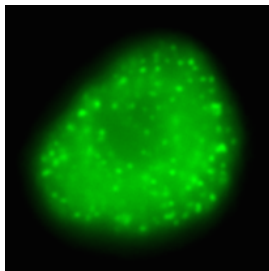


Rad18, une nouvelle cible dans le traitement des tumeurs résistantes à la thérapie

La rechute des tumeurs après thérapie est due à l'apparition d'une résistance dont l'origine est très mal connue. Une équipe de l'Institut de génétique humaine, en collaboration avec des cliniciens du CHU de Toulouse, ouvre la perspective d'affaiblir les cellules tumorales résistantes en identifiant l'ubiquitine ligase Rad18 comme une nouvelle cible dans le traitement du glioblastome. Rad18 régule le système de tolérance des lésions de l'ADN et son inhibition sensibilise au cisplatine les cellules souches de cette tumeur extrêmement résistante à la thérapie. Cette étude est publiée dans la revue *Developmental Cell*.



Les traitements de première ligne du cancer impliquent l'exposition des patients à des agents qui endommagent fortement l'ADN, comme les radiations ionisantes, les agents alkylants, le cisplatine. Le but de ces traitements est de provoquer de fortes lésions dans l'ADN afin de surpasser la capacité de la cellule à réparer ces dommages et par conséquent entraîner la mort cellulaire (apoptose, sénescence, nécrose). L'activation de la mort cellulaire programmée dépend de l'activation des points de contrôle du cycle cellulaire (ou checkpoints) qui de ce fait constituent une barrière primordiale à la progression tumorale. En fait, beaucoup de gènes du checkpoint des dommages à l'ADN sont retrouvés mutés dans des cancers à des stades avancés.

C'est en travaillant dans un premier temps à la caractérisation moléculaire de l'absence de checkpoints dans les embryons très précoces de xénope que des chercheurs de l'Institut de Génétique Humaine de Montpellier ont découvert un lien fonctionnel entre le checkpoint des dommages à l'ADN et le système de tolérance des lésions régulé par Rad18, une ubiquitine ligase de type 3. Les chercheurs ont montré que Rad18 est responsable de l'activation constitutive de la translésion (un processus qui permet à la cellule de recopier l'ADN endommagé), ce qui entraîne la suppression du checkpoint des dommages à l'ADN. Les chercheurs ont aussi montré que ce gène est régulé au cours du développement embryonnaire. Il est abondamment exprimé pendant les toutes premières étapes du développement puis faiblement chez les embryons tardifs.

De façon remarquable, l'augmentation du niveau de Rad18 dans les cellules somatiques humaines est suffisante pour réactiver la translésion, induire la répression du checkpoint et conférer la résistance aux dommages à l'ADN. En collaboration avec des neuropathologistes du CHU de Toulouse, les chercheurs ont aussi pu montrer que Rad18 est surexprimé de façon spécifique dans les cellules souches cancéreuses de glioblastome, une tumeur qui est particulièrement résistante aux chimiothérapies, dont le cisplatine. L'inhibition de l'expression de Rad18 sensibilise le glioblastome au

traitement par le cisplatine, ce qui fait de Rad18 une nouvelle cible dans le traitement de ces tumeurs résistantes.

La synthèse translésionnelle avait été déjà impliquée dans la résistance des cancers à la thérapie par sa nature mutagène (phénotype mutateur). En montrant que la dérégulation de la translésion inhibe le checkpoint des dommages à l'ADN, ce travail met en évidence un nouveau mécanisme par lequel la translésion favorise la résistance des cellules tumorales à la thérapie et ouvre de nouvelles perspectives dans le traitement des ces tumeurs.

