

ScienSAs'

Scientifiques Seniors et Associations de malades



Les dossiers
ScienSAs'

Cancers et maladies neurodégénératives

Synthèse de l'atelier

AVIESAN, ITMO Neurosciences, Sciences cognitives,
Neurologie, Psychiatrie 14 avril 2015

par **Dominique Duménil** et **Françoise Moreau Gachelin**



Groupe
de travail
Cancer



Inserm

Sommaire

Cancers et maladies neurodégénératives : données épidémiologiques	3
<i>Alexis Elbaz, Inserm, Hôpital Paul Brousse, Villejuif</i>	
Maladie de Huntington et cancer du sein	4
<i>Sandrine Humbert, GIN - Inserm, La Tronche</i>	
Glioblastomes : mécanismes d'oncogenèse	4
<i>Ahmed Idbaih, Hôpital Pitié-Salpêtrière</i>	
Un nouveau lien entre un neurotransmetteur et le contrôle épigénétique de l'état souche des cellules de gliome humain.....	5
<i>Hervé Chneiweiss, CNRS, Inserm, Université Pierre et Marie Curie, Paris</i>	
Désordres neurologiques et cancers associés à un défaut de l'initiation de la transcription	6
<i>Jean-Marc Egly, IGBMC, Illkirch</i>	
Le récepteur à dépendance TrkC, implication dans le neurodéveloppement et la tumorigénèse du neuroblastome.....	6
<i>Servane Tauszig-Delamasure, CRCL, Inserm, CNRS, Lyon</i>	
Modification post-translationnelle de la tubuline : de la fonction du microtubule à la pathologie	6
<i>Carsten Janke, Institut Curie, Inserm, CNRS, Orsay</i>	

Atelier : Cancers et maladies neurodégénératives

**Atelier organisé par AVIESAN, ITMO (Institut thématique multi-organismes) Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie, Psychiatrie, le 14 avril 2015.
Synthèse de la journée par Dominique Duménil et Françoise Moreau Gachelin, chercheurs ScienSAs'**

(Programme détaillé sur la page de l'ITMO : <https://itneuro.aviesan.fr>)

Cette journée était organisée par l'ITMO (Institut thématique multi-organismes) Neurosciences afin de favoriser la discussion entre experts venant de deux mondes : le cancer et les maladies dégénératives et de susciter des recherches interdisciplinaires et translationnelles.

Cancers et maladies neurodégénératives sont deux problèmes de santé publique. Ces deux maladies résultent de dysfonctionnements de systèmes biologiques qui atteignent des cibles communes : voies de signalisation et molécules. Ces données posent la question d'un lien possible entre cancers et maladies neurodégénératives.

Scientifiques et cliniciens des 2 domaines ont confronté leurs connaissances et leur point de vue afin de mettre en place des collaborations.

Ce document est une synthèse des avancées en recherche fondamentale dans le domaine, les résultats ont été présentés au cours de communications de 35 mn réalisées par des spécialistes.

Cancers et maladies neurodégénératives : données épidémiologiques

Alexis Elbaz, Inserm, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Les patients atteints de maladies neurodégénératives ont-ils un risque plus élevé de développer un cancer que la population générale du même âge ?

Cette question présente un intérêt évident en pratique clinique, elle pourrait avoir une influence directe sur la surveillance et la prise en charge de ces patients.

Les résultats de ces études montrent que pour les patients atteints de la maladie de Parkinson, le nombre de cancers liés au tabac est diminué. Les causes de cette diminution ne sont pas connues mais pourraient être dues au fait que les patients atteints de la maladie de Parkinson sont moins fumeurs que les personnes du même âge et de même sexe indemnes de la maladie.

Ces patients atteints de la maladie de Parkinson développent aussi moins de cancers non liés au tabac comme le cancer colo-rectal. Par contre, ils présentent une incidence augmentée de mélanomes (cancer de la peau). Il faut noter que neurones et mélanocytes ont une origine embryonnaire identique : la crête neurale.

Aucun gène de prédisposition commun aux cancers et aux maladies neurodégénératives n'a été identifié.

En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer et les autres maladies neurodégénératives, les résultats sont moins clairs et demandent confirmation.

Maladie de Huntington et cancer du sein

Sandrine Humbert, GIN - Inserm, La Tronche

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative héréditaire due à la modification d'une protéine appelée la huntingtine. Dans une cellule normale, cette protéine joue un rôle dans la division cellulaire, la transcription des gènes et dans l'endocytose (mécanisme permettant l'entrée de certaines molécules voire de particules - virales, bactériennes, etc - à l'intérieur de la cellule). La huntingtine est présente dans les cellules nerveuses mais aussi dans les cellules de bien d'autres tissus. C'est la raison pour laquelle, les chercheurs ont posé la question de son rôle dans certains cancers.

