



Mounira Amor-Guélet
Chef d'équipe
mounira.amor@curie.fr
Tél : +33 (0)1 69 86 30 53

Nous nous intéressons aux relations entre l'instabilité génétique et la cancérogenèse à travers le modèle du syndrome de Bloom (BS) qui présente une des meilleures corrélations connues entre instabilité chromosomique et risqué élevé de cancers à un âge précoce.

Cela suggère qu'un évènement initial précoce prenant place dans les cellules BS conduit à l'instabilité génétique, ce qui pourrait expliquer la diversité des cancers développés par les patients BS. De tels évènements précoces pourraient également être impliqués dans l'initiation de la cancérogenèse dans la population générale et pourraient être communs à plusieurs types de cancers. BS résulte de la mutation du gène *BLM*, qui code pour la protéine BLM, une 3'-5' ADN hélicase de type RecQ. Les fonctions spécifiques de BLM ne sont pas clairement identifiées, mais il est communément admis que BLM serait impliquée dans le redémarrage de fourches de réplication bloquées. En absence de BLM, les cellules présentent un taux élevé d'échanges entre chromatides soeurs (SCEs) (Fig. 1), une augmentation de la fréquence des fourches de réplication bloquées, des anomalies mitotiques et un niveau élevé de stress oxydant.

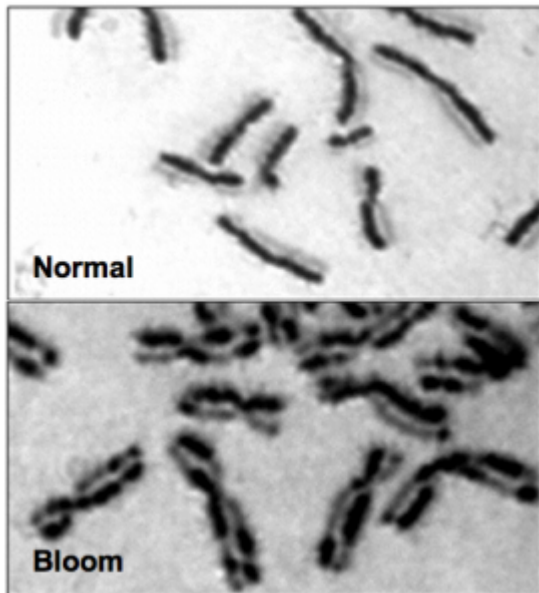


Figure 1: Augmentation du taux de SCEs dans les cellules BS. Les chromatids soeurs sont différenciellement marquées, de sorte que les régions d'échanges peuvent être visualisées par l'alternance de colorations claire et sombre. Très peu d'échanges sont détectés dans les chromosomes des cellules contrôles (panneau du haut) alors que quasi tous les chromosomes des cellules BS en présentent (panneau du bas).

Les cellules BS présentent également un ralentissement de la vitesse de progression des fourches de réplication associé à une activation de la voie ATM-Chk2- γ H2AX. L'activation de cette voie est détectée dans des lésions pré-cancéreuses et considérée comme faisant partie d'une "barrière anti-cancer". Les cellules BS pourraient donc être dans un état pré-cancéreux. Notre hypothèse est que la déficience en BLM entraîne une réponse cellulaire de type "SOS" qui facilite la progression tumorale à travers la barrière anti-cancer et qui pourrait être impliquée dans la cancérogenèse dans la population générale. Nous avons montré que la déficience en BLM entraîne une chute drastique de l'expression de la cytidine désaminase (CDA), ce qui conduit à un déséquilibre du pool de nucléotides connu pour favoriser l'instabilité génétique et la transformation tumorale. CDA est une enzyme de la voie de sauvetage des pyrimidines qui catalyse la désamination de la cytidine et de la désoxycytidine respectivement en uridine et désoxyuridine. Le déséquilibre du pool de pyrimidines dans les cellules BS est responsable du ralentissement de la vitesse de progression des fourches de réplication, mais pas de l'accumulation de fourches bloquées, et contribue à l'augmentation de la fréquence de SCEs. De plus, la chute d'expression de CDA dans des cellules contrôles exprimant BLM entraîne également ces anomalies, reflétant donc une instabilité génétique connue pour favoriser la transformation tumorale. Très récemment, nous avons montré que la déficience en CDA est également à l'origine d'anomalies mitotiques dans les cellules BS et des cellules contrôles.



Instabilité génétique et Cancérogenèse

UMR3348 - Intégrité du génome, ARN et cancer

Nos principaux projets ont pour objectifs de déterminer (a) les mécanismes permettant aux cellules déficientes en BLM et/ou CDA de tolérer un stress de réplication constitutif et la présence de dommages de l'ADN, (b) les conséquences de la déficience en CDA sur les voies de réponses aux dommages de l'ADN (c) le lien potentiel entre la déficience en CDA et la cancérogenèse dans la population générale.