

Séminaire de l'axe

Découverte et validation de cibles thérapeutiques

La plasticité métabolique et la dérégulation de la traduction dans le cancer



Laura Hulea, Ph.D.

Professeure-chercheure adjointe

Dép. de médecine et spécialités médicales

Centre de recherche HMR – Université de Montréal

à l'invitation du professeur Simon-Pierre Gravel

Judi 26 mars 2020 – 11h30 – S1-125, Pavillon Jean-Coutu

Les cellules cancéreuses modifient leur synthèse protéique et leur programme métabolique afin de soutenir la prolifération et la croissance cellulaire. Nous avons montré que la coordination des perturbations du « métabolome » et du « traductome » engendrée dans le cancer peut être perturbée par une combinaison d'inhibiteurs kinases avec des molécules antidiabétiques (biguanides). Ces combinaisons ont des effets synergiques dans plusieurs modèles de cancer, qui sont accompagnés par des changements métaboliques et dans la signalisation cellulaire (voie mTOR).

Plus précisément, la voie mTORC1/4E-BP régule la traduction des gènes impliqués dans la synthèse des acides aminés non-essentiels serine, aspartate et asparagine. Ceci, ainsi que des changements dans le métabolisme de la glutamine qui dépendent de HIF-1 α /VHL, sont des facteurs déterminants pour l'efficacité de la combinaison inhibiteurs kinases/biguanides. Nous avons aussi montré que certaines modifications génétiques (comme par exemple la perte de 4E-BP ou de VHL) conduisent à une plasticité métabolique et à une diminution de la réponse à la combinaison inhibiteurs kinases/biguanides. Ces résultats suggèrent que les cellules cancéreuses font preuve de plasticité métabolique en utilisant plusieurs mécanismes d'adaptations non-redondants, ce qui leur permet de survivre le stress induit par les thérapies.