

Recherche en biochimie

Les oncogènes brisent la molécule d'ADN

Une découverte de **Gerardo Ferbeyre** permet de mieux comprendre un mécanisme naturel de protection contre le cancer

Un pas important vient d'être franchi dans la compréhension des mécanismes naturels de défense contre le cancer. L'équipe de Gerardo Ferbeyre, professeur au Département de biochimie de la Faculté de médecine, est parvenue à élucider la façon dont les cellules normales détectent la présence d'oncogènes actifs pour les neutraliser.

Ces travaux, qui ont constitué la recherche doctorale de Frédéric Antoine Mallette et qui ont mis à contribution l'expertise de l'agente de recherche Marie-France Gaumont-Leclerc, viennent d'être publiés dans le numéro de janvier de la revue *Genes & Development*, une revue incontournable dans le domaine de la recherche en génétique.

« Les oncogènes proviennent de la mutation de gènes qui régulent le cycle de vie cellulaire, explique le professeur. Il peut s'agir de gènes induisant la division ou la différenciation cellulaires ou encore qui codent pour des facteurs de croissance ou des récepteurs de ces facteurs. Si ces gènes deviennent défectueux à cause de mutations, la division cellulaire est dérégulée, ce qui entraîne l'apparition d'un cancer. »

De telles mutations sont fréquentes, mais elles sont normalement décelées par la cellule saine, qui enclenche alors le processus de sénescence par lequel elle met fin à sa division. « La seule présence d'oncogènes n'est pas suffisante pour qu'un cancer se déclare ; il faut aussi que la sénescence soit inhibée », précise le chercheur.

Radicaux libres

Jusqu'ici, on ne savait pas comment la cellule reconnaissait la présence d'oncogènes. En observant in vitro les effets de trois oncogènes, l'équipe du professeur Ferbeyre a découvert qu'ils provoquent, par le truchement des radicaux libres, des cassures dans l'ADN. « Ces cassures peuvent survenir n'importe où sur la molécule et c'est leur détection qui met en route le processus de la sénescence », explique-t-il.

Les radicaux libres sont des composés oxygénés auxquels il manque un électron, ce qui fait qu'ils ont tendance à s'accrocher à d'autres molécules qu'ils oxydent. Certains y voient la cause du vieillissement. Lorsqu'ils s'attaquent à l'ADN, ils en perturbent la réplication. Les cassures de l'ADN stimulent une protéine (la protéine ATM) qui active à son tour un gène suppresseur de tumeur (le gène p53). Normalement, ce gène répare aussi l'ADN et déclenche l'apoptose ou la sénescence, mais ces processus sont inhibés dans les cas de cancer.

Les antioxydants – comme la vitamine C, les caroténoïdes et les flavonoïdes présents dans plusieurs fruits et légumes – ont la propriété de neutraliser les radi-

caux libres, d'où leur réputation d'être des anticancéreux. On pourrait alors penser que ces antioxydants sont en mesure de prévenir les cassures de l'ADN engendrées par les oncogènes. Mais rien n'est jamais simple en santé.

Selon Gerardo Ferbeyre, les radicaux libres seraient également nécessaires au processus de sénescence. « Il y a accumulation de dommages à l'ADN uniquement lorsque les radicaux libres sont trop nombreux ou lorsque le processus de réparation de l'ADN est inhibé », affirme-t-il. Il doute par ailleurs de l'effet anticancéreux des antioxydants. Une étude américaine portant sur l'effet de la bêta-carotène dans la prévention des cancers a dû être interrompue parce qu'on a noté plus de cas de cancer dans le groupe consommant la bêta-carotène que dans le groupe témoin, signale-t-il.

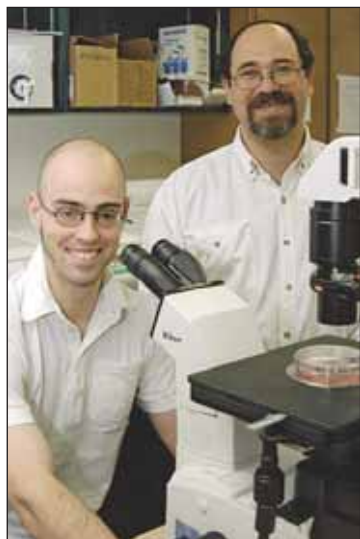
Vieillesse : le prix à payer

Stimuler la protéine produite par le gène p53 ne constituerait pas une bonne avenue non plus. Dans un texte publié dans la revue *Nature* de janvier 2002, Gerardo Ferbeyre rappelle que des souris chez qui on avait activé la production de cette protéine ont vieilli prématurément.

« Si la sénescence prévient le cancer, son effet indirect est le vieillissement cellulaire. L'accumulation de ces cellules qui ne se reproduisent plus diminue les fonctions des tissus, d'où le vieillissement de l'organisme. Les défenses contre le cancer sont des moyens retenus par l'évolution pour assurer notre survie jusqu'à l'âge de la reproduction. Au-delà de cet âge, l'efficacité de ces processus diminue et le risque de cancer augmente. Le vieillissement apparaît ainsi comme le prix à payer pour se protéger du cancer. »

La découverte du chercheur ouvre tout de même la voie à de nouvelles pistes de recherche dans le traitement préventif du cancer, voire l'élaboration de vaccins anticancéreux, puisque les dommages causés à l'ADN par les oncogènes sont détectables dans les tumeurs pré-malignes. À son avis, les recherches doivent s'orienter du côté des composantes chimiques à l'œuvre dans la sénescence, même si la perspective d'un vaccin est un objectif à long terme.

