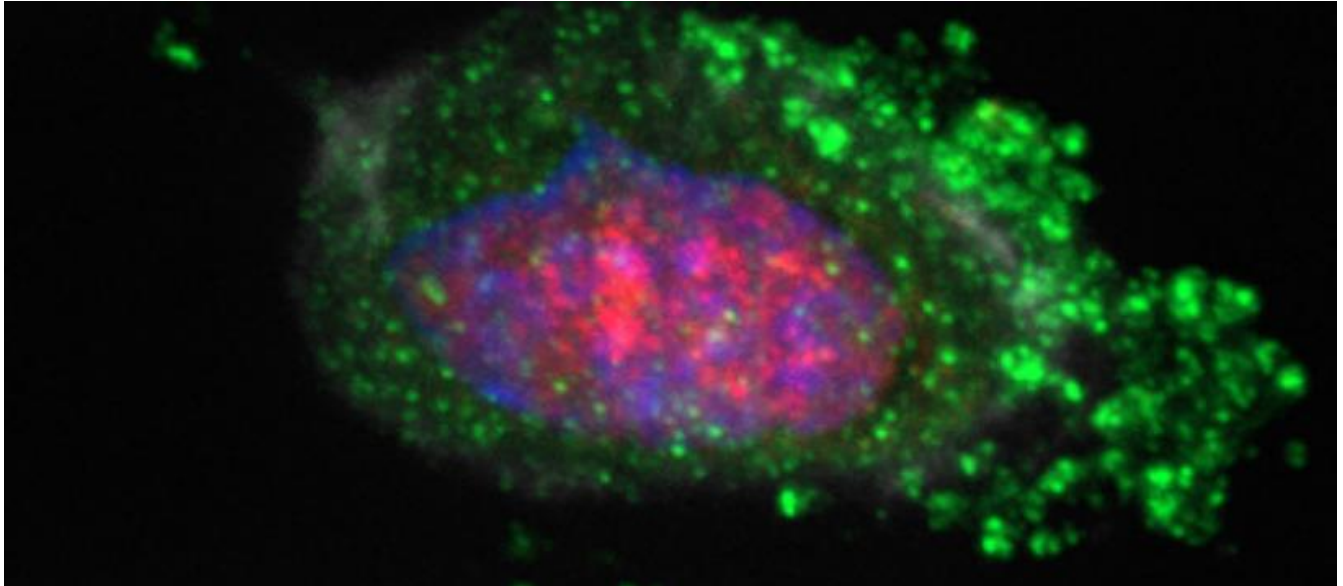


13 DECEMBRE 2019

Communiqué de presse



Découverte d'un marqueur de susceptibilité au cancer gastrique

Cellules épithéliales
gastriques infectées par *H.*
pylori. Les noyaux
apparaissent en bleu
(coloration Hoechst), USF1
en vert et p53 en rouge. ©
Lionel Costa

Troisième cause de décès par cancer, le cancer gastrique fait régulièrement l'objet d'un mauvais pronostic car il est souvent diagnostiqué à un stade avancé et donc difficile à soigner. Obtenir un biomarqueur capable de dépister précocement ce cancer est essentiel pour réduire le nombre de décès. Dans cette optique, les chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Université de Rennes 1, en collaboration avec l'IMSS à Mexico et l'Université de Florence en Italie, ont analysé les mécanismes impliqués dans le développement du cancer gastrique au cours de l'infection par la bactérie pathogène *Helicobacter pylori*. Les chercheurs ont identifié ainsi un potentiel marqueur de susceptibilité. Les résultats ont été publiés dans la revue [Gut](#) le 10 décembre 2019.

Helicobacter pylori est une bactérie pathogène qui colonise l'estomac de près de la moitié de la population mondiale. L'infection à *H. pylori* est acquise pendant l'enfance et perdure pendant des décennies. Elle restera asymptomatique chez la plupart des individus, mais dans certains cas, l'infection évoluera vers un cancer gastrique. On considère aujourd'hui qu'*H. pylori* est responsable d'environ 90 % des cancers gastriques dans le monde, se traduisant par un nombre de décès estimé à environ 800 000 par an.

La séquence d'événements déclenchée par l'infection bactérienne qui entrainera *in fine* un cancer gastrique commence à être décryptée avec, au cœur du mécanisme, l'instabilité de l'ADN des cellules infectées. En effet, de précédentes études ont démontré que *H. pylori* provoque des cassures de l'ADN et perturbe son système de réparation de l'ADN en favorisant l'accumulation de mutations pouvant cibler p53, une protéine appelée « gardienne du génome ».

La protéine p53 est essentielle au bon fonctionnement de la cellule, car elle permet - en cas de dommages importants dans le génome - de stopper temporairement le cycle cellulaire, temps nécessaire pour réparer l'ADN. L'inactivation de p53 favorise donc l'instabilité du génome, et la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. Il est important de comprendre la transformation cellulaire induite par *H. pylori* qui favorise le développement d'un cancer, afin de définir un marqueur de susceptibilité. Celui-ci permettrait une prise en charge précoce des patients, prévenant ainsi le développement d'un cancer gastrique.

