biology, accessible online:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.11.004>

Publication papier Avril 2005, volume 89/1

- Contact chercheur

Jean-Jacques Kupiec

Centre Cavailles, Inserm

Ecole normale Supérieure, Paris

Tél : (01) 44 32 29 61

Mail : kupiec@canoe.ens.fr