



Sarah Lambert

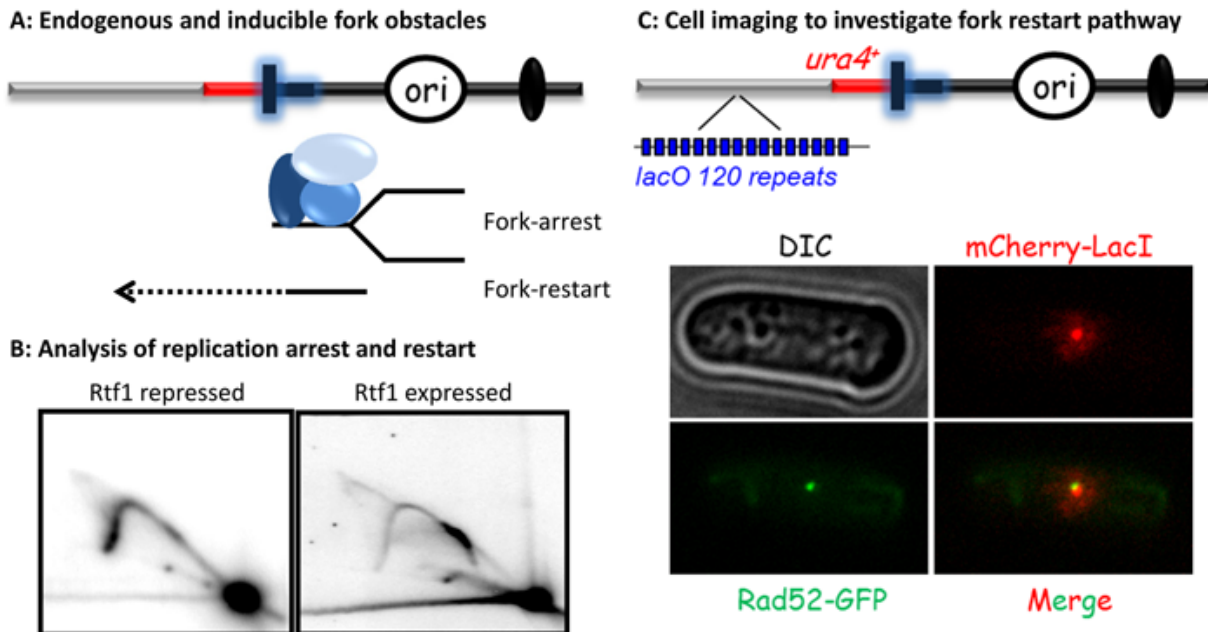
Chef d'équipe

sarah.lambert@curie.fr

Tél : +33 (0)1 69 86 71 91

**La transmission du patrimoine génétique nécessite une duplication fidèle des chromosomes et leurs ségrégations égales à la descendance. La perturbation de la dynamique de réplication, connue sous le nom de stress de réplication, a émergée comme une source majeure d'instabilité génétique dès les stades précoces du développement tumoral.**

Les causes du stress de réplication sont nombreuses et variées mais leur conséquence ultime peut altérer la progression des fourches de réplication et compromettre la ségrégation correcte des chromosomes en mitose. L'objectif principal de notre recherche est de déchiffrer les transactions moléculaires survenant sur les fourches bloquées et de comprendre comment ces mécanismes provoquent une instabilité génétique accrue. Notre équipe est intéressée par les mécanismes de la recombinaison homologue, une voie de réparation de l'ADN, conservée au cours de l'évolution et qui contribue à prévenir le développement tumoral chez l'homme. Les réponses à ces questions sont importantes dans le cadre de la recherche fondamentale en cancérologie afin de comprendre comment une instabilité génétique est générée en réponse à des stress de réplication et contribue au développement tumoral et aux maladies du désordre génomique.



(A) une barrière naturelle de réplication est exploitée chez la levure *S. pombe* pour induire un stress de réplication sur un locus ciblé. La protéine Rtf1, dont l'expression est contrôlée, fixe une séquence spécifique (en bleu) pour induire un blocage de fourche. L'arrêt de la réplication et son redémarrage sont analysés par des techniques de biologie moléculaire (B) et cellulaire (C).

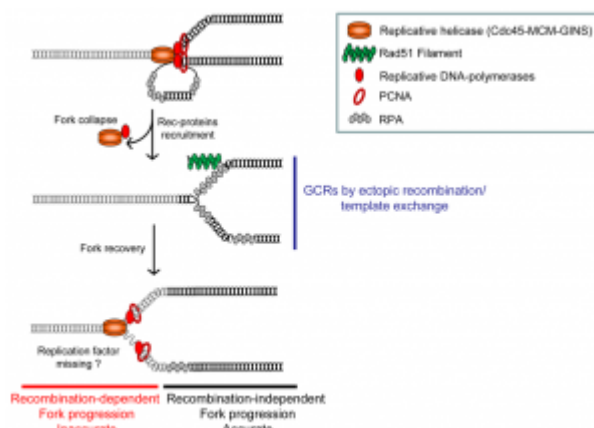


Figure 2: Modèle d'induction d'instabilité génétique par des stress de réplication.

Pour élucider les causes et les conséquences du stress de réplication, nous tirons parti de la puissance génétique de la levure *Schizosaccharomyces pombe*, qui nous permet de créer des stress de réplication endogènes à des loci ciblés (Fig 1). Notre équipe a identifié la recombinaison homologe comme un mécanisme efficace de réactivation de fourches de réplication, mais cela survient aux prix d'une instabilité génétique accrue, comme des réarrangements chromosomiques (translocations, duplications, délétions). Le redémarrage de la réplication par la recombinaison conduit à la progression d'une fourche de réplication infidèle, micro-homologie (Fig 2). Enfin, notre équipe a identifié que les mécanismes de surveillance du génome contrôlent les erreurs génétiques commises au cours de la réactivation des fourches par la



## Recombinaison de l'ADN, réplication et stabilité du génome

### **UMR3348 - Intégrité du génome, ARN et cancer**

recombinaison homologue. En combinant des essais génétiques, l'imagerie cellulaire et la biologie moléculaire, notre équipe se concentre sur la compréhension des fonctions répliquatives de la recombinaison, de la réactivation des fourches à leurs protections. Etant donné que les transactions moléculaires sur les fourches bloquées surviennent dans un contexte chromatinien, notre équipe cherche aussi à comprendre les liens existants entre les voies d'assemblage de la chromatine et la recombinaison homologue. Nous avons mis en évidence un nouveau rôle pour le facteur CAF-1 dans le contrôle de la fidélité du redémarrage de fourches par la recombinaison homologue.