

Communiqué de presse 28 février 2005

Une carte des interactions protéine-protéine pour mieux comprendre le développement des cancers

Après l'avènement du séquençage du génome de plusieurs espèces, l'heure est désormais à l'analyse du produit des gènes, les protéines.

Grâce à leur collaboration, des chercheurs du CNRS et de l'Inserm à l'Institut Curie et des chercheurs de la société Hybrigenics viennent de dresser une carte d'interactions protéine-protéine chez la mouche du vinaigre. Ce modèle simplifié leur a permis d'étudier un "jeu de référence" qui contient la plupart des protéines impliquées dans le développement des cancers chez l'homme. Comme les protéines fonctionnent le plus souvent en réseaux, l'identification des interactions entre protéines permet de mieux comprendre leur fonction et de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Ces résultats sont publiés dans la revue *Genome Research* du 1^{er} mars 2005.

L'achèvement de l'analyse et du séquençage des génomes de plusieurs organismes a été marqué par une surprise de taille pour les généticiens : l'homme n'a que 25 000 à 30 000 gènes, soit seulement deux fois plus que la mouche du vinaigre (13 600 gènes) et bien moins que le riz (50 000 gènes).

Et si la complexité de l'espèce humaine résidait en partie dans les protéines ? Le nombre et la fonction biologique de la plupart de ces molécules codées par les gènes ne sont pas encore connus. Un même gène peut en effet détenir l'information utile à la fabrication de plusieurs formes d'une même protéine. Ces formes aboutissent à des fonctions très variées, d'où l'intérêt de l'étude des protéines : la protéomique.

Dis-moi avec qui tu interagis... je te dirai qui tu es

Le nombre d'interaction entre protéines est considérable. L'exploration de ces réseaux protéiques complexes nécessite des méthodologies adaptées ainsi que des outils bioinformatiques puissants pour les analyser.

En mettant en commun leurs compétences, des chercheurs du CNRS et de l'Inserm à l'Institut Curie et des chercheurs d'Hybrigenics ont étudié les interactions entre protéines chez la mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster*. Bien que cette analyse ne soit pas exhaustive, elle utilise dans un modèle biologique simplifié un "jeu de référence" contenant de nombreuses protéines impliquées dans le développement des cancers chez l'homme¹.

Les chercheurs ont ainsi identifié plus de 2 300 interactions entre les protéines étudiées.

L'ensemble des données – multiples et complexes – obtenues peut être analysé grâce à une plateforme bioinformatique dédiée, le PIMRider™, qui permet en outre de visualiser et d'explorer la carte ainsi établie des interactions protéine-protéine².

En permettant d'assigner une fonction aux protéines impliquées dans le développement du cancer, la carte des interactions protéine-protéine est un pas vers l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

La synergie entre recherche publique et recherche privée devrait également accélérer la valorisation des connaissances de la protéomique et ainsi leur traduction en applications médicales.

¹ Les protéines étudiées chez la drosophile ont toutes un équivalent humain ("un orthologue"). D'espèces différentes, les gènes orthologues dérivent d'un même gène ancestral, ils ont divergé à la suite d'événements de spéciation. Les gènes étudiés lors de ce travail correspondent à des gènes impliqués dans des cancers et/ou de grandes fonctions biologiques telles que signalisation, trafic, conservation de l'intégrité du génome....

² La carte d'interaction protéine-protéine est accessible à l'adresse : <http://pim.hybrigenics.com>.

Ce programme a par ailleurs reçu en mars 2002 une aide de 2,4 millions d'euros du Ministère de l'Industrie dans le cadre du réseau de recherche et d'innovation technologique GenHomme qui a pour but de coordonner les travaux des laboratoires publics, des associations caritatives et des industriels, afin d'accélérer la valorisation des connaissances de la génomique humaine.

L'association du savoir-faire industrialisé d'Hybrigenics et de l'expertise spécifique de l'Institut Curie favorise les avancées et les connaissances en protéomique. C'est une étape indispensable pour mieux comprendre les processus cellulaires importants.



L'Institut Curie est une fondation privée reconnue d'utilité publique depuis 1921 née des travaux pionniers de Marie Curie. L'Institut Curie (1 885 personnes) est composé du plus grand Centre de Recherche Français en cancérologie, rassemblant 58 équipes de biologistes, chimistes, physiciens et cliniciens autour de thématiques pluridisciplinaires, et d'un Hôpital de pointe, leader européen pour les cancers du sein, référent national pour de nombreuses tumeurs et participant activement à la recherche clinique.

