

A87

Le rôle de la structure homodimérique de la galectine 7 dans le cancer

Maria Vladoiu, Yves St. Pierre.

INRS-IAF

Les galectines sont des protéines multifonctionnelles appartenant à la famille des lectines. Elles sont surtout reconnues par leur capacité à lier des groupements glycosylés sur les récepteurs exprimés à la surface des cellules, induisant ainsi l'activation de signaux intracellulaires. On les retrouve aussi à l'intérieur de la cellule, notamment dans le cytosol, les mitochondries et le noyau, où elles accomplissent diverses fonctions, comme l'épissage des ARNm et la régulation de la mort cellulaire.

La famille des galectines comprend une quinzaine de membres, classés normalement selon leurs caractéristiques structurales. Tous les membres de cette famille doivent répondre à deux critères : une affinité de liaison pour les β -galactosides et une similarité de séquence dans le domaine de reconnaissance des glucides (CRD, *carbohydrate recognition domain*). Une autre particularité des galectines est leur capacité à former des dimères. La galectine-7, par exemple, est un homodimère qui peut dimériser de façon non-covalente. Cette galectine joue un rôle important dans plusieurs types de cancers, notamment dans les cancers hématologiques et le cancer du sein où elle a été associée au développement de métastases. Il est donc d'un grand intérêt d'examiner l'implication de sa structure à l'égard de ses rôles physiologiques dans le cancer.

L'objectif général de notre projet vise à explorer la perturbation de la fonction de la galectine-7 via l'utilisation d'inhibiteurs peptidiques. Pour ce faire, nous utiliserons deux stratégies: la génération des peptides issus de la chimie combinatoire et le design rationnel des peptides à l'interphase de son site de dimérisation. Les propriétés fonctionnelles des peptides seront étudiées dans des modèles cellulaires, notamment des modèles de cancers ovariens et du cancer du sein. Une attention particulière sera portée aux interactions avec les protéines de la famille Bcl-2 et à aux fonctions extracellulaires, en particulier l'apoptose des lymphocytes T. Dans cette communication, nous présenterons nos résultats préliminaires obtenus avec deux des peptides ciblant la forme dimérique de la galectine-7. À long terme, ce type d'approches permettra d'envisager le développement d'une nouvelle classe d'inhibiteurs des galectines qui pourront éventuellement être utilisés pour le traitement de diverses formes de cancer.