

## **Programme incitatif et collaboratif**

### **Réplication, instabilité chromosomique et cancer**

**Les différentes équipes de ce Pic sont chargées d'étudier les conséquences des dysfonctionnements de la réplication sur la stabilité des génomes eucaryotes et plus particulièrement sur les cassures de chromosomes ou la formation d'extrémités chromosomiques recombinogènes.**

Les connaissances issues du développement de ce programme devraient avoir des retombées aussi bien au niveau de la recherche fondamentale qu'à celui de la clinique. Les conclusions des travaux pourraient en effet suggérer de nouveaux marqueurs de prolifération permettant d'affiner le diagnostic et/ou le pronostic de certains types de cancers, et fournir de nouvelles cibles thérapeutiques.

#### **Contexte et connaissances actuelles**

Les anomalies de réplication (Processus au cours duquel l'ADN est dupliqué à chaque génération cellulaire) sont à l'origine de mutations impliquées dans l'initiation et la progression des tumeurs. Un blocage prolongé de la réplication peut conduire à des cassures chromosomiques, qui sont prises en charge par les systèmes de réparation des cassures double brin. Si la réparation est imparfaite, cela peut conduire à l'apparition de réarrangements chromosomiques (translocations, délétions, amplification...) et à des perturbations mitotiques conduisant à l'apparition de cellules polyploïdes et aneuploïdes.

Ce pic « réplication, instabilité chromosomique et cancer » vise à élucider les bases moléculaires de ces instabilités génétiques en développant les quatre projets de recherche suivants.

#### **Voies impliquées dans le blocage des fourches et leur redémarrage**

La progression des fourches de réplication peut se trouver freinée ou bloquée lorsque celles-ci rencontrent des obstacles comme des complexes protéines-ADN, des structures secondaires ou divers types de lésions induites directement par des agents capables d'endommager l'ADN.

La recombinaison homologue (RH) et les mécanismes de surveillance de l'intégrité du génome jouent un rôle primordial dans la protection des fourches bloquées et le redémarrage de la réplication. Six équipes de ce Pic s'intéressent à divers aspects des relations liant les perturbations de la progression des fourches à leur redémarrage par la RH et/ou sous l'action de protéines spécifiques.

## **Stress réplicatif, chaperon d'histones Asf1 et instabilité génomique**

Lors du passage de la fourche ou lors de la réparation de lésions de l'ADN, le réassemblage de la chromatine est essentiel au maintien de la stabilité du génome. ASF1 est un chaperon d'histones non essentiel pour la viabilité cellulaire. Cependant, les voies de surveillance des dommages à l'ADN sont activées lorsque les cellules en sont dépourvues, et elles deviennent hypersensibles aux stress génotoxiques. Deux équipes du Pic s'intéressent aux bases moléculaires de cette hypersensibilité et aux partenaires d'ASF1 impliqués dans ce phénomène.

## **Séquences fragiles du génome et instabilité chromosomique**

Plusieurs équipes cherchent à comprendre le mode de fonctionnement des sites fragiles communs et rares, des régions chromosomiques connues pour être fréquemment affectées par des cassures. Pour comprendre les mécanismes de cette fragilité, les participants à ce projet développeront une analyse de la vitesse de progression des fourches, du réassemblage de la chromatine et de la localisation nucléaire des séquences concernées à un niveau de résolution encore inexploré, grâce au développement de nouveaux outils de microscopie et biologie moléculaire. Le devenir de régions chromosomiques particulières, comme les centromères et les télomères, sera également étudié au cours du processus de réplication et en réponse à un stress génotoxique.

## **Programmation de l'initiation de la réplication chez les mammifères**

Deux équipes du PIC explorent les mécanismes responsables de la mise en place et du maintien du programme spacio-temporel de la réplication dans les cellules de mammifères, des organismes dans lesquels il n'existe pas de séquences nucléotidiques spécifiques pour définir les régions d'initiation de la réplication.

### **Le programme incitatif et coopératif « Réplication, instabilité chromosomique et cancer »**

- Coordonnateurs : Pr Michelle Debatisse UMR 7147 CNRS/Institut Curie - Bernard Lopez du CEA.
- 4 projets de recherche menés par 14 équipes de chercheurs de 3 à 9 personnes soit 74 scientifiques à temps partiel ou complet avec d'importantes connexions entre les projets, reliant les équipes les unes aux autres.
- Début du programme : juillet 2007, pour une durée de 4 ans.
- Budget annuel de 153 000 €