

## 8

# MODIFICATION DE SHARPIN : UN PACTE AVEC LE DIABLE ?

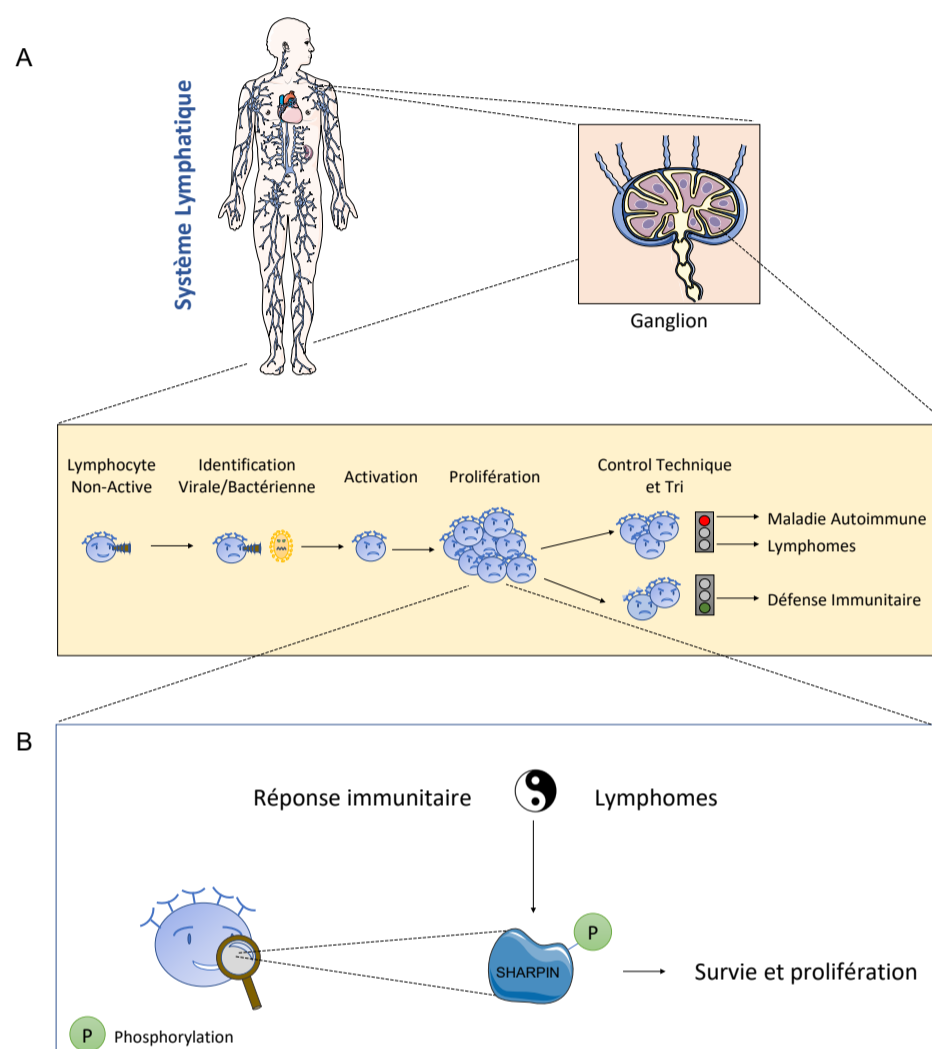
La Dr An Thys, postdoctorante Belge dans le laboratoire SOAP au sein du CRCINA, parle de ses découvertes en recherche fondamentale sur SHARPIN, une protéine importante dans l'activation des globules et des lymphomes.

## Pourquoi cibler SHARPIN pourrait-il être un pacte avec le diable ?

Nous avons découvert que la modification chimique d'une protéine appelée SHARPIN diminue l'activation des globules blancs et pourrait interférer avec le développement de certains lymphomes. Ainsi, le ciblage de cette modification permettrait de contrer le développement de la maladie et conduirait à des thérapies plus efficaces par rapport à la chimiothérapie actuelle. Toutefois, s'attaquer à SHARPIN a un prix : chez les individus sains, les globules blancs assurent principalement la défense immunitaire de l'organisme contre des agents extérieurs (comme des virus ou des bactéries). En réduisant l'activité de notre système immunitaire, l'inactivation de SHARPIN expose l'organisme aux infections. Un juste équilibre entre les bénéfiques et les risques doit être trouvé.

## Que sont les lymphomes ?

Un lymphome est un cancer du système lymphatique qui se développe quand une erreur survient au niveau de la maturation des globules blancs, également connus sous le nom de lymphocytes. Le système lymphatique se compose d'un réseau de vaisseaux lymphatiques qui naît dans les différents tissus du corps avec des nœuds lymphatiques appelés ganglions. C'est dans ces ganglions que mûrissent les lymphocytes avant d'être libérés dans la circulation sanguine. Ainsi, la reconnaissance d'agents pathogènes (dit non-soi) entraîne dans les lymphocytes, une cascade de réactions chimiques nécessaire à la mise en place de la réaction immunitaire. Dans des conditions pathologiques, les lymphocytes peuvent se tromper de cible et se retourner contre des éléments de l'organisme (soi) pour conduire à des maladies auto-immunes, ou se développer de manière aberrante en lymphomes. Le stade au cours duquel se produit l'erreur dans la fabrication des lymphocytes dicte la nature des lymphomes développés.



A, Représentation schématique du système lymphatique humain, d'un ganglion et du processus de maturation et d'activation des lymphocytes.

B, La phosphorylation de SHARPIN contrôle la survie et la prolifération des lymphocytes. Son ciblage dans certains lymphomes pourrait s'avérer pertinent dans l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

## Quelles sont les grandes étapes de vos travaux sur SHARPIN ?

Grâce au soutien de la Fondation ARC, notre équipe a découvert en 2014 que SHARPIN participe à l'activation des lymphocytes et à la survie des lymphomes B diffus à grandes cellules. Lors de mon arrivée au laboratoire, j'ai cherché à définir si SHARPIN pouvait être modifiée à l'échelle de la molécule elle-même. C'est ainsi que j'ai découvert que dans les lymphocytes sains et les cellules tumorales issues de patients, SHARPIN reçoit l'ajout d'un groupement phosphore, un processus appelé phosphorylation. Cet « étiquetage » est crucial pour réguler l'activité biologique des protéines. En utilisant la technique des ciseaux génétiques CRISPR/Cas9, j'ai alors créé des modèles cellulaires dans lesquels SHARPIN ne peut être phosphorylée. Ceci a permis de montrer que cette marque contrôle des gènes spécifiques à la survie cellulaire.

## Que nous apprennent les lymphocytes sur les lymphomes ?

Les lésions génétiques retrouvées dans certains lymphomes sont causées par le piratage des voies d'activation normales des lymphocytes, afin d'assurer leur survie et leur expansion. Dans mon laboratoire, nous étudions le sous-type « activé » de lymphome B diffus à grandes cellules, qui ressemble à des lymphocytes activés. Comprendre comment les lymphocytes s'activent nous apprend à mieux comprendre comment les cancers se développent et permet d'offrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

## Que reste-t-il à faire ?

Cette étude constitue une étape de plus dans notre compréhension du système immunitaire. Bien sûr, de nombreuses questions subsistent. Par exemple, le ciblage de cette phosphorylation peut-il s'appliquer à l'échelle du patient ?