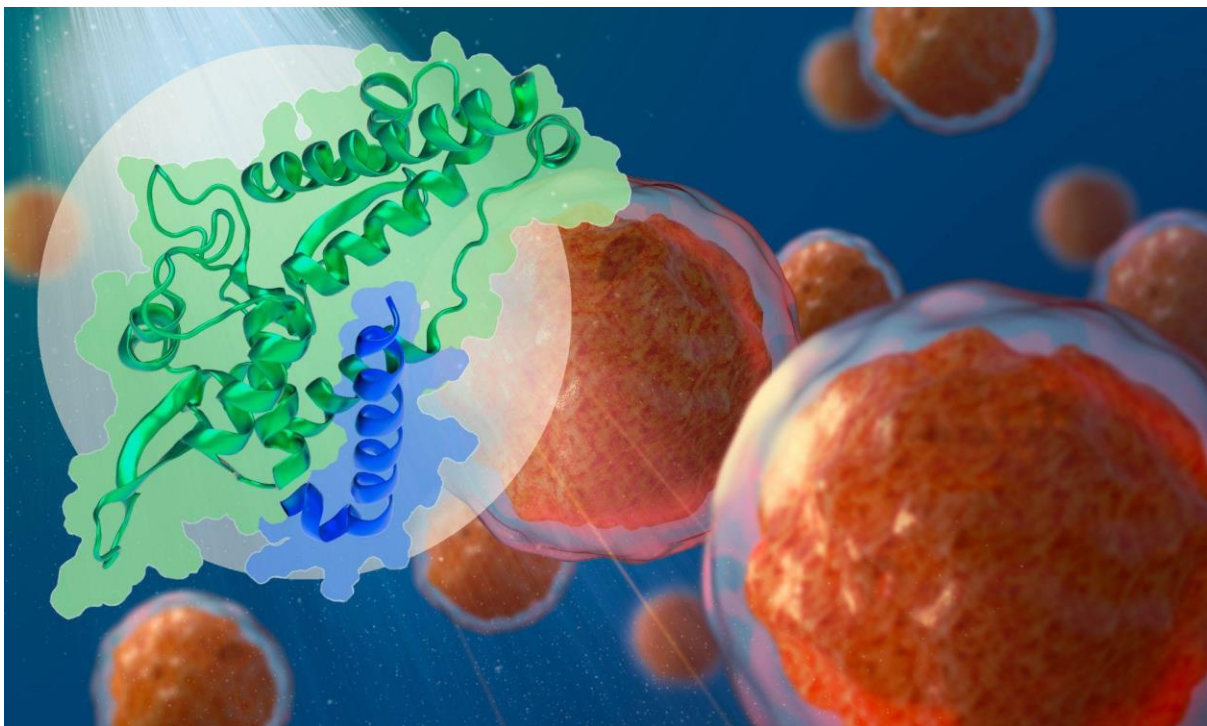


Communiqué de presse
6 mars 2024

Étudier la relation entre les protéines favorisant le développement de cancers

Une nouvelle étude du groupe de recherche de Sagar Bhogaraju à l'EMBL Grenoble révèle comment les protéines de la famille MAGE, qui contribuent au développement de cancers, se lient à leurs cibles. Cette découverte faciliterait la mise au point de médicaments anticancéreux ciblant ces protéines.



Cette nouvelle étude démontre la base structurale de l'interaction entre les protéines favorisant le cancer, MAGEA4 (vert) et RAD18 (bleu). Crédits : Isabel Romero Calvo/EMBL

Résumé

- La protéine MAGEA4 contribue à la survie de cancers en empêchant la dégradation d'une protéine promotrice du cancer appelée RAD18, qui est impliquée dans la résistance à certains types de chimiothérapie et de radiothérapie.
- Des chercheurs du groupe Bhogaraju de l'EMBL Grenoble ont étudié la structure du complexe MAGEA4-RAD18 et ont identifié un point critique nécessaire à cette interaction.
- Les connaissances structurales acquises grâce à cette étude pourraient contribuer à la conception de traitements anticancéreux visant à empêcher la liaison de RAD18 à ses protéines partenaires.

Des chercheurs du groupe de Sagar Bhogaraju de l'EMBL Grenoble ont acquis de nouvelles connaissances sur la manière dont une famille de protéines impliquées dans le développement de cancers se lie à leurs cibles. Les résultats de l'étude, [publiés dans *The EMBO Journal*](#), pourraient potentiellement aider au développement de médicaments contre certains cancers résistants à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

La famille Melanoma Antigen Gene (MAGE) comprend plus de 40 protéines chez l'homme, dont la plupart ne se trouvent que dans les testicules sains. Cependant, dans de nombreux cancers, ces protéines sont présentes en grande quantité dans des tissus où elles ne sont pas habituellement exprimées. Celles-ci joueraient donc un rôle favorisant la progression de cancers.

