

Résumé de mon activité Scientifique :

Nouvellement recruté par l'INSERM en tant que Chargé de recherche (classe 1) au sein de l'équipe « Polarité, signalisation cellulaire et cancers » conduite par le Pr. Jean-Paul Borg, je travaille au Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM UMR INSERM 891) dirigé par le docteur Françoise Birg qui se situe à l'institut Paoli-Calmettes : le centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur.

A la suite d'un D.E.A de « Pharmacologie moléculaire et cellulaire » (1998) organisé par l'Université Paris VI et l'ENS, j'ai intégré l'équipe du Dr. Jacqueline Bréard dans le cadre d'une thèse, effectuée en co-tutelle avec le Pr. Eric Solary, à l'Unité INSERM U461 (Châtenay-Malabry, Université Paris XI). Au cours de ma thèse (1999-2003), je me suis intéressé aux mécanismes de mort cellulaire ou apoptose et, en particulier, aux modifications morphologiques de la cellule au cours de ce processus. Schématiquement, l'apoptose est un processus permettant aux cellules d'être éliminées lors de leur dysfonctionnement ou encore lorsqu'elles ne sont plus nécessaires permettant ainsi de maintenir l'homéostasie de l'organisme. L'émergence de tumeurs qui résulte d'une prolifération anarchique de cellules est donc aussi liée à un défaut d'initiation d'apoptose. A chaque instant la cellule intègre tous les signaux environnementaux qui lui parviennent, apoptotiques ou de survie lui permettant de s'engager ou non vers la voie du suicide. Dans le cas où l'apoptose est initiée, son exécution conduit à l'activation de nombreuses protéines présentes dans la cellule sous une forme inactive telles que les caspases (cystéine protéases) permettant l'exécution du programme de mort. Une des premières manifestations morphologiques observable de la mort cellulaire est la formation à la surface de la membrane plasmique de multiples protubérances dynamiques, qui se rétractent et se reforment continuellement lors d'un processus nommé « blebbing ». Des études antérieures associaient ce phénomène à une dérégulation positive du système contractile cellulaire. Ce dernier est régulé par deux protéines kinases MLCK et ROCK. J'ai démontré que ROCK est clivée par les caspases au cours de l'apoptose générant une forme de ROCK constitutivement active responsable du blebbing. Dans un second temps, j'ai aussi cherché à définir si les remaniements du cytosquelette pouvaient avoir un impact sur l'initiation de l'apoptose.

Mon travail a permis de révéler les mécanismes moléculaires responsables du blebbing et de porter un regard nouveau sur cet événement. De façon intéressante, l'inhibition du blebbing n'interfère pas significativement avec le déroulement du programme de mort cellulaire suggérant d'autres fonctions à ce phénomène. J'ai ainsi pu observer que la surface des blebs, qui parfois se désolidarisent de la cellule mourante, était riche en composés ayant des propriétés chimioattractantes pour des cellules phagocytaires. Ces blebs pourraient donc faciliter l'élimination des cellules mourantes, en mobilisant une partie du système immunitaire, contribuant ainsi au maintien de l'homéostasie tissulaire. De plus, mes travaux ont également confirmé que l'organisation du cytosquelette d'actine peut être liée directement à l'efficacité de l'initiation du signal apoptotique, ce qui était pressenti sans jamais avoir été clairement démontré.

Mon expertise en biologie cellulaire a intéressé le Pr. Martin Alexander Schwartz (Charlottesville, University of Virginia, USA) que j'ai rejoint dans le cadre d'un stage post doctoral où je me suis intéressé à un autre aspect de la physiologie cellulaire, la polarité des cellules épithéliales. Ces cellules jouent un rôle essentiel de barrière sélective en régulant de nombreux échanges (ions, facteurs de croissance, nutriments) entre les milieux biologiques. Cette fonction repose sur une organisation asymétrique de la cellule avec une face basale délimitant « l'intérieur » et une face opposée dite apicale, en contact avec « extérieur » de l'organisme. Cette dernière est fréquemment sujette aux agressions externes contribuant à faire de ce tissu, en perpétuel renouvellement, un terrain propice à l'émergence d'anomalies moléculaires et de cancers. En effet, 80% des tumeurs humaines chez l'adulte ont pour origine la transformation maligne de cellules épithéliales. Ces cancers sont provoqués par la dérégulation d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs qui débouchent sur une prolifération cellulaire anarchique ainsi qu'à des altérations de la cytoarchitecture conduisant à la perte de l'asymétrie cellulaire ou polarité baso-apicale. Parmi les protéines impliquées dans le maintien de la polarité cellulaire je me suis plus particulièrement intéressé à la kinase LKB1. Cette protéine initialement identifiée comme étant responsable du syndrome de Peutz-Jeghers, une maladie génétique rare conduit, chez ces patients, à la formation de polypes bénins le long du tractus gastro-intestinal. La gravité de cette maladie est liée au fait que le risque de développer des tumeurs est supérieur à 90% à un âge moyen de 43 ans, en de multiple sites (poumons, sein, colon) ce qui fait de LKB1 un suppresseur de tumeur d'importance. De plus, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence des mutations sporadiques de cette kinase ainsi qu'une réduction de son niveau d'expression pouvant aller jusqu'à l'absence totale de la protéine dans diverses tumeurs, souvent corrélée à la gravité du pronostic clinique notamment dû à l'émergence de métastases.

Les travaux, que j'ai finalisés et que je poursuis dans le laboratoire du Pr. Jean-Paul Borg (CRCM UMR INSERM 891), ont permis d'identifier la localisation intracellulaire de LKB1 ainsi qu'un nouveau mécanisme original de régulation de cette dernière. En effet, il apparaît que la localisation intracellulaire de LKB1 joue un rôle primordial dans son activité et qu'elle est régulée par un acteur déjà connu de la progression tumorale, le récepteur E-cadhérine. De plus, mes résultats non publiés renforcent cette hypothèse puisque j'ai tout récemment pu mettre en évidence un autre site où le complexe LKB1 se localise et dont l'étude des conséquences fonctionnelles concentre actuellement l'essentiel de mon activité.

Ces recherches fondamentales sur le mécanisme de régulation de la kinase LKB1 devraient à long terme permettre de définir de nouvelles cibles thérapeutiques agissant à des étapes clés de la transformation cellulaire dont font partie la perte de polarité des cellules épithéliales et la dissémination métastatique responsables des cas cliniques les plus graves.