Daniel Baril



Frédéric Antoine Mallette et Gerardo Ferbeyre

Recherche en pharmacie

La testostérone diminuerait les risques d'arythmie ventriculaire grave

Les travaux de **Judith Brouillette** sur l'arythmie ventriculaire lui valent le prix de la meilleure thèse en sciences de la santé

Une forme grave d'arythmie ventriculaire nommée « torsade de pointes » est maintenant mieux connue grâce aux travaux de doctorat de Judith Brouillette. Sous la direction de Céline Fiset, professeure à la Faculté de pharmacie, la chercheuse a pu établir que la testostérone joue un rôle préventif dans cette affection.

Les diverses formes d'arythmie cardiaque sont causées par la perturbation des impulsions électriques des composantes du cœur, ce qui entraîne des contractions désynchronisées des oreillettes ou des ventricules. Au repos, le cœur effectue normalement de 60 à 80 battements à la minute, mais, dans les cas d'arythmie ventriculaire extrême, le nombre de battements peut atteindre 200 à la minute. Sans intervention rapide, il y a risque de mort. Les différentes formes d'arythmie tuent chaque année plus de 400 000 Américains.

Différences intersexes

L'une des causes des torsades de pointes est la durée prolongée de la phase de relaxation du ventricule, soit la phase pendant laquelle le sang emplit la cavité pour être par la suite expulsé au cours de la phase de contraction.

« Même chez les femmes en santé, la phase de relaxation est généralement plus longue que chez les hommes, explique Judith Brouillette. C'est pourquoi on diagnostique trois fois plus de torsades de pointes chez les femmes que chez les hommes. »

Cela est également le cas chez plusieurs autres espèces de mammifères. Des travaux antérieurs réalisés au laboratoire de Céline Fiset sur des souris ont permis de déterminer que la relaxation prolongée est due à une période de repolarisation cellulaire plus longue chez la femelle. La repolarisation, par opposition à l'excitation, est l'opération par laquelle la cellule cardiaque se vide de sa charge électrique. C'est la synchronisation des cycles d'excita-



Judith Brouillette

tion et de repolarisation des milliers de cellules du ventricule qui assure la contraction et la relaxation du ventricule.

La cellule utilise plusieurs sources d'ions pour se charger. Des travaux de la professeure Fiset ont permis de découvrir que la repolarisation plus lente chez les souris femelles était due à un nombre moins élevé de canaux potassiques sur leurs cellules cardiaques. « Ces canaux permettent aux ions de potassium de sortir de la cellule, précise Judith Brouillette. Comme ces canaux sont produits par des protéines dont la synthèse est régulée grâce à des hormones, nous avons voulu savoir si les hormones sexuelles étaient responsables de la différence observée entre les mâles et les femelles. »

Un autre facteur incitait à explorer cette piste : chez les humains, les différences intersexes dans la repolarisation n'apparaissent qu'après la puberté et se manifestent par une accélération du temps de repolarisation chez les garçons.

Souris et cobayes

Une première série de travaux effectués par Judith Brouillette sur des souris mâles castrés a montré que le temps de repolarisation chez ces eunuques était plus long que chez les mâles non castrés et qu'il se rapprochait de celui des femelles. « Nous ne savions pas au départ si c'était l'œstrogène ou la testostérone qui en était responsable, mais ces résultats indiquaient fortement que la testostérone réduisait le temps de la repolarisation », mentionne la chercheuse.

Judith Brouillette a poursuivi ses recherches à l'aide d'une lignée de souris sélectionnées pour leur taux de testostérone très faible. Les premiers résultats

ont été confirmés : le temps de repolarisation ventriculaire était similaire chez les mâles et chez les femelles. En administrant une dose de testostérone aux mâles de cette espèce, on a noté que le temps de repolarisation s'était raccourci.

« Nous avons donc découvert que la testostérone influe sur les canaux potassiques et que ceci accélère le temps de repolarisation, ce qui exerce une protection contre les torsades de pointes », déclare-t-elle.

La chercheuse a voulu refaire l'expérience avec des cobayes, une espèce qui permet d'étudier d'autres canaux potassiques que ceux de la souris et qui sont présents chez l'humain. À sa grande surprise, aucune différence intersexuelle n'a été observée dans la repolarisation chez cette espèce.

« Nous avons quand même réussi à cibler le mécanisme de la repolarisation plus lente chez les femmes, maintient M^{me} Brouillette. Il reste à cerner lequel des types de canaux potassiques est en cause chez les humains et nos travaux montrent que le cobaye n'est pas le meilleur modèle pour une telle recherche. »

Meilleure thèse

Ces travaux ont conduit à plusieurs publications dans des revues savantes (*Cardiovascular Research*, *The Journal of Physiology*, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*) et ont valu à Judith Brouillette le prix de la meilleure thèse en sciences de la santé décerné par la Faculté des études supérieures en 2006. Le jury a considéré que cette recherche était du niveau de ce qui se fait dans les plus grands laboratoires du monde s'intéressant à cette question. L'excellence de ce travail a également été reconnue par l'Académie des Grands Montréalais, qui a honoré la chercheuse.

Judith Brouillette ne se repose pas sur ses lauriers. Fascinée par le corps humain, dit-elle, elle vient d'entreprendre de nouvelles études cette fois en médecine. « J'ai satisfait ma curiosité intellectuelle au doctorat et je veux maintenant explorer l'aspect clinique pour nouer des contacts avec les patients. »

Daniel Baril



Les problèmes cardiaques accaparent beaucoup d'énergie dans le secteur de la santé.