



Marie Dutreix  
 Chef d'équipe  
 marie.dutreix@curie.fr  
 Tél : +33 1 69 71 69 86

**L'équipe développe de nouvelles thérapies anticancéreuses associant radio-et/ou chimio- thérapie pour combattre la résistance des tumeurs aux traitements conventionnels tout en limitant leurs effets adverses.**

**De nouvelles molécules appelées DBait inhibant plusieurs des voies principales de la réparation des lésions de l'ADN ont été développées dans notre laboratoire.**

Nos travaux ont permis :

- **D'analyser le mécanisme d'action** des DBait (petites molécules leurres d'ADN double brin qui miment les cassures d'ADN).
- **De développer des dérivés de DBait comportant un résidu cholestérol (AsiDNA)** qui facilite la pénétration du médicament dans les cellules sans l'aide d'agent de transfection et d'étudier le ciblage spécifique d'AsiDNA pour les cellules tumorales.
- **De démontrer le potentiel**

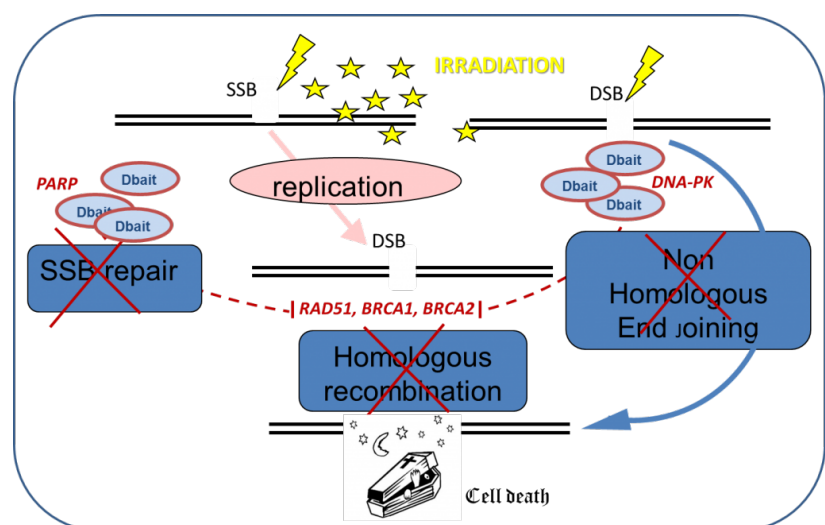


Figure 1 : inhibition de la réparation par les DBait

**clinique des molécules AsiDNA dans un essai clinique de phase 1** (en association avec la radiothérapie dans le traitement des mélanomes en transit).

- **De développer des protocoles** d'utilisation d'AsiDNA en association, d'une part avec d'autres agents de chimiothérapie (5-FU, Carboplatine, Irinotecan, Doxorubicine) dans les tumeurs solides (cancer du côlon, hépatocarcinome, cancer du sein), d'autre part en association avec la radiothérapie et/ou des chimiothérapies cytotoxiques (Etoposide, Cyclophosphamide, Vincristine) dans les cancers hématologiques.
- **De tester des protocoles** d'utilisation d'AsiDNA en association avec les inhibiteurs de poly(ADP-ribose) polymérase et de prouver la validité du concept de létalité synthétique induite par des combinaisons de thérapies ciblées.

**En collaboration avec la société ONXEO ([www.onxeo.com](http://www.onxeo.com)), l'équipe prépare le prochain essai clinique de l'administration par voie systémique d'AsiDNA chez des patients présentant des tumeurs solides (démarrage 2018).**

### **Identification de marqueurs de sensibilité aux traitements antitumoraux dont les DBait**

La survie des cellules tumorales présentant une instabilité génétique spontanée dépend de la réparation de l'ADN. Nous avons confirmé que cette caractéristique intrinsèque des tumeurs et métastases est une condition préalable à la sensibilité aux AsiDNA et avons montré que la présence de micronoyaux dans les cellules tumorales d'une biopsie est un bon pronostic de la

réponse aux DBait. L'étude de la faisabilité et de la distribution de ce marqueur dans différents types de cancer est en cours.

### Nous développons de nouvelles modalités de radiothérapie

- **Les irradiations à ultra-haut débit de dose (FLASH)**

✘ En 2014, après de long travaux l'équipe de V. Favaudon à l'Institut Curie démontrait pour la première fois que l'irradiation FLASH **épargne les cellules normales du poumon de la fibrose induite par la radiothérapie tout en maintenant l'efficacité antitumorale**. Cette augmentation du différentiel de réponse entre tumeurs et tissus sains suggère que la méthode pourrait être utilisée soit pour réduire l'incidence de complications, soit pour augmenter l'efficacité antitumorale.

L'équipe concentre ses efforts sur l'étude des **mécanismes physiques, physico-chimiques et biologiques** sous-jacents à l'effet FLASH (dose optimale, débit de dose, oxygénation, compartiment physiologique, voies moléculaires et cellulaires...) et participe aux études visant à **porter la technique au stade des essais cliniques**.

