

Quelles stratégies pour soigner ?

Neurofibromatose et cancer : deux maladies connectées

20/11/2012 par [Jonathan Rangapanaiken](#) / [santé](#), [cancer](#), [mécanisme](#), [neurofibromatose](#)

Une interaction entre la protéine Nf1 et l'enzyme LIMK2, respectivement liées à la neurofibromatose, maladie génétique, et au cancer vient d'être démontrée. Les chercheurs du Centre de biophysique moléculaire du CNRS à Orléans ont établi ce lien moléculaire dans des travaux paraissant dans la revue Plos One.

La neurofibromatose de type I ou maladie de von Recklinghausen est une maladie génétique très fréquente. Elle touche 1 individu sur 3500, ce qui en fait la deuxième maladie génétique en France après la mucoviscidose. Cette maladie est évolutive et son expression clinique est très variable. 15 à 20% des malades sont gravement atteints et présentent des tumeurs qui se développent au niveau du système nerveux (gliomes, astrocytomes, neurofibromes). Des troubles cognitifs sont aussi souvent associés à cette maladie (40 à 50% des cas). Le gène responsable de la neurofibromatose est NF1, c'est un gène suppresseur de tumeurs. NF1 code pour la protéine neurofibromine, Nf1. NF1 est un des gènes dont le taux de mutation spontanée est un des plus importants chez l'homme : des néomutations sont observées pour la moitié des malades. Actuellement, aucun traitement n'existe pour soigner la neurofibromatose.

LIMK2 est une kinase impliquée dans la régulation de la dynamique du cytosquelette d'actine. LIMK2 inhibe la dépolymérisation de l'actine. Or cette dynamique de polymérisation/dépolymérisation de l'actine est impliquée dans de nombreux processus cellulaires, tels la mobilité, la morphogénèse, la division, la différenciation, l'apoptose, l'extension de neurites et l'oncogenèse. En particulier, LIMK2 joue un rôle déterminant dans l'invasion tumorale et l'apparition de métastases.

L'équipe d'Orléans vient de mettre à jour un lien entre Nf1 et LIMK2. Les chercheurs ont montré que Nf1 s'associe à LIMK2 et inhibe l'activité kinase de cette dernière. Ils décrivent aussi dans la publication le mécanisme de cette inhibition. L'interaction directe entre Nf1 et LIMK2 permet de connecter deux voies majeures de transduction du signal : les voies Ras et Rho, régulant respectivement la prolifération cellulaire et la dynamique du cytosquelette d'actine.

Par ailleurs, LIMK2 étant surexprimée dans de nombreux cancers, elle représente une nouvelle cible thérapeutique dans la recherche de traitements alternatifs pour les cancers résistants à la chimiothérapie. Mieux comprendre le mécanisme d'inhibition de LIMK2 par Nf1 au niveau atomistique, en résolvant par exemple la structure tridimensionnelle d'un complexe NF1-LIMK2, pourrait permettre d'imaginer de nouveaux inhibiteurs de LIMK2. Ces différents inhibiteurs de LIMK2 pourraient aussi être testés sur des tumeurs NF1 et s'avérer être les premières molécules permettant de soigner la neurofibromatose.

En établissant une connexion directe entre la neurofibromatose et le cancer, de nouvelles perspectives dans l'étude de ces deux maladies et leurs traitements s'offrent donc à la communauté scientifique.

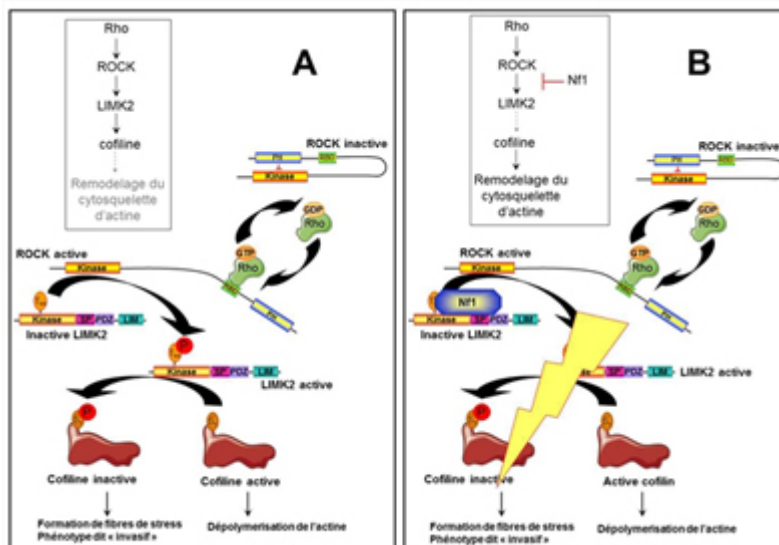


Figure : Une nouvelle connexion moléculaire entre la neurofibromine, Nf1, et la kinase LIMK2 © CBM

A. Après avoir été activée par Rho (via sa fixation à son RBD-Rho Binding Domain), ROCK active LIMK2 en la phosphorylant sur sa Thréonine 505. LIMK2, ainsi activée, phosphoryle alors la cofiline et l'inhibe. Un phénotype dit de type "invasif" est alors observé avec l'accumulation de fibres de stress. B. Nf1 : un nouvel inhibiteur de la voie Rho/ROCK/LIMK2/cofiline. En interagissant avec LIMK2, Nf1 empêche l'activation de LIMK2 par ROCK. LIMK2 n'est plus activée, elle ne phosphoryle plus la cofiline. La cofiline reste donc active et dépolymérise l'actine, ce qui permet le remodelage du cytosquelette d'actine.

Référence

Béatrice Vallée, Michel Doudeau, Fabienne Godin, Aurélie Gombault^a, Aurélie Tchalikian^b, Marie-Ludivine de Tauzia, Hélène Bénédetti
Nf1 RasGAP Inhibition of LIMK2 Mediates a New Cross-Talk between Ras and Rho Pathways
Plos One, 17 octobre 2012, <http://www.plosone.org/article/info...>

Source : CNRS / En direct des laboratoires

Contact chercheur : Béatrice Vallée / Centre de biophysique moléculaire (Orléans)