



QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compris)
sont requis pour visionner cette image



ATTENTION EMBARGO jusqu'au 15 novembre

15 novembre 2012

C O M M U N I Q U E D E P R E S S E

Evolution & cancer **Pourquoi les gènes « dangereux » ont-ils été multipliés et conservés au cours de l'évolution?**

Si l'on s'accorde facilement sur la conservation des gènes essentiels à la vie des organismes au cours de l'évolution, à l'inverse, l'étonnante multiplication des gènes à l'origine des cancers ou d'autres maladies génétiques pose question. L'équipe d'Hervé Isambert¹, en partenariat avec celle de Jacques Camonis², viennent d'apporter une réponse inattendue à ce problème. Jusqu'à présent, il était supposé que ces gènes « dangereux » conféraient malgré tout un avantage sélectif. Or leur dernière recherche, publiée en ligne dans *Cell Reports* du **15 novembre**, montre que ces gènes ont en fait été multipliés et conservés en raison de leur dangerosité à la suite d'un accident génétique majeur, une duplication globale de génome.

Le cancer résulte d'une série d'accidents génétiques qui se produisent par étapes. Le point de départ de ce processus est l'altération du matériel génétique d'une cellule. Toutes les mutations ne sont toutefois pas susceptibles d'entraîner la formation d'un cancer. Un des gènes qui régulent les processus vitaux de la cellule (division, différenciation, réparation ou apoptose) doit être "touché". Ce sont ces gènes, comme les oncogènes, que l'on qualifie de « dangereux ». Suite à une altération, l'oncogène est activé, ce qui donne lieu à une prolifération incontrôlée de la cellule. Une mutation au niveau d'une seule des deux copies de ce gène - dans notre patrimoine génétique, les gènes sont présents en deux copies, l'une héritée de notre mère, l'autre de notre père - est nécessaire pour entraîner le développement d'un cancer. Mais comment ces gènes « dangereux » ont-ils été multipliés et conservés au fil de l'évolution, malgré les risques qu'ils représentent ? C'est la question que se sont posée conjointement deux équipes de l'Institut Curie, celle d'Hervé Isambert, directeur de recherche CNRS, et celle de Jacques Camonis, directeur de recherche Inserm.

De l'expansion des gènes dangereux chez les vertébrés

« Pour bien comprendre l'histoire des gènes que l'on considère comme dangereux, il faut remonter à l'ancêtre commun à tous les vertébrés, un petit invertébré marin, qui vivait il y a quelque 500 millions d'années » explique en préambule Hervé Isambert. Par un

¹Hervé Isambert est directeur de recherche CNRS, chef d'équipe dans l'unité Physico-chimie Curie Institut Curie/CNRS UMR 168/UPMC

² Jacques Camonis est directeur de recherche Inserm et chef d'équipe dans l'unité Génétique et biologie des cancers - Institut Curie/Inserm U830

Contacts presse :

Institut Curie

Céline Giustranti
Catherine Goupillon-Senghor

01 56 24 55 24
01 56 24 55 23

service.presse@curie.fr

mécanisme presque toujours létal, mais qui a joué un rôle essentiel au cours de l'évolution, cette lignée d'invertébrés a entièrement dupliqué son génome deux fois de suite et survécu à ces deux accidents génétiques majeurs. Résultat : des organismes présentant jusqu'à 4 exemplaires de tous leurs gènes. « *Cet événement est fondateur puisqu'il va être le point de départ de la complexification des organismes et de l'émergence des vertébrés* ». Environ un quart à un tiers de nos gènes serait directement issu de ces deux duplications de génome à l'origine des vertébrés ; on appelle ces gènes ohnologues.

« *Après une duplication globale de génome, les organismes vont progressivement éliminer 80 à 90% des copies de leurs gènes, mais de façon surprenante les gènes dangereux vont être davantage conservés, car ils sont plus difficiles à supprimer* » explique Hervé Isambert. En conséquence, la quantité de gènes « dangereux » a littéralement explosé chez les vertébrés où ils sont jusqu'à 4 fois plus nombreux que chez les invertébrés. Ainsi le gène Ras de la mouche a conservé chez les vertébrés trois ohnologues (KRas, HRas et NRas), qui sont au cœur de nombreuses voies de signalisation et se trouvent activés en permanence dans près de 25 % des cas de cancer. Alors pourquoi les multiples copies de ces gènes « dangereux » n'ont-elles pas été éliminées chez les vertébrés ? « *Pour le comprendre, il faut avoir en tête que la duplication globale du génome, lorsqu'elle n'est pas létale, implique nécessairement l'apparition d'une nouvelle espèce dans laquelle tous les individus possèdent initialement tous leurs gènes en double* », ajoute le chercheur, « *mais aussi que tous les gènes ne sont pas égaux face aux mutations.* » Les gènes « dangereux » se caractérisent par le fait qu'une mutation entraîne fréquemment une sur activation, c'est-à-dire un gain de fonction plutôt qu'une perte de fonction. En général, la perte de fonction d'un ohnologue ne pose pas de problème tant qu'il reste une copie fonctionnelle de ce gène. Ceci conduit à l'élimination progressive d'une des copies de la plupart des ohnologues « non-dangereux ». A l'inverse, la survenue de mutations conduisant à des gains de fonction, qui caractérisent les ohnologues « dangereux », va entraîner des pathologies du développement ou des tumeurs. Celles-ci pénalisent les organismes atteints et, plus ou moins directement, leur descendance qui finira par s'interrompre. Pour autant, les gènes dangereux impliqués ne sont pas éliminés mais au contraire conservés, puisqu'ils sont encore présents sous une forme non-délétère dans le reste de la population issue de la duplication de génome. Ce processus évolutif par élimination de mutants se distingue du concept d'avantage sélectif généralement associé à l'évolution.

Tout est donc lié à ce phénomène spécifique et très rare de duplication globale du génome. Ensuite ces gènes se sont différenciés pour devenir des acteurs majeurs du développement, de la signalisation et de la régulation cellulaires. Par exemple les cadhérines, sorte de colle qui lie les cellules entre elles, ont conservé de multiples ohnologues exprimés dans différents tissus, comme la E-cadhérine qui lie les cellules épithéliales entre elles ou la N-cadhérine exprimée dans les neurones. Mais les mutations des cadhérines qui entraînent la séparation des cellules entre elles sont aussi impliquées dans la migration des cellules tumorales et donc leur dissémination vers d'autres organes. Cet exemple parmi tant d'autres illustre l'importance de cette double duplication du génome survenue il y a 500 millions d'années dans l'évolution des vertébrés. Elle a permis l'émergence d'organismes plus complexes, mais aussi la multiplication des gènes dangereux chez les vertébrés.

Référence

On the expansion of “dangerous” gene repertoires by whole genome duplications in early vertebrates

P. P. Singh¹, S. Affeldt¹, I. Cascone², R. Selimoglu², J. Camonis², H. Isambert¹

¹ CNRS UMR168 UPMC, Institut Curie, ² Inserm U830, Institut Curie

Cell Reports, publication en ligne, 15 novembre 2012

Contacts presse :

Institut Curie

Céline Giustranti

01 56 24 55 24

service.presse@curie.fr

Catherine Goupillon-Senghor

01 56 24 55 23