

Le 22 février 2013

COMMUNIQUE DE PRESSE

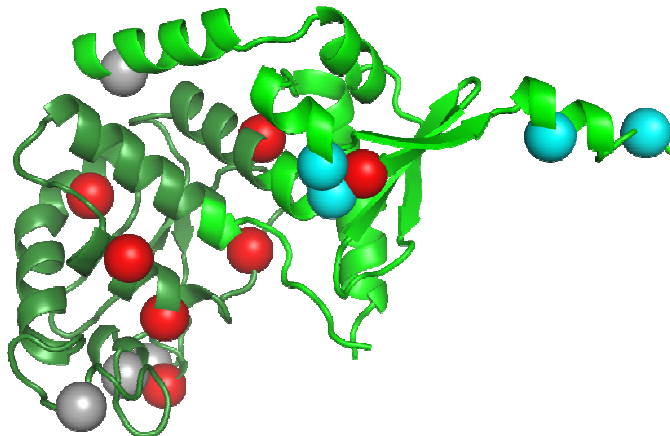
Attention : sous embargo jusqu'au 24/02/2013 à 19H00 (heure française)

Syndrome de Lynch : la biologie structurale en soutien de l'aide au diagnostic

Des chercheurs du CEA, du CNRS et de l'Université Paris-Sud¹ présentent le premier modèle de l'architecture de la protéine MLH1, l'une des protéines impliquées principalement dans le syndrome de Lynch, une prédisposition génétique au cancer colorectal. Cette « image » à l'échelle atomique de MLH1 permettra de mieux comprendre les processus génétiques à l'origine de la maladie. Ce résultat constitue le départ d'un projet clinique d'aide au diagnostic, avec l'hôpital de la Timone (Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille) et l'Institut Curie (en région parisienne), pour cibler les traitements en fonction des nombreuses variantes de cette anomalie. Ces travaux sont publiés dans *Nature Structural & Molecular Biology* le 24 février (en ligne).

Le syndrome de Lynch est une affection génétique, héréditaire, qui prédispose aux cancers du côlon et du rectum. On estime que trois gènes appelés MLH1, MSH2 et MSH6, en sont principalement responsables : ces gènes régulent les erreurs survenant lors de la réplication de l'ADN, notamment au moment de la division cellulaire.

Les chercheurs ont visé la protéine correspondant à MLH1, une des protéines centrales impliquées dans une voie de réparation de l'ADN (appelée « voie de réparation des mésappariements » car elle répare les erreurs liées à la réplication de l'ADN). Ils ont utilisé la cristallographie aux rayons X pour comprendre comment elle fonctionne et repérer où se trouvent précisément les mutations. Cette technique consiste à cristalliser une protéine et à étudier comment un faisceau de rayons X est dévié par le cristal, comme la lumière du soleil est déviée par un prisme. L'angle de déviation étant lié à la distance entre les atomes, la cristallographie permet d'obtenir la structure atomique de la protéine. Presque évidente ainsi résumée, cette méthode a, dans le cas présent, nécessité une douzaine d'années de travail entre la réalisation des premiers cristaux et l'« image » définitive.



L'image à l'échelle atomique de la protéine MLH1 (en vert clair et foncé) permet de positionner les mutations identifiées sur un panel de patients. Cette image permet de proposer un classement des mutations : de haute gravité (en rouge), de gravité moyenne (en cyan) ou gravité difficile à prédire d'après l'image (en gris). Crédit : CEA/CNRS/Université Paris-Sud.

¹ - Unité « Systèmes membranaires, photobiologie, stress et détoxication » (CEA/CNRS/Université Paris-Sud, Saclay) ;

- Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire (CEA-iRCM, Fontenay-aux-Roses) ;

- Centre de biophysique moléculaire (CNRS, Orléans).

Outre son intérêt sur le plan de la recherche fondamentale, cette publication est le point de départ d'un projet clinique d'aide au diagnostic. En effet, de nombreuses mutations identifiées sur MLH1 ne peuvent pas directement expliquer le syndrome. Leur implication n'est établie qu'en intégrant différents facteurs cliniques, tumoraux et familiaux. Les chercheurs et les cliniciens travaillent sur un listing de 70 mutations de MLH1 observées chez un panel de patients. D'ores et déjà, grâce aux résultats obtenus à Saclay, les chercheurs affinent l'impact potentiel de chaque mutation sur la voie de réparation des mésappariements de l'ADN.

Mené avec l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille et l'Institut Curie, ce projet a pour objectif d'utiliser les données fonctionnelles pour personnaliser la prise en charge des patients porteurs de ces mutations, en combinaison avec les autres facteurs. L'impact de ces mutations pourra être classé en 3 niveaux : 1. Haute gravité (mutation délétère, déploiement de la protéine) ; 2. Gravité moyenne (la protéine ne peut plus interagir avec son environnement) ; 3. Ne se prononce pas.

Après séquençage du génome des personnes à risques (ce syndrome est héréditaire), les médecins pourraient ainsi disposer d'un système de classement qui les aiderait à décider de la prise en charge préventive du cancer colorectal.

Référence : *Structure of the MutL α C-terminal domain reveals how Mlh1 contributes to Pms1 endonuclease site* - E Gueneau, C Dherin, P Legrand, C Tellier-Lebegue, B Gilquin, P Bonnesoeur, F Londino, C Quemener, MH Le Du, JA Márquez, M Moutiez, M Gondry, S Boiteux, JB Charbonnier.

Nature structural & molecular biology - Published online 24 February 2013.

Contact presse : Stéphane Laveissière – stephane.laveissiere@cea.fr – Tél. : 01 64 50 27 53