



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 3 décembre 2013

sous embargo jusqu'au 5 décembre, 20h, heure locale

LES CELLULES MALIGNES EMPRUNTENT UNE AUTRE VOIE POUR DUPLIQUER LEUR GÉNOME

Des chercheurs de l'UNIGE
découvrent comment
les cellules tumorales
résolvent les problèmes liés
à la réplication de leur ADN
instable

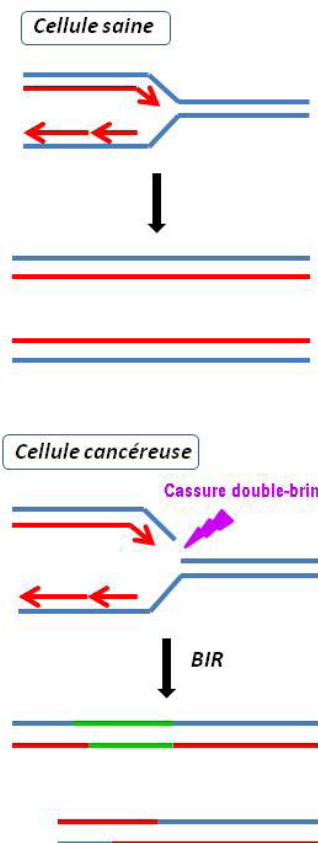
Le génome doit être répliqué en deux exemplaires lors de la division cellulaire. Ce processus s'effectue au niveau des « fourches de réplication », des structures équipées d'enzymes et se déplaçant le long des brins d'ADN séparés. Dans les cellules tumorales, les fourches de réplication sont souvent endommagées, ce qui provoque des cassures des deux brins d'ADN. Une étude internationale pilotée par Thanos Halazonetis, professeur à la Faculté des sciences de l'UNIGE, a révélé comment les cellules cancéreuses réparent les fourches de réplication endommagées, afin de pouvoir compléter leur division. Si la voie empruntée, appelée « break-induced replication » (BIR), est commune dans les cellules cancéreuses, elle est en revanche rare dans les cellules saines. L'étude, décrite dans la revue *Science*, révèle ainsi une différence notoire entre ces deux types de cellules, que les auteurs vont tenter d'exploiter à des fins thérapeutiques.

Pour qu'une de nos cellules puisse donner naissance à deux cellules-filles, elle doit d'abord répliquer son ADN, soit quelque 6,4 milliards de paires de nucléotides. Le double brin d'ADN s'ouvre, comme une fermeture éclair, faisant apparaître une 'fourche de réplication' sur laquelle s'affaire un groupe d'enzymes. Présentes à différents endroits de l'ADN, les fourches se déplacent au fur et à mesure de la progression de la réplication.

La prolifération cellulaire est notamment contrôlée par des gènes spécifiques, les proto-oncogènes. Leur surexpression ou mutation en oncogènes déclenche une prolifération désordonnée et favorise la survenue de cancers. « Dans les cellules tumorales, des oncogènes induisent un effondrement, voire une rupture, des fourches de réplication. Ceci provoque le détachement des complexes enzymatiques de réplication et une cassure des deux brins d'ADN », détaille Thanos Halazonetis, professeur au Département de biologie moléculaire de l'UNIGE.

Un mécanisme identique chez la levure et les cellules malignes

Le groupe du généticien a déterminé comment les fourches endommagées sont réparées afin que la réplication puisse reprendre, en collaboration avec les universités d'Helsinki (Finlande), de Duisburg-Essen (Allemagne), de Brandeis (USA) et le Karolinska Institute (Suède). Les chercheurs ont analysé 690 gènes impliqués dans le métabolisme de l'ADN. « Nous avons constitué une bibliothèque de molécules, appelées siARN, capables de cibler ces gènes individuellement en les empêchant d'être exprimés », rapporte Lorenzo Costantino, post-doctorant au sein de l'équipe et premier auteur de l'article.



Fourches de réplication

L'ADN parental (bleu) s'ouvre pour permettre la copie de deux nouveaux brins (rouge).
Le processus de réparation BIR aboutit à la duplication aberrante de fragments d'ADN (vert).

Ces hameçons génétiques ont permis aux chercheurs d'isoler plusieurs gènes essentiels à la réparation des fourches endommagées, dont POLD3 et POLD4. Les deux gènes codent pour des protéines impliquées dans la réplication et la remise en état de notre génome. « Grâce à ces premiers éléments, nous avons ensuite pu identifier un processus de réparation distinct, appelé 'break-induced replication' (BIR), que l'on connaissait chez la levure, mais pas chez l'humain », note Sotirios Sotiriou, doctorant du groupe et co-premier auteur.

La duplication aberrante de l'ADN tumoral

Les biologistes ont également démontré que le processus de réparation BIR, rarement employé dans les cellules saines, est très commun dans les cellules tumorales humaines. De plus, l'emprunt de cette voie de réparation intracellulaire permet d'expliquer comment surviennent les duplications aberrantes de portions de génome observées dans les cancers. L'instabilité du génome est en effet essentielle au développement tumoral, car elle permet l'accumulation des mutations qui lui sont prérequis. « Ce sont des protéines différentes, telles que POLD3 et POLD4, qui sont recrutées dans le cadre de BIR. Notre prochain but consiste à identifier tous les autres acteurs biochimiques de cette voie intracellulaire, afin de déterminer lesquels pourraient constituer une cible thérapeutique », explique Thanos Halazonetis.

contact

Thanos Halazonetis

022 379 61 12

thanos.halazonetis@unige.ch

Morgane Macheret

022 379 34 96

Morgane.Macheret@unige.ch

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. 022 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch