

## 1

# CANCEROGENESE : COMMENT SE PROTEGENT LES CELLULES ?

Le processus cancérogène est contrebalancé par des mécanismes de défense efficaces des cellules du corps. Charlotte Audouyraud, doctorante à l'Institut Curie, nous fait part de l'intérêt de ses travaux sur la compréhension de ces mécanismes de protection, un domaine au cœur de la recherche fondamentale en cancérologie actuelle.

## Quelle est la thématique de votre projet ?

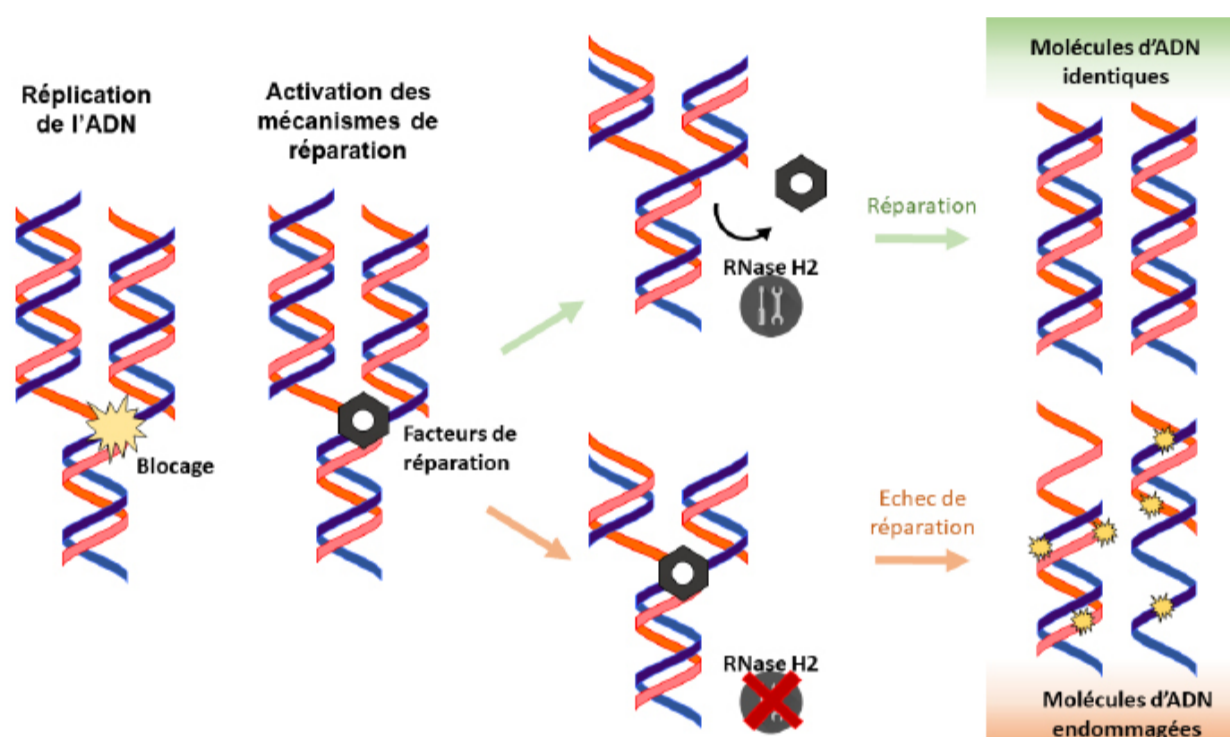
J'étudie le processus de duplication des molécules d'ADN, appelé la réplication de l'ADN. Lorsqu'une cellule se divise, elle forme deux nouvelles cellules qui lui sont en tous points identiques. L'ensemble du contenu génétique de la cellule mère doit ainsi être fidèlement copié pour être réparti, à parts égales, entre les deux cellules filles. Toute perturbation ou blocage de ce processus de réplication peut induire des erreurs qui aboutissent à de l'instabilité génétique. Cette instabilité se traduit par l'apparition de mutations de l'ADN ou encore des problèmes de répartition du contenu d'une cellule mère entre ses deux clones lors de sa division.

## Peut-on prévenir ou même inverser la situation ?

Tout à fait. Pour lutter contre ces perturbations, les cellules ont développé, au cours de l'évolution, des mécanismes de protection et de réparation. Parmi eux, on trouve notamment la recombinaison homologue, qui est un des moyens de défense privilégié de la cellule. Cette voie de réparation permet à la fois de réparer les erreurs et de redémarrer la réplication de l'ADN. Elle est d'ailleurs souvent dérégulée dans les cellules cancéreuses. Et bien qu'elle soit étudiée depuis de nombreuses années, il reste encore des zones d'ombre sur la compréhension du fonctionnement de cette voie de sauvetage. Mon projet vise à étudier de manière approfondie comment ce processus de réparation permet le redémarrage de la réplication lorsqu'il y a un blocage.

## Comment faites-vous pour étudier la réplication de l'ADN ?

J'effectue mes recherches sur ce que l'on appelle un organisme modèle, c'est-à-dire une espèce chez laquelle les mécanismes biologiques sont très similaires à ceux des cellules humaines. L'organisme modèle que j'étudie est la levure *Schizosaccharomyces pombe*. Si on l'utilise dans notre vie quotidienne pour faire du pain ou encore de la bière, elle s'avère être aussi extrêmement utile en laboratoire. Cet organisme est un modèle de choix pour la réalisation des expériences génétiques nécessaires pour appréhender les principes biologiques tels que la réplication de l'ADN.



L'apparition de stress génétique entraîne l'activation de mécanismes de protection et réparation des cellules. Si la réparation est possible, les cellules reprennent le cours du cycle cellulaire. Si ce n'est pas le cas, le stress persiste et s'aggrave jusqu'à pouvoir induire la formation de cellules cancéreuses.

## Quelles sont les avancées majeures que vous avez réalisées ?

J'ai pu découvrir une nouvelle étape clé pour l'initiation du redémarrage de la réplication. Mes résultats montrent l'implication d'une nouvelle protéine, nommée RNase H2, dans ce processus. Lorsque la réplication est bloquée, une succession de facteurs de réparation doit intervenir sur le site de blocage, dans un ordre bien précis, pour pouvoir effectuer le redémarrage. Cela implique que chacun d'eux doit, à terme, être enlevé pour laisser la place au prochain. Le rôle de RNase H2 est de permettre le retrait du premier facteur recruté au site de blocage, permettant ainsi d'initier le processus de redémarrage de la réplication. J'ai désormais pour objectif de mieux caractériser cette nouvelle étape, afin de comprendre comment la recombinaison homologue protège les cellules de l'instabilité génétique.

## Quels sont les enjeux de votre travail pour la recherche en cancérologie ?

Il existe un lien très fort entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée. C'est en progressant dans notre compréhension de la biologie des cellules cancéreuses que l'on pourra proposer de nouveaux modèles à appliquer pour le développement de thérapies anticancéreuses. La connaissance approfondie des mécanismes de protection des cellules contre l'instabilité génétique est d'une importance capitale pour la découverte de thérapies efficaces et applicables à tous types de cancer.