Des analyses *in vitro*, *in vivo* et cliniques

Les études précédentes du groupe de Marie-Dominique Galibert, chercheuse à l'Institut de génétique et développement de Rennes (Université de Rennes 1 / CNRS) avaient mis en évidence qu'en réponse aux dommages de l'ADN, p53 était stabilisée grâce à son interaction avec le facteur de transcription USF1, permettant ainsi à p53 d'agir sur la réparation de l'ADN. Or, les résultats *in vitro* obtenus dans le cadre de cette publication, sur des lignées cellulaires, montrent que *H. pylori* non seulement réduit les niveaux nucléaires de ce facteur USF1 mais aussi le délocalise, entraînant son accumulation à la périphérie des cellules, et empêchant ainsi la formation des complexes USF1/p53 au niveau du noyau cellulaire. Déstabilisée, la protéine p53 perd de sa capacité à agir, avec pour résultats, les accumulations de changements oncogéniques dans les cellules infectées, favorisant ainsi leur transformation en cellules cancéreuses. Ainsi, cette disparition d'USF1 dans le noyau est clé dans l'inhibition de l'activité de p53, ce qui favorise la carcinogénèse gastrique.

Ces résultats ont été confirmés par les études *in vivo*. Dans un modèle de souris déficient pour ce facteur USF1, les chercheurs ont montré que les lésions inflammatoires gastriques induites par l'infection par *H. pylori* étaient plus sévères. Ces résultats sont confortés également sur un plan clinique. En effet, de faibles niveaux d'USF1, associés à de faibles niveaux de p53, indiquent un plus mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer gastrique.

Ces données ouvrent une voie de réflexion pour améliorer la prise en charge des patients. En effet, les variations du niveau d'USF1 dans le tissu tumoral gastrique pourraient être un indicateur d'un mauvais pronostic dans le cas du cancer gastrique, permettant ainsi d'identifier des sous-groupes de patients ayant des risques plus élevés ou des formes de cancers plus sévères.

Eliette Touati, co-dernière auteure de l'article et chercheuse au sein de l'unité Pathogénèse de Helicobacter (Institut Pasteur/CNRS), conclut : « *Nous avons démontré pour la première fois que la perte du facteur de transcription USF1 accélère la carcinogénèse induite par Helicobacter pylori. Ce qui fait d'USF1, un potentiel biomarqueur de susceptibilité au cancer gastrique et une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement de ce cancer.* »

Ces travaux ont été financés par les organismes de recherche cités précédemment, ainsi que par Odyssey Reinsurance Company, la Ligue nationale contre le cancer (LNCC), l'UMS Biosit et Fondo de Investigacion en Salud (IMSS).

Pour plus d'informations sur *Helicobacter pylori*, consulter la fiche maladie :
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancers-ulceres-gastriques>

source

USF1 defect drives p53 degradation during *Helicobacter pylori* infection and accelerates gastric carcinogenesis, [Gut](#), 10 décembre 2019

Lionel Costa (a,b,c), Sébastien Corre (d), Valérie Michel (a), Krysten Le Luel (a,c), Julien Fernandes (a,e), Jason Ziveri (a,f), Gregory Jouvion (g), Anne Danckaert (e), Nicolas Mouchet (h), David Da Silva Barreira (a,i), Javier Torres (j), Margarita Camorlinga (j), Mario Milco D'Elios (k), Laurence Fiette (l), Hilde De Reuse (a), Marie-Dominique Galibert (d, m, *), Eliette Touati (a, *)

(a) Institut Pasteur, Department of Microbiology, Unit of Helicobacter Pathogenesis, CNRS ERL6002

(b) Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104

(c) Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité

(d) Université de Rennes 1, CNRS, (IGDR) Institut de Génétique et Développement Rennes-UMR6290

(e) Institut Pasteur, UtechS PBI-C2RT

(f) Institut fédératif de Recherche Necker-Enfants Malades, Pathogenesis of Systemic Infection

(g) Institut Pasteur, Unit of Experimental Neuropathology

(h) Université de Rennes 1, Institut de Génétique et Développement de Rennes

(i) Université de Bourgogne, AgroSup, Laboratoire PAM UMR A 02.102

(j) Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias

(k) University of Florence, Experimental and Clinical I Medicine

(l) Institut Mutualiste Montsouris

(m) Université de Rennes 1, CHU, Department of Molecular Genetics and Genomics

* Co-dernières auteurs

contact

Service de presse de l'Institut Pasteur

MYRIAM REBEYROTTE 01 45 68 81 01

AURELIE PERTHUISON 01 45 68 89 28

presse@pasteur.fr

Communication scientifique de l'Université de Rennes 1

JULIEN LE BONHEUR 02 23 23 53 38

julien.le-bonheur@univ-rennes1.fr