

CANCER DE LA PEAU

La protéine FES assure vos arrières

De récents travaux ont identifié la protéine FES comme suppresseur de tumeur dans les mélanomes : moins cette protéine est présente dans un mélanocyte, plus l'évolution de la tumeur est importante. Une découverte majeure pour la lutte contre le plus meurtrier des cancers de la peau.

Le mélanome est un cancer des cellules qui pigmentent la peau, les mélanocytes. Afin de guérir les patients qui en souffrent, il est indispensable d'en connaître la genèse et notamment les éventuelles mutations de l'ADN qui en sont à l'origine. De récents travaux viennent de montrer l'importance d'une protéine, dénommée FES, dans le développement des mélanomes. Ainsi, elle agirait comme un suppresseur de tumeur : « *Le gène de cette protéine est exprimé dans les mélanocytes normaux, tandis que pratiquement toutes les lignées de mélanomes humains en culture en ont perdu l'expression* », résume **Paulo de Sepulveda**, qui a codirigé ces recherches.

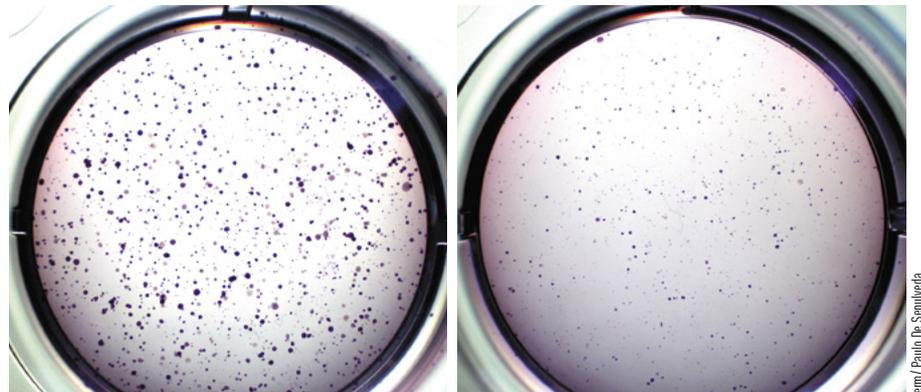
Cette découverte est en effet le fruit d'une collaboration entre l'équipe de Jean-Christophe Marine, de la Katholieke Universiteit Leuven (Belgique), et celle de Paulo de Sepulveda,

au Centre de recherche en cancérologie de Marseille. « *L'équipe belge est spécialisée dans les modèles murins de mélanomes et a réalisé une analyse globale du génome de mélanomes de souris afin de dresser une liste des altérations génétiques. Contrairement aux mélanomes humains, le modèle murin présente très peu de mutations, ce qui permet de mettre la main sur les altérations fonctionnellement importantes*, explique Paulo de Sepulveda. *Celles en rapport avec le gène Fes, qui code donc pour cette protéine homonyme, faisaient partie de cette liste. Or nous avons justement découvert, sur des mélanomes humains, qu'il y avait une perte de l'expression de FES. Nous nous sommes donc associés à ces chercheurs belges afin de démontrer ensemble l'implication de ce gène dans le développement du mélanome chez l'Homme.* »

Ce n'est pas la première fois que la communauté scientifique a affaire à FES. La protéine a été découverte il y a 35 ans, mais pas chez les humains : un virus, dit oncogène, touchant

les rats et les poulets, insérait le gène *Fes* dans le génome de cellules, provoquant des sarcomes, des tumeurs des tissus mous ou des os. « *Avec nos travaux, c'est la première fois que l'on met en évidence l'implication du gène FES dans une maladie humaine* », se félicite Paulo de Sepulveda. Autre surprise : alors que la majorité des mutations sur les gènes codant pour des protéines kinases, la famille à laquelle FES appartient, sont des mutations « gain de fonction » (la mutation engendre une suractivation), il s'agit ici du mécanisme inverse ; la mutation provoque une perte de fonction, faisant de FES un suppresseur de tumeur, et non une protéine oncogène, c'est-à-dire favorisant le développement de cancer. Mais par quel mécanisme la moindre expression du gène *FES* induit-elle le développement des mélanomes ? Les scientifiques doivent encore répondre à cette question. Toutefois, ils ont déjà percé à jour le processus de cette perte de fonction : le gène *FES* subit une altération chimique, appelée méthylation, qui consiste en l'ajout d'un groupement méthyle sur le brin d'ADN, empêchant sa transcription. « *Or, la méthylation est un processus réversible*, explique le chercheur marseillais. *Grâce à des agents déméthylants, nous avons rétabli in vitro l'expression du gène* », et ainsi diminué le développement des mélanomes. Ces agents ne sont toutefois pas capables de cibler un gène et seraient donc hautement toxiques pour les patients. « *Ils offriraient néanmoins une solution pour les cas de mélanomes au pronostic très mauvais* », souligne Paulo de Sepulveda. Avec l'espoir de développer d'autres agents moins toxiques avec les mêmes propriétés déméthylantes.

Bruno Scala



➔ À gauche, les mélanomes qui n'expriment pas *FES* forment des colonies nombreuses (amas de points noirs). À droite, l'expression de *FES* a été restaurée : les mélanomes forment moins de colonies et sont de plus petite taille.

Paulo de Sepulveda : unité 1068 Inserm/CNRS/CLCC – Aix-Marseille Université, Signalisation cellulaire, hématopoïèse et mécanismes de l'oncogénèse

➔ **Groupement méthyle.** Fragment de molécule contenant un atome de carbone et trois d'hydrogène

➔ **Transcription.** Première étape de la synthèse des protéines, qui produit un ARN à partir de la lecture de l'ADN.

📄 M. Olvedy, J. Tisserand, F. Luciani et al. *Journal of Clinical Investigation*, 2 mai 2017 ; doi : 10.1172/JCI91291