

Arturo Londoño-Vallejo

Chef d'équipe

arturo.londono@curie.fr

Tél : +33 1 56 24 66 11

L'oncogenèse est un processus complexe dans lequel l'instabilité chromosomique joue un rôle important.

Nous avons montré que l'instabilité télomérique est responsable de l'accumulation d'aberrations chromosomiques au cours des premières phases de la transformation tumorale. Nous avons aussi montré que cette instabilité est accompagnée de changements dans le paysage épigénétique, responsables d'une dérégulation massive de l'expression du génome non-codant.

Nous avons déterminé que la dérégulation de certains microARNs est directement en cause dans l'apparition de cellules indifférenciées avec des propriétés de cellules souches et pouvoir tumorigène. Ces cellules sont métastables et répondent aux signaux en provenance d'un microenvironnement sénescence en subissant des trans-différentiations, un phénomène considéré important dans la cascade d'événements à l'origine des métastases. L'identification d'acteurs clés dans les circuits des signalisations impliqués permettra éventuellement de proposer des cibles thérapeutiques.

Notre laboratoire est aussi intéressé dans l'étude des bases moléculaires des mécanismes de maintenance des télomères en absence de télomérase. En effet, une proportion non négligeable des cellules cancéreuses utilise la recombinaison pour allonger les télomères. Ce phénomène (appelé ALT, pour Alternative lengthening of telomeres) peut être déclenché par l'inhibition de l'activité télomérase, permettant aux cellules cancéreuses d'échapper à un traitement anti-télomérase. Nous avons montré que la recombinaison inter-télomérique a lieu dans les corps PML spécialisés qui sont caractéristiques des cellules ALT. Nous étudions actuellement les mécanismes par lesquels les télomères ALT sont recrutés dans ces corps et comment la réaction de recombinaison, qui est normalement supprimée aux télomères, est permise. Une compréhension de ces mécanismes permettra éventuellement d'interférer avec la prolifération

cellulaire dans les tumeurs ALT.