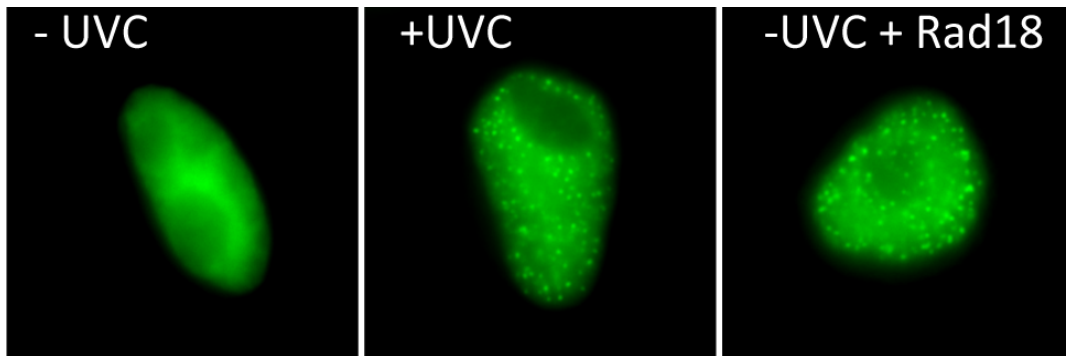


Figure 1. Activation constitutive de la translésion après augmentation de l'expression de Rad18. Les images montrent la localisation de la polymérase translésionnelle Pol éta en foyers nucléaires observé par microscopie à fluorescence dans des cellules humaines HEK293T témoin, avant (-UVC) et après traitement (+UVC) aux radiations ultraviolettes, ou qui expriment Rad18 à des niveaux élevés sans traitement (-UVC+Rad18). La localisation en foyers nucléaires de Pol éta est indicative de l'activation de la translésion.

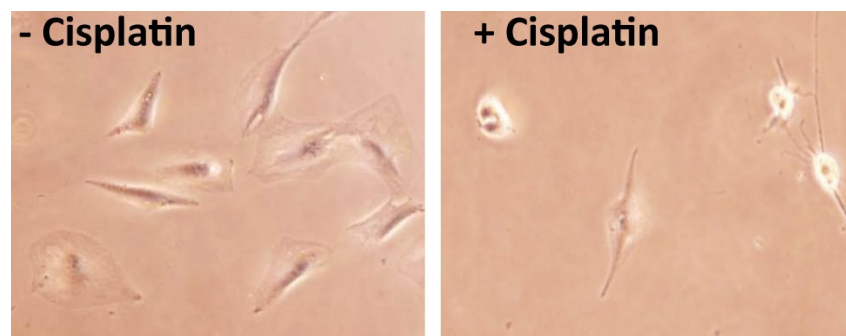


Figure 2. Sensibilisation des cellules de glioblastome humain U87-MG au cisplatine après diminution de l'expression de Rad18. Les images représentent l'aspect des cellules U87 après un traitement avec une dose de 2 μ M de cisplatine. L'image de gauche (Témoin sans cisplatine) montre que les cellules dont l'expression de Rad18 n'est pas affectée continuent à proliférer normalement et résistent donc au traitement. L'image de droite (+ cisplatine) montre que la réduction de l'expression de Rad18 par l'interférence à ARN (RNAi) induit la mort cellulaire et sensibilise fortement les cellules au traitement.

En savoir plus

Rad18 is a maternal limiting factor silencing the UV-dependent DNA damage checkpoint in *Xenopus* embryos

Chames Kermi, Susana Prieto, Siem van der Laan, Nikolay Tsanov, Bénédicte Recolin, Emmanuelle Uro-Coste, Bernadette Delisle and Domenico Maiorano

Dev Cell. 2015 Jul 22. pii: S1534-5807(15)00391-3. doi: 10.1016/j.devcel.2015.06.002

Contact chercheur**Domenico Maiorano**

Institut de Génétique Humaine

CNRS UPR1142

141, rue de la cardonille

34396 Montpellier cedex 5

tél: 04 34 35 99 73

domenico.maiorano@igh.cnrs.fr