Les résultats montrent qu'il existe une forme anormale de la huntingtine dans les cellules de cancer du sein de forme sévère. Pour jouer son rôle, la huntingtine interfère avec le récepteur HER2. Or, on sait que dans certains cancers du sein, le gène codant le récepteur HER2 est amplifié (c'est-à-dire qu'il y a plusieurs copies de ce gène dans les cellules, la quantité de protéine HER2 est donc plus abondante) chez 20 à 30 % des patientes.

Ces résultats démontrent que la huntingtine a un rôle dans d'autres cellules que les cellules nerveuses et en particulier dans les cellules de la glande mammaire. Ils incitent les patientes atteintes de la maladie de Huntington à suivre régulièrement un dépistage du cancer du sein.

Glioblastomes : mécanismes d'oncogénèse

Ahmed Idbaih, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Les glioblastomes sont des tumeurs primitives malignes du tissu nerveux central (cerveau et moelle épinière). Le traitement de ce cancer associe chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.

La recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques implique une meilleure compréhension des mécanismes biologiques intervenant dans l'initiation, le développement et la résistance aux thérapeutiques du glioblastome.

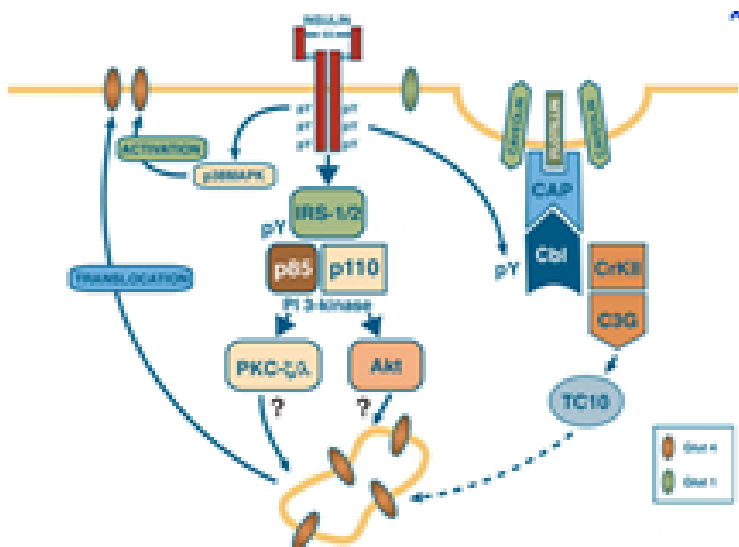
Ces dernières années ont été marquées par des progrès considérables dans la compréhension de ces mécanismes. Il a été identifié, dans la majorité des glioblastomes, des mutations affectant 2 gènes : le gène du rétinoblastome RB et le gène TERT. Une troisième modification est souvent observée, il s'agit de l'inactivation d'une protéine importante pour la régulation des processus cellulaires fondamentaux : la protéine p53.

Le gène RB code pour une protéine qui exerce un contrôle négatif du cycle cellulaire, la protéine p53 est une protéine qui régule certaines fonctions cellulaires importantes comme la mitose et la mort programmée (apoptose) et la protéine TERT participe au maintien de la longueur du chromosome.

Existe-t-il un lien entre glioblastome et maladies neurodégénératives ?

Ces deux pathologies surviennent dans la deuxième partie de la vie et sont donc des pathologies du vieillissement.

Bien qu'une différence importante existe entre ces 2 pathologies : les cellules de glioblastome prolifèrent de façon anarchique alors que les cellules nerveuses des patients atteints de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer meurent prématurément, ces deux pathologies partagent certains mécanismes moléculaires. En particulier, les deux mêmes voies de signalisation sont altérées : la voie PTEN-PI3K-Akt-mTOR et la voie p53.



On appelle voie de signalisation un ensemble complexe de molécules qui interagissent les unes avec les autres. Ces interactions

assurent le transport de l'information d'une région de la cellule vers une autre région, ce qui permet des modifications de la fonction cellulaire.

Ici est présentée la voie PI3K qui transmet l'information de la membrane cellulaire vers le noyau

Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si la compréhension de ces mécanismes peut générer de nouveaux outils thérapeutiques.

Un nouveau lien entre un neurotransmetteur et le contrôle épigénétique de l'état souche des cellules de gliome humain

Hervé Chneiweiss, CNRS, Inserm, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Le glioblastome est la forme la plus commune du gliome qui est une tumeur cérébrale issue du tissu de soutien neuronal ou glie. Des études menées en laboratoire ont montré qu'il existe au sein du gliome, une population de cellules dites « souches » qui seraient résistantes à la chimiothérapie et ainsi responsables des rechutes.

