

SIGNALISATION CELLULAIRE

mTOR,
au croisement
des voies

La protéine mTOR est au cœur de processus biochimiques majeurs. Pourtant, ses différentes voies d'action recèlent encore de nombreux secrets. Deux d'entre elles, qui régulent les liens entre nutrition, vieillissement et cancer du foie, viennent d'être percées à jour.

Dans toutes nos cellules, une protéine joue un rôle essentiel : en fonction des apports alimentaires, elle régule le cycle cellulaire, la croissance et le métabolisme. Son nom : mTOR. Son mode d'action : ajouter un groupement phosphate – phosphoryler – à d'autres protéines, pour activer, ou, à l'inverse, bloquer leur activité et les cascades de réactions chimiques qui en découlent. La dérégulation de ces voies de signalisation \ddagger provoque des maladies rares. « Nous nous sommes particulièrement intéressés aux mutations qui entraînent deux de ces maladies, les cancers du foie stéatosés et la sclérose tubéreuse de Bourneville, pour mettre le doigt sur les voies de signalisation qui sont impliquées », expliquent Mario Pende et Ganna Panasyuk, à l'Institut Necker-Enfants Malades à Paris. Des travaux qui leur ont permis de lever le voile sur deux mystères liés à la voie mTOR et à la nutrition : pourquoi le foie présente un risque accru de développer des tumeurs quand il est gras et pourquoi la restriction

\ddagger Voie de signalisation. Ensemble de mécanismes de communication qui régissent le fonctionnement et l'activité des cellules

Mario Pende, Ganna Panasyuk : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris-Descartes, équipe Contrôle de la croissance cellulaire par les nutriments



© D. Vincak/istock

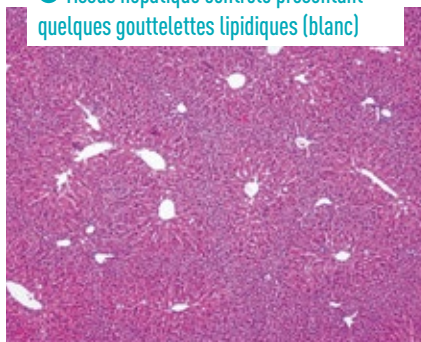
calorique peut entraîner une augmentation de la longévité. À chaque fois, les chercheurs ont réalisé des expériences in vitro, sur des prélèvements de tissus humains atteints par ces maladies, et in vivo, sur des souris auxquelles ils avaient appliqué les mutations responsables de leur développement. Avec comme résultats d'identifier le mécanisme d'action de deux protéines qui interagissent avec mTOR, S6 kinase et Akt2.

Premier objet de leurs observations, les cancers du foie stéatosés sont dus à des mutations génétiques qui entraînent accumulation de graisse – ou stéatose – et développement de tumeurs. Mario Pende et Ganna Panasyuk ont « fait le lien entre la protéine Akt2 et PPAR γ et HNF1 α », deux molécules qui régulent l'expression des gènes. Si HNF1 α est connu pour réguler la différenciation des cellules du foie (hépatocytes), PPAR γ , lui, favorise le développe-

ment d'adipocytes, les cellules qui stockent la graisse. Sous l'influence d'une suralimentation ou de mutations spontanées, la protéine Akt2 inhibe l'activité de HNF1 α au profit de l'activité de PPAR γ . Un glissement d'activité qui favorise la stéatose, mais aussi la formation de tumeurs hépatiques car HNF1 α est également un suppresseur de tumeur. Surtout, l'équipe a démontré qu'il est possible de bloquer l'action de PPAR γ grâce à un médicament, ce qui empêche le développement de ce type de cancer du foie, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

En utilisant sensiblement le même protocole sur la sclérose tubéreuse de Bourneville – alliant symptômes cutanés, rénaux et neuropsychiatriques –, Mario Pende et ses collègues ont mis au jour les mécanismes liant nutrition et vieillissement.

⬇ Tissus hépatique contrôlé présentant quelques gouttelettes lipidiques (blanc)



⬇ Quand l'activation de mTOR est incontrôlée, les tissus hépatiques accumulent de la graisse.



© Inserm/Mario Pende

Donnée déjà connue : l'inhibition de la voie mTOR au sein des cellules mime les effets de la restriction calorique – même si l'apport alimentaire est normal – et notamment l'augmentation de la durée de vie. Ce qu'ils ont découvert : quand la protéine S6 kinase est activée par mTOR, le vieillissement des cellules augmente. « *S6 kinase phosphoryle une*

autre protéine, ZRF1, qui à son tour active un suppresseur de tumeur, nommé p16, connu aussi pour réguler le vieillissement », détaille Mario Pende. Des résultats qui confirment le lien étroit entre sénescence et nutrition. Si ces deux séries d'expériences permettent d'ouvrir des voies thérapeutiques pour les deux maladies qui ont servi d'outil de tra-

vail, l'objectif initial des chercheurs était davantage fondamental que clinique. Ces résultats fournissent, en outre, plus de détails sur le fonctionnement de la voie mTOR et témoignent de son impressionnante implication dans de nombreuses fonctions de l'organisme.

Bruno Scala

🔗 **Sénescence.** Vieillesse naturelle des cellules et des organismes

🔗 C. Patitucci *et al.* *Journal of Clinical Investigation*, 10 avril 2017
doi : 10.1172/JCI90327

🔗 M. Barilari, G. Bonfils *et al.* *EMBO Journal*, 27 février 2017
doi : 10.15252/emj.201694966

🔍 À gauche. Tissu contrôle : faible présence de cellules sénescents (marquage bleu).

À droite. Quand l'activation de mTOR est incontrôlée, le nombre de cellules sénescents augmente.

