

Aura Carreira

Chef d'équipe

aura.carreira@curie.fr

Tél : +33 (0)1 69 86 30 82

Nous concentrons nos recherches sur la réparation de l'ADN et son lien à la tumorigenèse.

En particulier, nous étudions une protéine, BRCA2, qui est nécessaire au mécanisme de réparation de l'ADN appelé recombinaison homologue. Des mutations dans le gène BRCA2 sont à l'origine d'une prédisposition génétique au développement de cancers du sein et de l'ovaire.

Recombinaison Homologue

Chez l'Homme, la protéine clé de la réparation des CDBs par la voie RH est RAD51. Cette protéine va rechercher la séquence homologue intacte et catalyser l'échange de brin qui va permettre la réparation de la CDB. BRCA2 interagit avec RAD51 et contrôle sa fonction en permettant sa localisation au site de la CDB (Figure 1). De ce fait, une déficience en protéine BRCA2 fonctionnelle est à l'origine d'une instabilité génomique caractéristique de la transformation tumorale.

Figure 1. Notre modèle du rôle de BRCA2 dans la recombinaison homologue On utilise un ensemble de techniques comme la biochimie, la biologie cellulaire et plus récemment la protéomique et la génomique pour comprendre la fonction de BRCA2 dans la RH mais aussi dans d'autres processus. Notre stratégie consiste à chercher de nouveaux partenaires de BRCA2 et d'étudier le phénotype de cellules qui portent des mutations trouvées chez des patients atteints de cancer du sein, ceci afin de déchiffrer les mécanismes qui contribuent à l'oncogenèse dans le contexte du cancer de sein, associé à une déficience de BRCA2 ou de la recombinaison homologue. Les objectifs principaux de notre laboratoire incluent :

1) de identifier des nouvelles fonctions de BRCA2. Le gène BRCA2 code pour la protéine BRCA2 de 3418 acides aminés. On connaît des partenaires de BRCA2 comme RAD51 ou la protéine PALB2. Par contre, il y a des régions de cette protéine, a priori non structurée, pour lesquelles la fonction reste inconnue. Nous avons utilisé une approche « protéomique » pour identifier de nouveaux partenaires protéiques liant BRCA2 en réponse aux dommages de l'ADN dans sa partie non structurée, soit la région N-terminale. Cette stratégie pourrait révéler des nouvelles fonctions liées à la RH comme la régulation du cycle cellulaire ou la remodelisation de

la chromatine.

De manière importante, ces interactions peuvent être utilisées comme cible pour développer de nouvelles stratégies anti tumorales, qu'on pense aussi exploiter.

Nous avons découvert récemment un nouveau domaine de liaison à l'ADN dans la région N-terminale de BRCA2 qui stimule l'activité RH de RAD51 in vitro (Figure 2). Cette étude ouvre des questions comme la pertinence de deux sites de liaison à l'ADN dans BRCA2 dans la cellule.

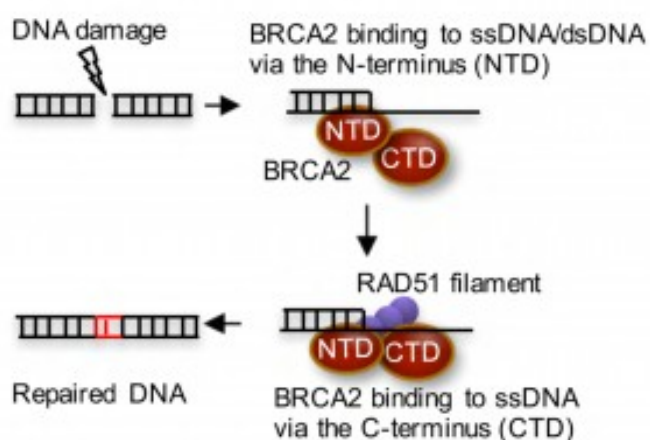


Figure 2. Modèle du rôle du 2ème site de liaison à l'ADN de BRCA2 (NTD).

