

Le mélanome : mieux comprendre pour mieux soigner

Des chercheurs de l'Inserm dans deux instituts (l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC, UMR 7104 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg et le Laboratoire de Biologie et Pathologies des cellules mélanocytaires de Nice, Inserm U895 équipe 1) viennent de mettre en évidence le rôle d'une molécule, MITF, dans le contrôle de la réplication et de la réparation de l'ADN dans les cellules de mélanomes métastatiques et dans la spécification des cellules initiatrices de mélanome. Ces résultats définissent les propriétés des cellules souches de mélanome qui pourraient être impliquées dans la résistance du mélanome aux traitements génotoxiques. Ces travaux publiés le 24 janvier 2011 dans le journal Oncogene ouvrent donc la voie aux recherches visant à cibler spécifiquement ces cellules pour permettre un traitement plus efficace de cette tumeur.

Le mélanome malin, une tumeur difficile à soigner

Le mélanome métastatique est une tumeur très agressive qui n'a pour le moment aucun traitement efficace avéré. Ce cancer qui apparaît le plus souvent au niveau de la peau est guéri par simple ablation de la tumeur lorsqu'il est détecté à un stade précoce. En effet, si la tumeur reste dans l'épiderme (couche superficielle de la peau), les cellules cancéreuses n'ont pas pu se disséminer. En revanche, si la tumeur a atteint le derme plus profond et vascularisé, des cellules cancéreuses ont pu se disperser et envahir de nouveaux organes en générant des métastases.

Cellules tumorales vs cellules souches cancéreuses

Le mélanome métastatique est un amas de cellules cancéreuses, mais toutes ne sont pas capables de réinitier une tumeur. On distingue des cellules tumorales et les cellules initiatrices de tumeur. Les premières prolifèrent rapidement : elles forment une masse qui gêne le fonctionnement des organes mais ne sont pas compétentes individuellement pour générer une nouvelle tumeur. En revanche, les cellules initiatrices de tumeur, qui prolifèrent très lentement, en sont capables. Les traitements habituels du cancer, chimiothérapie et radiothérapie, sont génotoxiques et ciblent les cellules qui prolifèrent rapidement. Ces traitements sont donc peu efficaces sur les cellules initiatrices de tumeur qui survivent et sont responsables de rechutes suite à l'arrêt des traitements. Dans le cas du mélanome, même les cellules prolifératives sont très résistantes aux traitements génotoxiques, ce qui rend le mélanome particulièrement agressif.

MITF, une molécule qui conditionne le devenir des cellules cancéreuses

Les équipes des Dr Robert Ballotti et Corine Bertolotto du Laboratoire de Biologie et Pathologies des cellules mélanocytaires de Nice ont montré qu'une des différences fondamentales entre les cellules cancéreuses prolifératives et les cellules souches reposait sur leur expression d'une molécule, MITF (microphthalmia-associated transcription factor). En effet, les cellules qui expriment MITF prolifèrent rapidement tandis que celles qui expriment peu ou pas du tout MITF prolifèrent très lentement et acquièrent les propriétés des cellules souches capables de réinitier des tumeurs. En collaboration avec les chercheurs de Nice, l'équipe du Dr Irwin Davidson de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) s'est alors penchée sur le rôle de MITF dans la prolifération des cellules et la répression du caractère invasif. « *Nous avons montré que cette molécule contrôlait l'expression d'un ensemble de gènes impliqués dans la réplication et la réparation de l'ADN. Ces observations permettent ainsi d'expliquer la prolifération rapide des cellules exprimant MITF et leur résistance aux traitements génotoxiques* », précise I. Davidson.

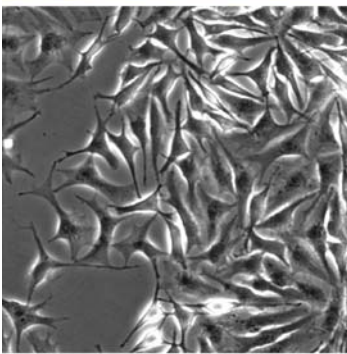
Ils ont également mis en évidence la capacité de MITF à réprimer d'autres gènes contrôlant le caractère invasif des cellules. Ces résultats éclairent sur le rôle de MITF dans l'activation de la prolifération des cellules et la répression du caractère invasif, ce qui explique que certaines cellules de mélanome ne sont pas capables de générer une nouvelle tumeur.

A tout moment, les cellules de mélanome prolifératives peuvent devenir des cellules initiateuses en perdant l'expression de MITF et, inversement, les cellules initiateuses peuvent ré-exprimer MITF et perdre ainsi leur agressivité. Le prochain challenge des scientifiques sera donc de comprendre comment les cellules « décident » d'exprimer ou non MITF, ce qui conditionne leur futur rôle, mais également de développer des thérapies qui contrôlent l'expression de MITF et qui ciblent la population des cellules initiateuses.

Niveau expression MITF

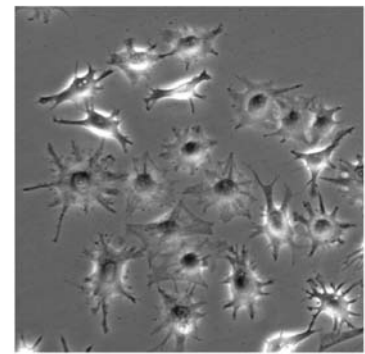
Potentiel initiateur

Prolifération



Cellules prolifératives

Les variations du niveau d'expression de MITF contrôlent la transition entre l'état prolifératif et non-prolifératif. Les cellules prolifératives (image de gauche) expriment un niveau élevé de MITF, tandis que l'inhibition de son expression induit un arrêt de leur prolifération, un changement de leur morphologie (image de droite) et augmente leur potentiel initiateur.



Cellules non-prolifératives

Références :

Yann Cheli, Sandy Guiliano, Thomas Botton, Stéphane Rocchi, Véronique Hofman, Paul Hofman, Philippe Bahadoran, Corinne Bertolotto and Robert Balloti.

MITF is the key molecular switch between mouse or human melanoma initiating cells and their differentiated progeny.

Thomas Strub, Sandy Guiliano, Tao-Ye, Caroline Bonet, Céline Keime, Dominique Kobi, Stéphanie Legras, Mireille Cormont, Robert Balloti, Corine Bertolotto and Irwin Davidson.

Essential role of Microphthalmia transcription factor for DNA replication, mitosis and genomic stability in melanoma.

Oncogene, 24th January 2011