Passerelle entre les cliniciens et les scientifiques, le Département de Transfert de l'Institut Curie assure le passage des progrès de la recherche vers l'hôpital et le monde industriel. Les compétences en génomique, post-génomique, immunomonitoring, pharmacologie et biologie de ce département s'ajoutent et complètent l'activité scientifique et clinique de l'Institut Curie. www.curie.fr



Hybrigenics (www.hybrigenics.com) est une société de biotechnologie qui utilise son expertise en protéomique fonctionnelle pour découvrir de nouvelles approches thérapeutiques. Hybrigenics analyse des réseaux d'interactions de protéines (voies de signalisation et de régulation biologiques) à partir desquels elle sélectionne de nouvelles cibles qui sont utilisées pour cribler des chimiothèques de petites molécules. La Société suit cette approche pour quelques programmes sélectionnés et focalisés sur la découverte de médicaments, principalement en oncologie, et dans le cadre d'accords de collaboration avec des partenaires pharmaceutiques ou biotechnologiques. Les activités principales d'Hybrigenics incluent l'identification et la validation de cibles, le développement de dosages basés sur la fluorescence et le criblage ainsi que le profilage de composés actifs.

Pour les besoins de recherche de cibles, Hybrigenics a développé et industrialisé une plateforme de double hybride en levure, robuste et très performante qui est également utilisée avec succès par le monde industriel et académique sur la base de service à façon. Cette activité de service a récemment obtenu la certification ISO 9001-2000. La plateforme double hybride en levure utilise des procédures brevetées de criblage à haut débit pour identifier des interactions entre protéines, reconstituer des voies biologiques fonctionnelles et construire une cartographie étendue de ces interactions.

Référence

"Protein interaction mapping: A *Drosophila* case study"

E. Formstecher¹, S. Aresta¹, V. Collura¹, A. Hamburger¹, A. Meil¹, A. Trehin², C.Reverdy¹, V. Betin², S. Maire², C. Brun⁹, B. Jacq⁹, M. Arpin³, Y. Bellaïche³, S. Bellusci³, P. Benaroch⁴, M. Bornens³, R.Chanet¹⁰, P. Chavrier³, O. Delattre⁵, V. Doye³, R.Fehon¹¹, G. Faye¹⁰, T. Galli¹², J-A. Girault¹², B. Goud³, J. de Gunzburg⁶, L. Johannes³, M-P. Junier¹³, V. Mirouse¹⁴, A. Mukherjee¹⁵, D. Papadopoulo⁷, F. Perez³, A. Plessis¹⁶, C. Rosse⁶, S. Saule¹⁰, D. Stoppa-Lyonnet⁸, A. Vincent¹⁷, M. White¹⁸, P. Legrain¹, J. Wojcik¹, J. Camonis², L. Daviet¹

Genome Research, 1^{er} mars 2005

1 Hybrigenics, Paris, 2 Institut Curie/Laboratoire Hybrigenics, 3 UMR 144 CNRS/Institut Curie, 4 U520 Inserm/Institut Curie, 5 U509 Inserm/Institut Curie, 6 U528 Inserm/Institut Curie, 7 UMR 218 CNRS/Institut Curie, 8 Service de Génétique, Institut Curie, 9 LGPD-IBDM, Marseille, 10 UMR 146 CNRS/Institut Curie, 11 Department of Biology, Duke University, Durham, North Carolina, USA; 12 U536 Inserm, Institut du Fer à Moulin, Paris, 13 U114 Inserm, Collège de France, Paris, 14 UMR 384 Inserm, Clermont-Ferrand, 15 Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School, Charlestown, Massachusetts, USA, 16 UMR 7592 CNRS, Institut Jacques Monod, Paris, 17 UMR 5547 CNRS Université Paul Sabatier, Toulouse, 18 Department of Cell Biology, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

Contacts presse :

Institut Curie	Catherine Goupillon/Céline Giustranti	Tél 01 44 32 40 63/64	Fax 01 44 32 41 67	service.presse@curie.fr
Hybrigenics	Patricia Blondel	Tél 01 58 10 38 11	Fax 01 58 10 38 40	pblondel@hybrigenics.fr
CNRS	Martine Hasler	Tél. 01 44 96 46 35		martine.hasler@cnrs-dir.fr
Inserm	Séverine Ciancia	Tél. 01 44 23 60 86		presse@tolbiac.inserm.fr