

LA PERTE DE LA PROTÉINE ARID1A

BRISE LE CŒUR DE NOTRE FOIE

Qu'est-ce qui peut provoquer la perte de la protéine ARID1A dans le foie ?

Le foie est un organe important au bon fonctionnement de notre organisme et que l'on pourrait comparer à une grande usine d'épuration. En effet, les ouvriers de cette usine, que l'on appelle « hépatocytes » (« hépato- » pour foie et « -cyte » pour cellule) sont chargés de filtrer notre sang qui apporte avec lui chaque jour une partie de ce que nous mangeons et buvons... le sucre, le gras, l'alcool.

Cependant, en cas d'excès permanents, ces cellules ne vont pas réussir à tout gérer et vont être épuisées par l'effort. Le problème est que cela peut conduire à des modifications au sein de leur ADN (mutations génétiques) pouvant donner naissance à un mutant fou qui, en se multipliant sans arrêt et sans contrôle, va aboutir en quelques années au cancer. Parmi les mutations génétiques retrouvées fréquemment dans le cancer du foie, il y a la mutation d'un gène appelé ARID1A. La mutation de ce gène correspond à une modification de la séquence « code-barre » de l'ADN qui permet de donner les informations nécessaires à la production de la protéine ARID1A ; ainsi, dans le foie, suite à la modification de ce code, la protéine ARID1A ne pourra pas être correctement fabriquée par les hépatocytes.

Pouvez-vous nous expliquer en quoi cette perte d'ARID1A est délétère pour l'hépatocyte ?

Afin de comprendre pourquoi l'absence de la protéine ARID1A pouvait être responsable de l'apparition d'une tumeur dans le foie, nous avons décidé tout « simplement » d'enlever la protéine de l'hépatocyte et d'observer les conséquences sur la cellule et le foie. Pour cela, nous avons directement modifié le gène ARID1A chez la souris afin de mimer les altérations génétiques survenant, par exemple, suite à une consommation excessive d'alcool.

Tout d'abord, nous avons pu confirmer dans notre modèle murin que la perte d'ARID1A provoquait bel et bien l'apparition de cancers du foie à long terme. Pour suivre les différentes étapes entre la perte d'ARID1A et l'apparition des tumeurs nous avons prélevé le foie des souris à différentes périodes. Nous avons alors constaté que l'absence de cette protéine était responsable d'une accumulation de gras dans le foie de la souris, d'une forte inflammation et de l'apparition de nombreux dépôts fibreux suggérant d'importantes défaillances hépatiques notamment en terme de prise en charge du gras venant de la circulation sanguine.

Plus délétère encore, nous avons montré que la perte du facteur ARID1A était responsable d'une prolifération incontrôlée des hépatocytes et d'une accumulation de

Vous en avez marre d'entendre autour de vous « Pour votre santé, ne mangez pas trop gras, trop sucré, trop salé » ou encore « Ne bois pas trop d'alcool » ? En réalité, les faits sont là et notre foie en est la principale victime ! Organe indispensable à notre bonne santé, le foie est capable notamment de filtrer ce que nous mangeons et buvons. Cependant, penser que ses pouvoirs sont illimités peut conduire à de graves défaillances au cœur même de l'hépatocyte comme par exemple la perte d'une protéine appelée ARID1A. Malheureusement, cette « crise » de foie peut s'avérer fatale et conduire... au cancer.

cassures dans leur ADN, ce qui en fait sans aucun doute un puissant frein pour la division des hépatocytes normaux et un acteur important dans le processus de réparation de leur matériel génétique. En d'autres termes, la protéine ARID1A empêche l'hépatocyte de devenir fou et de se transformer en hépatocyte mutant tumoral.

En quoi votre travail de recherche pourrait-il aider les malades dans le futur ?

Le cancer du foie est incontestablement un problème de santé public majeur car il est la seconde cause de mortalité par cancer dans le monde.

Pour pouvoir agir sur la tumeur il faut absolument trouver le talon d'Achille de la cellule anormale. Ainsi, le but de notre recherche est d'identifier les anomalies spécifiques de la cellule cancéreuse (dans notre cas, la perte de la protéine ARID1A), ses

conséquences sur la cellule voire sur l'organe entier (cassures de l'ADN, multiplication anarchique des cellules...) afin de trouver par la suite des traitements adaptés aux diverses anomalies ; c'est ce que l'on appelle la médecine personnalisée. Dans notre équipe, nous cherchons donc actuellement des thérapies ciblées pour tuer spécifiquement les cellules tumorales qui ont perdu ARID1A. Grâce à une meilleure compréhension des anomalies qui surviennent suite à la perte d'ARID1A, plusieurs pistes sont envisagées comme par exemple l'utilisation de traitements pour bloquer le signal « Multiplie-toi ! » envoyé à la cellule tumorale. Nous voulons également utiliser à notre avantage l'instabilité génétique de la cellule tumorale et utiliser des molécules ciblant des facteurs de réparation de l'ADN pour provoquer la mort de la cellule tumorale. Ainsi, nous sommes confiants quant à l'émergence de nouvelles thérapies dans le futur.