- **Les plasmas froids**

Les plasmas froids sont constitués par un gaz ionisé obtenu à pression atmosphérique et température ambiante et sont utilisés pour des applications biomédicales telles que la cicatrisation, la stérilisation, la décontamination. Ils sont composés d'un mélange comprenant des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (RONS), des radicaux libres, un champ électrique, des photons, des atomes et molécules excités. Une partie de l'équipe, en collaboration étroite avec les physiciens spécialistes des plasmas du laboratoire **LPGP à Orsay** (qui développe et fournit le générateur de plasma utilisant de l'hélium) exploitent les propriétés des plasmas froids dans le but de traiter et **éliminer les cellules tumorales**.

\*\*\*\*

Nos projets de recherche fondamentale visent à établir des traitements anti-cancéreux innovants et améliorer la compréhension des mécanismes qui sous-tendent leurs effets. Ils débouchent sur des programmes de recherche translationnelle basés sur des modèles animaux en vue d'établir des protocoles adéquats pour de futures études cliniques chez l'homme.

Ces projets sont intégrés dans le projet **AMI NanoTheRad**, réseau local organisé par l'université Paris-Saclay (<https://www.universite-paris-saclay.fr/fr/recherche/projet/nanotherad#presentation-3553>) et le réseau Européen **ITN-Radiate** ([www.radiate.eu](http://www.radiate.eu)).

## Publications clés

Année de publication : 2019

---

Charles Fouillade, Sandra Curras-Alonso, Lorena Giuranno, Eddy Quelennec, Sophie Heinrich, Sarah Bonnet-Boissinot, Arnaud Beddok, Sophie Leboucher, Hamza Umut Karakurt, Mylène Bohec, Sylvain Baulande, Marc Vooijs, Pierre Verrelle, Marie Dutreix, Arturo Londoño-Vallejo, Vincent Favaudon (2019 Dec 5)

**FLASH Irradiation Spares Lung Progenitor Cells and Limits the Incidence of Radio-induced Senescence.**

*Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research :*

DOI : [10.1158/1078-0432.CCR-19-1440](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1440)

Wael Jdey, Maria Kozlak, Sergey Alekseev, Sylvain Thierry, Pauline Lascaux, Pierre-Marie Girard, Françoise Bono, Marie Dutreix (2019 Jul 31)

**AsiDNA Treatment Induces Cumulative Antitumor Efficacy with a Low Probability of Acquired Resistance.**

*Neoplasia (New York, N.Y.) :* 863-871 : DOI : [S1476-5586\(19\)30213-1](https://doi.org/10.15660/1930213-1)

Année de publication : 2018

---

Annalisa Patriarca, Charles Fouillade, Michel Auger, Frédéric Martin, Frédéric Pouzoulet, Catherine Nauraye, Sophie Heinrich, Vincent Favaudon, Samuel Meyroneinc, Rémi Dendale, Alejandro Mazal, Philip Poortmans, Pierre Verrelle, Ludovic De Marzi (2018 Nov 1)

**Experimental set-up for FLASH proton irradiation of small animals using a clinical system**

*International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics :* 102 : 619-626 : DOI :

[10.1016/j.ijrobp.2018.06.403](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.06.403)

Année de publication : 2017

---

Biau J., Chautard E., De Koning L., Court F., Pereira B., Verrelle P., Dutreix M. (2017 Jul 1)

**Predictive biomarkers of resistance to hypofractionated radiotherapy in high grade glioma**

*RADIATION ONCOLOGY :* 12 : 123 : DOI : [10.1186/s13014-017-0858-0](https://doi.org/10.1186/s13014-017-0858-0)

Année de publication : 2016

---

Wael Jdey, Sylvain Thierry, Christophe Russo, Flavien Devun, Muthana Al Abo, Patricia Noguez-Hellin, Jian-Sheng Sun, Emmanuel Barillot, Andrei Zinovyev, Inna Kuperstein, Yves Pommier, Marie Dutreix (2016 Aug 26)



## Réparation, Radiations et Thérapies innovantes anticancer UMR3347 / U1021 - Signalisation, Radiobiologie et Cancer

### **Drug Driven Synthetic Lethality: bypassing tumor cell genetics with a combination of Dbait and PARP inhibitors.**

*Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research :*

[DOI : clincanres.1193.2016](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR.151932)

C Le Tourneau, B Dreno, Y Kirova, J J Grob, T Jouary, C Dutriaux, L Thomas, C Lebbé, L Mortier, P Saiag, M F Avril, E Maubec, P Joly, P Bey, J M Cosset, J S Sun, B Asselain, F Devun, M E Marty, M Dutreix (2016 May 4)

### **First-in-human phase I study of the DNA-repair inhibitor DT01 in combination with radiotherapy in patients with skin metastases from melanoma.**

*British journal of cancer* : 1199-205 : [DOI : 10.1038/bjc.2016.120](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.120)