

Un nouveau système de régulation génique inductible par la nutrition utilisable en thérapie génique : application en cancérologie

CHAVEROUX Cédric¹ ; BRUHAT Alain¹ ; MALLET Jacques² ; RAVASSARD Philippe² ; FAFOURNOUX Pierre¹

1. UMR 1019 INRA-Université d'Auvergne, Centre de Clermont-Theix
 2. Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (CRICM), UMRS 975, Paris
- Contact : cedric.chaveroux@clermont.inra.fr

Mots clés : Thérapie génique, voie GCN2/eIF2alpha/ATF4, système régulation génique, inducteur nutritionnel, gliome

Notre laboratoire travaille sur la caractérisation des mécanismes moléculaires impliqués dans l'adaptation cellulaire à un stress nutritionnel. Plus précisément, un repas dépourvu en un acide aminé indispensable (AAI) provoque une diminution dramatique de l'AAI dans le sang, activant à son tour la voie de signalisation de GCN2/eIF2 α . Cette voie conduit à l'induction de la traduction du facteur de transcription ATF4 et la mise en place d'un programme de transcription permettant l'adaptation de la cellule au stress. L'activation de la transcription des gènes nécessite la liaison d'ATF4 à une séquence d'ADN particulière : l'AARE (Amino Acid Response Element).

Le transfert de cette séquence AARE dans un promoteur artificiel breveté, associé à un régime inducteur développé dans notre laboratoire a permis de générer un nouveau système de régulation de gènes contrôlé par l'alimentation. Ce système est notamment applicable dans le contrôle de l'expression d'un gène thérapeutique en thérapie génique, en particulier contre le cancer.

La preuve de concept de ce système a été réalisée dans un modèle in vivo de glioblastome. Nous montrons que l'expression contrôlée nutritionnellement de la cytokine proapoptotique TRAIL est capable d'inhiber la croissance tumorale.

Globalement, les avantages de ce système sont : 1- l'utilisation de mécanismes moléculaires endogènes, (ne nécessite pas d'inducteurs pharmacologiques et/ou l'expression de protéines régulatrices), 2- aucune toxicité liée à la limitation en AAI dans un court laps de temps, 3- la possibilité de cibler le cerveau sans restriction de la barrière hémato-encéphalique, 4- la réversibilité du système permettant la délivrance du transgène par impulsions.

Pour conclure, nous proposons un système innovant de régulation de gènes contrôlé par la nutrition. Son développement permettra d'élargir le choix des gènes thérapeutiques dans le traitement du cancer ou tout autre pathologie traitable par la thérapie génique.