

Paris, le 15 novembre 2007

Information presse

Du naevus au mélanome ou comment les mélanocytes deviennent immortels

Comment un simple grain de beauté, également appelé naevus, se transforme-t-il en mélanome ? Ce type de cancer, dont l'incidence double tous les dix ans dans les pays occidentaux, présente un fort pouvoir métastatique qui le rend particulièrement difficile à traiter. Véronique Delmas et ses collaborateurs, du laboratoire « Génétique du développement des mélanocytes » (CNRS/Institut Curie) dirigé par Lionel Larue, directeur de recherche à l'Inserm, viennent d'identifier l'un des mécanismes responsables de l'immortalisation des mélanocytes¹, étape indispensable à la transformation en mélanome. Ces travaux, publiés le 15 novembre 2007 dans *Genes and Development*, constituent une avancée majeure dans la compréhension de cette maladie.

La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale implique de multiples altérations génétiques et épigénétiques². Dans les naevi, après une étape de prolifération active des mélanocytes due à une mutation dans leur génome, ceux-ci arrêtent de se diviser et entrent dans un état dit de « sénescence ». Dans cet état, les mélanocytes pré-cancéreux ne se divisent plus mais ne meurent pas pour autant. Les naevi, sorte de bombes désamorçées, restent dans la grande majorité des cas pendant des années dans cette situation sans évoluer vers la malignité. Parfois, les cellules sortent de la sénescence : elles se multiplient alors, de manière indéfinie, pour former un mélanome.

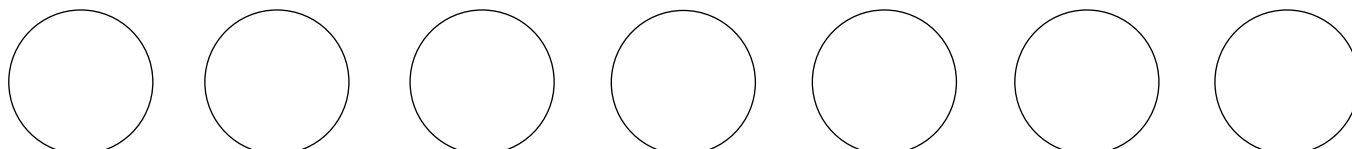
L'équipe du laboratoire « Génétique du développement des mélanocytes » a identifié un mécanisme moléculaire qui permet aux cellules sénescents de devenir immortelles. Ce mécanisme implique la protéine β -caténine, déjà connue pour jouer un rôle dans la prolifération cellulaire des carcinomes³, mais dont la fonction d'immortalisation n'avait pas été identifiée. Les chercheurs ont montré que cette protéine est capable d'induire l'immortalisation des mélanocytes en réprimant l'expression du gène suppresseur de tumeur $p16^{INK4A}$, qui contrôle l'immortalité cellulaire.

L'induction de la prolifération cellulaire associée à l'acquisition de l'immortalité est une étape clé du processus de cancérogenèse. L'évolution d'un naevus vers un mélanome illustre parfaitement ce processus. L'identification du mécanisme conduisant les cellules pré-cancéreuses vers l'immortalité et la transformation tumorale est une découverte qui permet de mieux comprendre comment un simple grain

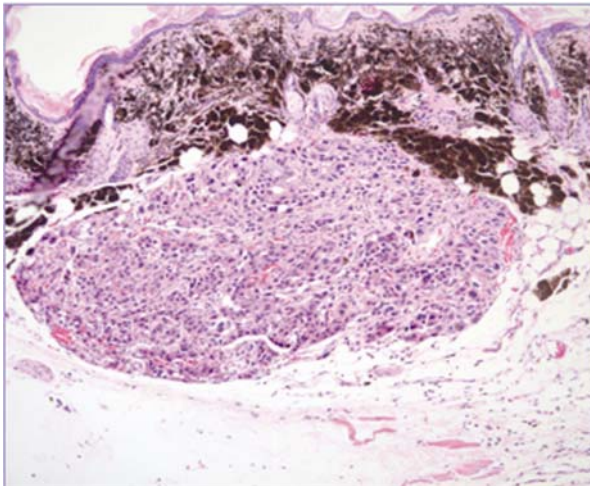
¹ Cellule de l'épiderme (couche superficielle de la peau) qui synthétise la mélanine (pigment), responsable de la pigmentation de la peau et qui joue un rôle de protection vis-à-vis des rayons UV (soleil).

² Se dit d'altérations qui modifient le phénotype, c'est-à-dire les caractères apparents résultant de l'expression des gènes, sans que le génotype, défini par les séquences d'ADN, ne change.

³ Cancer développé à partir d'un tissu épithélial.



de beauté peut se transformer en tumeur cancéreuse. Les auteurs ont ainsi produit un nouveau modèle expérimental de mélanome pouvant être utilisé pour tester des agents thérapeutiques innovants.



Sur cette coupe histologique d'un mélanome, les cellules tumorales commencent à envahir le derme. ©V. Delmas et coll. /CNRS/Inserm/Institut Curie (ce visuel est disponible auprès de la photothèque du CNRS – phototheque@cnsr-bellevue.fr).

BIBLIOGRAPHIE

β -catenin induces immortalisation of melanocytes by suppressing p16^{INK4a} expression and co-operates with N-Ras in melanoma development. V. Delmas, F. Beermann, S. Martinozzi, S. Carreira, J. Ackermann, M. Kumasaka, L. Denat, J. Goodall, F. Luciani, A. Viros, N. Demirkan, B.C. Bastian, C.R. Goding and L. Larue. *Genes and Development*. 15 novembre 2007

CONTACTS

Contacts chercheurs
Véronique Delmas (CNRS)
T 01 69 86 71 76
veronique.delmas@curie.u-psud.fr

Lionel Larue (Inserm)
T 01 69 86 71 07
lionel.larue@curie.fr

Presse
Laetitia Louis (CNRS)
T 01 44 96 51 37
Laetitia.louis@cnsr-dir.fr

Séverine Ciancia (Inserm)
T 01 44 23 60 98
presse@tolbiac.inserm.fr

Céline Giustranti (Institut Curie)
T 01 44 32 40 64
Celine.giustranti@curie.fr