2) la caractérisation fonctionnelle des variants faux-sens de BRCA2 identifiés chez les patients atteints du cancer de sein. En utilisant une approche interdisciplinaire et systématique notre objectif est d'évaluer de façon fiable l'impact des variants de signification inconnue (VSI) de BRCA2 dans sa fonction, et déterminer avec exactitude leur pertinence clinique pour le bénéfice des patients. Par exemple, dans un projet collaboratif, nous avons identifié des variants hypomorphiques de BRCA2 qui confèrent un risque modéré au cancer du sein. De plus, l'information phénotypique provenant des variants, pourra révéler de nouveaux domaines fonctionnels dans la protéine BRCA2 (objectif 1).

3) de révéler le lien entre haplo-insuffisance de BRCA2 et la prédisposition au cancer.

Les altérations constitutionnelles monoalléliques du gène BRCA2 sont associées à une augmentation du risque de cancer du sein. Cependant, le lien entre altérations de BRCA2 et tumorigénèse est encore mal établi. Nous sommes en train de répondre à cette question en utilisant la génomique fonctionnelle.

Nous espérons ainsi contribuer à l'identification d'une ou des signatures moléculaires qui orientent la cellule vers la transformation tumorale en cas d'inactivation de BRCA2.

De plus, en tant que membre du [PanCanRisk consortium](#), nous utilisons les mêmes techniques pour découvrir des variants de prédisposition au cancer dans d'autres gènes et régions régulatrices hors BRCA2.

Publications clés

Année de publication : 2020

(2020 Aug 26)

Monitoring Homologous Recombination Activity in Human Cells

Methods Mol Biol : DOI : [10.1007/978-1-0716-0644-5_9](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0644-5_9)

Åsa Ehlén, Charlotte Martin, Simona Miron, Manon Julien, François-Xavier Theillet, Virginie Ropars, Gaetana Sessa, Romane Beaupere, Virginie Boucherit, Patricia Duchambon, Ahmed El Marjou, Sophie Zinn-Justin, Aura Carreira (2020 Apr 14)

Proper chromosome alignment depends on BRCA2 phosphorylation by PLK1.

Nature communications : 1819 : DOI : [10.1038/s41467-020-15689-9](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15689-9)

Année de publication : 2018

Catharina von Nicolai, Åsa Ehlén, Juan S Martinez, Aura Carreira (2018 Apr 1)

Dissecting the Recombination Mediator Activity of BRCA2 Using Biochemical Methods.

Methods in enzymology : 479-511 : DOI : [S0076-6879\(17\)30356-7](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(17)30356-7)

Année de publication : 2016

Catharina von Nicolai, Åsa Ehlén, Charlotte Martin, Xiaodong Zhang, Aura Carreira (2016 Sep 15)

A second DNA binding site in human BRCA2 promotes homologous recombination.

Nature communications : 12813 : DOI : [10.1038/ncomms12813](https://doi.org/10.1038/ncomms12813)

Juan S Martinez, Catharina von Nicolai, Taeho Kim, Åsa Ehlén, Alexander V Mazin, Stephen C Kowalczykowski, Aura Carreira (2016 Mar 29)

BRCA2 regulates DMC1-mediated recombination through the BRC repeats.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America : 3515-20 : DOI : [10.1073/pnas.1601691113](https://doi.org/10.1073/pnas.1601691113)

Année de publication : 2015

Juan S Martinez, Céline Baldeyron, Aura Carreira (2015 Nov 13)

Molding BRCA2 function through its interacting partners.



Instabilité du Génome et Prédisposition au Cancer UMR3348 - Intégrité du génome, ARN et cancer

Cell cycle (Georgetown, Tex.) : 3389-95 : [DOI : 10.1080/15384101.2015.1093702](https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1093702)