L'une de ces protéines MAGE (MAGEA4) est connue pour interagir avec RAD18, une protéine que l'on trouve en grande quantité dans certaines cellules cancéreuses. Cette dernière fait partie de la machinerie moléculaire qui aide la cellule à réparer les dommages causés à son ADN. Des niveaux élevés de RAD18 sont responsables de la résistance de plusieurs cancers à la chimiothérapie ou à la radiothérapie génotoxique (qui endommage l'ADN).

La protéine RAD18 fonctionne en attachant de petites étiquettes moléculaires - appelées ubiquitine - à différentes protéines. Cette étiquette, tel un timbre postal, indique à la cellule le sort qui sera réservé à une protéine. RAD18 peut également attacher cette étiquette à elle-même - un processus appelé auto-ubiquitination. Ce processus la conduit à être dégradée, c'est-à-dire qu'il indique à la cellule qu'elle doit se débarrasser des niveaux excessifs de cette protéine.

Le groupe Bhogaraju à l'EMBL Grenoble utilise des approches basées sur la biologie structurale et cellulaire pour étudier ces mécanismes impliquant l'ubiquitine dans la physiologie normale et pathologique. L'équipe, en collaboration avec le [groupe Hennig](#) à l'EMBL Heidelberg, a décidé d'approfondir l'interaction entre les protéines MAGEA4 et RAD18, en utilisant [AlphaFold](#), un outil basé sur l'intelligence artificielle qui permet aux scientifiques de prédire la structure des protéines.

L'équipe, impliquant la doctorante Simonne Griffith-Jones et la postdoctorante Urbi Mukhopadhyay du groupe Bhogaraju, a découvert que MAGEA4 possède un sillon qui peut lier une section de la protéine RAD18, empêchant cette dernière d'attacher des groupes d'ubiquitine à elle-même et d'être ensuite dégradée.

Autre fait intéressant, les chercheurs ont pu utiliser un court fragment de protéine synthétique, imitant la partie de RAD18 qui se lie au sillon de MAGEA4, pour bloquer l'interaction entre les deux protéines. Ceci pourrait ouvrir la voie à la conception de médicaments ciblant ce complexe et empêchant l'accumulation de RAD18 dans les cellules cancéreuses.

Les chercheurs ont également trouvé un sillon très similaire dans une autre protéine de la famille MAGE, qui est utilisé pour réguler une autre protéine favorisant le cancer. Ils pensent que ce sillon pourrait être une caractéristique générale de la famille MAGE, utilisée pour faciliter la liaison aux protéines impliquées dans le développement de cancers.

Outre la découverte de ce sillon, les scientifiques ont également observé que deux parties de la protéine RAD18 interagissent entre elles pour lui permettre d'attacher l'étiquette d'ubiquitine à une protéine qui contribue à la survie des cellules cancéreuses. Utilisant des stratégies génétiques, ils sont parvenus à bloquer cette fonction. Ceci indique que de futurs médicaments conçus pour bloquer cette interaction pourraient potentiellement resensibiliser les cellules cancéreuses qui ont acquis une résistance aux chimiothérapies ou aux radiothérapies.

"Nous sommes ravis de ces données car nos résultats semblent s'appliquer à de nombreuses protéines MAGE, et ouvrent la voie au ciblage des MAGE qui favorisent le développement de cancers", a déclaré Sagar Bhogaraju, chef de groupe à l'EMBL Grenoble, "Nous travaillons actuellement à la mise au point de méthodes de criblage de composés capables de se lier à ce point critique des MAGE récemment découvert."

Publication

Griffith-Jones S., *et al.*, [Structural basis for RAD18 regulation by MAGEA4 and its implications for RING ubiquitin ligase binding by MAGE family proteins](#), *The EMBO Journal*, 6 March 2024

Plus d'informations

- [Consulter le communiqué de presse en ligne](#) (anglais/français)
- [Groupe de recherche de Sagar Bhogaraju](#)
- [EMBL Grenoble](#)

Contact presse

Mylène André
Chargée de communication
EMBL Grenoble
+33 (0)7 64 87 32 30
mandre@embl.fr

A propos de l'EMBL

Le [Laboratoire européen de biologie moléculaire](#) (EMBL) est le laboratoire européen pour les sciences de la vie. Nous assurons la direction et la coordination des sciences de la vie à travers l'Europe, et notre recherche fondamentale de classe mondiale vise à trouver des solutions collaboratives et interdisciplinaires à certains des plus grands défis de la société. Nous formons des étudiants et des scientifiques, nous favorisons le développement de nouvelles technologies et méthodes dans le domaine des sciences de la vie et nous offrons une infrastructure de recherche de pointe pour un large éventail de services expérimentaux et de données.

L'EMBL est une organisation intergouvernementale qui compte 29 états membres, un membre associé et un membre potentiel. Sur nos six sites à Barcelone, Grenoble, Hambourg, Heidelberg, Hinxton près de Cambridge et Rome, nous cherchons à mieux comprendre la vie dans son contexte naturel, des molécules aux écosystèmes.