Les travaux en cours ont pour objectif de mieux identifier ces cellules et de connaître les critères qui confèrent aux cellules leur caractère « souche ». La stratégie thérapeutique serait alors d'effacer ce caractère « souche » des cellules tumorales ce qui les rendraient sensibles à la chimiothérapie et faciliterait leur élimination.

Plusieurs molécules sont candidates, notamment certains micro-ARNs qui agiraient indirectement sur les molécules responsables du caractère souche de ces cellules. Les micro-ARN sont des petits ARNs présents dans la cellule et capables de détruire l'expression de certains gènes. Le laboratoire a trouvé un groupe de mi-RNAs (miR302-367) qui, lorsqu'ils sont introduits artificiellement dans la cellule tumorale, bloque l'expression de gènes connus pour jouer un rôle important dans le caractère « souche » des cellules.

Ainsi par l'introduction de ces mi-RNA, une cellule gliale tumorale peut perdre ses propriétés de cellules souches et devenir alors sensible à la chimiothérapie.

Désordres neurologiques et cancers associés à un défaut de l'initiation de la transcription

Jean-Marc Egly, IGBMC, Illkirch

Des complexes protéiques (assemblage de plusieurs protéines) régulent les mécanismes de la transcription des gènes. Ces mécanismes de transcription permettent de recopier les données des gènes lors du passage de la forme ADN à la forme ARN. Des modifications des protéines présentes dans ces complexes transcriptionnels pourraient être à l'origine de certaines pathologies neuronales. Un exemple a été donné avec le facteur de transcription TFIIH qui intervient en particulier dans le déroulement de l'ADN et sa réparation.

Des mutations dans certaines protéines de ces complexes transcriptionnels sont associées à plusieurs maladies du système nerveux comme la trichothiodystrophie.

Le récepteur à dépendance TrkC, implication dans le neurodéveloppement et la tumorigénèse du neuroblastome

Servane Tauszig-Delamasure, CRCL, Inserm, CNRS, Lyon

Chez les vertébrés, le système nerveux est composé du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) et du système nerveux périphérique (nerfs et ganglions). Au cours du développement du système nerveux périphérique, le récepteur TrkC se trouve sur la membrane des cellules nerveuses et s'associe à une autre molécule, la NT-3. La liaison entre ces deux molécules joue un rôle important dans le développement du système nerveux.

Il a été montré que la quantité de TrkC et de NT-3 n'est pas normale dans les cellules de certains neuroblastomes pédiatriques apparaissant dans les ganglions sympathiques et la glande médullosurrénale. On trouve une quantité supérieure à la normale de la molécule NT-3 dans 40% des neuroblastomes à un stade agressif. Cet excès de NT-3 induit une diminution de la mort cellulaire programmée (apoptose) et donne un avantage prolifératif aux cellules provoquant la formation des tumeurs.

Des recherches sont en cours pour interférer sur la liaison de ces deux protéines, interférence qui pourrait avoir un effet thérapeutique dans le traitement des neuroblastomes.

Modification post-translationnelle de la tubuline : de la fonction du microtubule à la pathologie

Carsten Janke, Institut Curie, Inserm, CNRS, Orsay

Les microtubules sont des fibres qui constituent le cytosquelette, la charpente de la cellule. Des composés chimiques ont été produits pour détruire ces microtubules dans les cellules cancéreuses afin de les éliminer. Ces molécules ont été utilisées en complément de la chimiothérapie traditionnelle dans les lymphomes non-hodgkiniens, dans le cancer du sein, dans le cancer de l'ovaire et du poumon.

Des travaux récents décrits ici montrent que les fonctions des microtubules qui sont formés par l'assemblage de deux molécules de tubuline, sont liées à des modifications chimiques de la tubuline induites par des enzymes comme des tyrosine ligases ou des carboxypeptidases. Ces résultats permettent d'envisager une nouvelle approche thérapeutique en agissant sur ces modifications chimiques afin d'annuler les fonctions des microtubules dans les cellules de nombreuses pathologies comme les maladies neurodégénératives et les cancers.

ScienSAs'

Scientifiques Seniors et Associations de malades



ScienSAs' est un réseau de l'Inserm entre scientifiques à la retraite et associations de malades.

ScienSAs' apporte la garantie que les chercheurs, ingénieurs et les associations inscrits sont connus de l'Inserm.

Soutenue par le Groupe de réflexion avec les associations de malades (Gram), ScienSAs' est une action lancée par la Mission Inserm Associations, du département de l'Information scientifique et de la communication, avec la collaboration du département des Ressources humaines.

Pour être membre du réseau

scienzas.inserm.fr