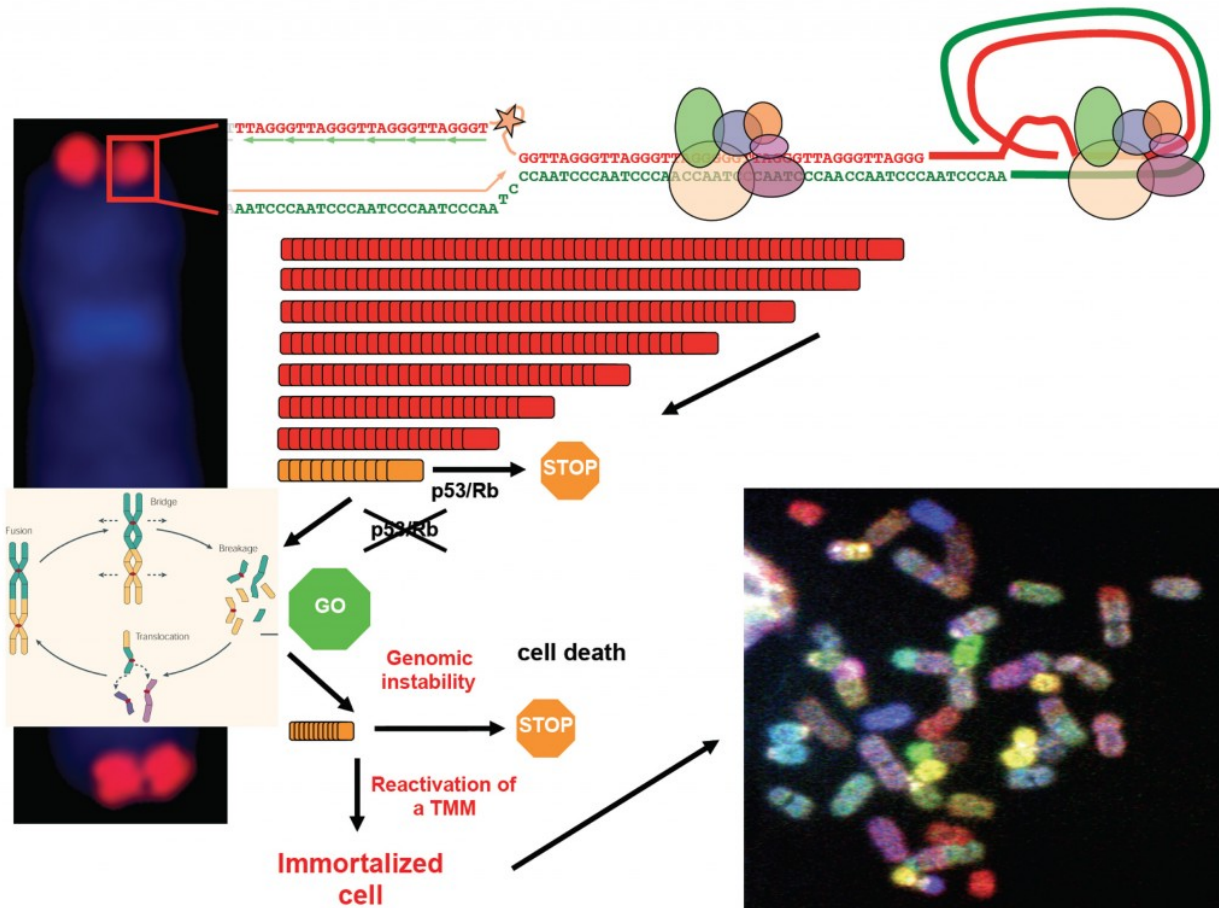


Figure 1: Les télomères protègent les extrémités des chromosomes. La longueur des télomères, important pour la fonction, diminue à chaque division cellulaire. La présence de télomères trop courts déclenche un arrêt de la croissance (sénescence). Cependant, si les voies dépendantes de p53/Rb sont altérées, les cellules continuent de proliférer et les télomères raccourcissent davantage. Les extrémités n'étant plus protégées, elles fusionnent les unes avec les autres, créant ainsi une instabilité chromosomique et provoquant la mort cellulaire. La réactivation d'un mécanisme de maintenance télomérique permet la stabilisation d'un génome réarrangé, caractéristique des cellules cancéreuses. Les cellules subissant une instabilité chromosomique présentent une dérégulation globale de l'expression de microARNs, responsable d'une dédifférenciation cellulaire (transition épithélio-mésenchymateuse, EMT). En présence d'un microenvironnement sénescence, ces cellules EMT deviennent plus indifférenciées et acquièrent des propriétés de cellules souches avec pouvoir tumorigène élevé. Notre objectif est de caractériser les voies de signalisation impliquées dans ce processus.

Enfin, nous nous intéressons aux rôles de la protéine RTEL1, une hélicase dont le gène est associé au syndrome de Hoyeraal-Hreidarsson, une forme sévère de Dyskératose Congénitale. Bien que la protéine ait été décrite comme étant essentielle pour la maintenance des télomères et du génome, nous avons démontré qu'elle est aussi essentielle pour le trafic normal des ARNs

non-codants, y compris des ARNs faisant partie du complexe major d'épissage, et dans la formation des complexes protéine-ARN (RNPs). Un objectif majeur de notre équipe est de disséquer les rôles de cette protéine multifonction et de définir la contribution de ses défauts aux manifestations de la maladie.

Publications clés

Année de publication : 2019

Emilia Puig Lombardi, Allyson Holmes, Daniela Verga, Marie-Paule Teulade-Fichou, Alain Nicolas, Arturo Londoño-Vallejo (2019 May 23)

Thermodynamically stable and genetically unstable G-quadruplexes are depleted in genomes across species.

Nucleic acids research : gkz463 : [DOI : 10.1093/nar/gkz463](https://doi.org/10.1093/nar/gkz463)

Année de publication : 2018

Porreca RM, Glousker G, Awad A, Matilla Fernandez MI, Gibaud A, Naucke C, Cohen SB, Bryan TM, Tzfati Y, Draskovic I, Londoño-Vallejo A (2018 Mar 7)

Human RTEL1 stabilizes long G-overhangs allowing telomerase-dependent over-extension

Nucleic Acids Research : [DOI : 10.1093/nar/gky173](https://doi.org/10.1093/nar/gky173)

Année de publication : 2015

Michael Schertzer, Karina Jouravleva, Mylene Perderiset, Florent Dingli, Damarys Loew, Tangui Le Guen, Barbara Bardoni, Jean-Pierre de Villartay, Patrick Revy, Arturo Londoño-Vallejo (2015 Jan 27)

Human regulator of telomere elongation helicase 1 (RTEL1) is required for the nuclear and cytoplasmic trafficking of pre-U2 RNA.

Nucleic acids research : 1834-47 : [DOI : 10.1093/nar/gku1402](https://doi.org/10.1093/nar/gku1402)

Année de publication : 2014

Stéphane Terry, Ihsan Y El-Sayed, Damien Destouches, Pascale Maillé, Nathalie Nicolaiew, Guillaume Ploussard, Fannie Semprez, Cynthia Pimpie, Himisha Beltran, Arturo Londono-Vallejo, Yves Allory, Alexandre de la Taille, David S Salomon, Francis Vacherot (2014 Aug 15)

CRIPTO overexpression promotes mesenchymal differentiation in prostate carcinoma cells through parallel regulation of AKT and FGFR activities.

Oncotarget : 11994-2008



Téломères et Cancer

UMR3244 - Dynamique de l'information génétique

Maya Jeitany, Jose Ramon Pineda, Qingyuan Liu, Rosa Maria Porreca, Françoise Hoffschir, Chantal Desmaze, David C Silvestre, Patrick Mailliet, Marie-Pierre Junier, Arturo Londoño-Vallejo, Evelyne Ségal-Bendirdjian, Hervé Chneiweiss, François D Boussin (2014 Apr 30)

A preclinical mouse model of glioma with an alternative mechanism of telomere maintenance (ALT).

International journal of cancer : 1546-58 : [DOI : 10.1002/ijc.29171](https://doi.org/10.1002/ijc.29171)

Harikleia Episkopou, Irena Draskovic, Amandine Van Beneden, Gaëlle Tilman, Marina Mattiussi, Matthieu Gobin, Nausica Arnoult, Arturo Londoño-Vallejo, Anabelle Decottignies (2014 Feb 5)

Alternative Lengthening of Telomeres is characterized by reduced compaction of telomeric chromatin.

Nucleic acids research : 4391-405 : [DOI : 10.1093/nar/gku114](https://doi.org/10.1093/nar/gku114)