

LA RÉPARATION  
**DE L'ADN**

Collection « Les Explorateurs »

**GUSTAVE/  
ROUSSY**  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS



*SOM  
-MAI-  
RE*



## Éditorial

**1. Voir et étudier l'ADN**

**2. Deux étapes clés du cycle cellulaire**

**3. L'ADN, une molécule flexible  
et continuellement agressée**

**4. Les systèmes de réparation**

**5. Provoquer des lésions  
de l'ADN pour soigner**

**6. Les maladies de la  
réparation de l'ADN**

**Petit dico**

*ÉDI*

*-TO-*

*-RIAL*



## PR ÉRIC SOLARY

Directeur de la recherche - Gustave Roussy

### « Découvrez avec nous cet univers »

**L'ADN**\*, molécule en forme de double hélice présente dans toutes les **cellules**, code notre information génétique. Chaque fois que la cellule se divise, les deux brins qui constituent la double hélice se séparent et se copient. C'est une phase à risque, source d'erreurs. La cellule utilise divers systèmes pour réparer ces erreurs et faire en sorte que l'information génétique passant de la cellule mère aux deux cellules filles soit identique à ce qu'elle était au départ.

En 2015, le prix Nobel de Chimie a récompensé trois chercheurs qui ont contribué à la découverte des mécanismes utilisés par la cellule pour réparer son ADN lorsqu'il est endommagé. Il s'agit du Suédois Tomas Lindahl, de l'Américain Paul Modrich et du Turc et Américain Aziz Sançar.

Très souvent, le cancer part d'une erreur dans le code génétique d'une cellule que les systèmes de réparation de l'ADN n'ont pas pu détecter ou réparer. C'est pourquoi l'étude des mécanismes de réparation de l'ADN est un axe stratégique de la recherche à Gustave Roussy.

Certaines équipes s'intéressent par exemple aux anomalies constitutives de la réparation de l'ADN, celles qui prédisposent à la survenue de cancers. Un exemple ? Angelina Jolie, comme beaucoup d'autres membres de sa famille, a une anomalie constitutive de la **protéine BRCA1** qui la prédispose aux cancers du sein et de l'ovaire. La protéine BRCA1 anormale perturbe un des systèmes de réparation de l'ADN. Le risque est si élevé que les médecins lui ont recommandé de faire pratiquer une ablation préventive des seins et des ovaires, ce qu'elle a accepté.

Cette histoire très médiatisée illustre l'importance des mécanismes de réparation de l'ADN et les conséquences de leurs altérations. Même en l'absence de prédisposition génétique, les mécanismes de réparation de l'ADN ne sont pas infaillibles, loin s'en faut. Les travaux des équipes de Gustave Roussy cherchent à mieux les comprendre, l'un des objectifs étant d'exploiter leurs faiblesses à des fins thérapeutiques. Les pages qui suivent vous invitent à découvrir quelques-uns des travaux en cours. ■

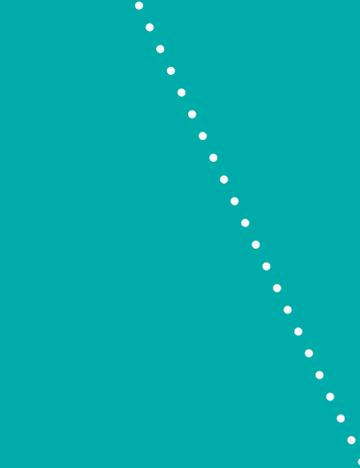
\* Les mots en couleur sont expliqués dans le Petit dico page 43



---

Long d'un mètre, notre ADN est compacté dans une sphère de quelques microns, le noyau.

---



# 1

## *VOIR & ÉTUDIER L'ADN*

Long d'environ un mètre, notre ADN est compacté dans une sphère de quelques microns (le noyau).

La molécule d'ADN n'est jamais nue. Elle s'enroule autour de protéines appelées les histones.

D'autres protéines sont autour de l'ADN, certaines d'entre elles pour réparer ses altérations éventuelles.

Pour observer l'ADN associé aux protéines, nous utilisons :

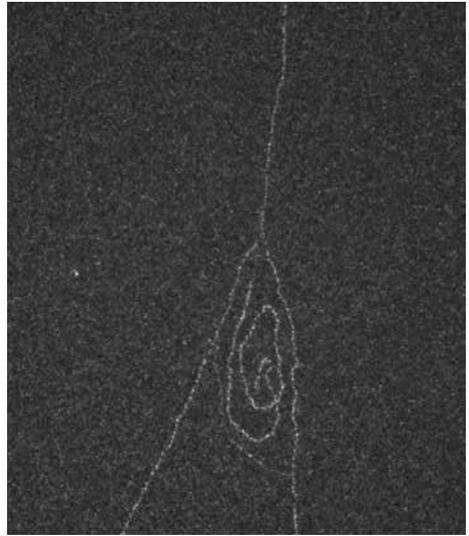
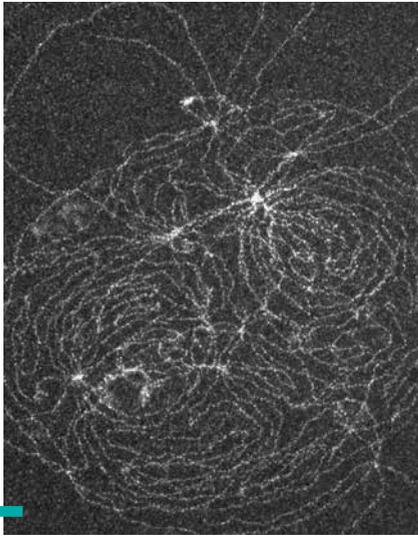
- La microscopie électronique qui permet de visualiser très précisément l'ADN et ses protéines à un moment donné. En multipliant les analyses, on capte des images de l'ADN dans différents états. Ces images permettent de reconstituer la dynamique de la molécule, dans son état normal, ou anormal, et de voir les modifications qui

surviennent lorsqu'elle est altérée et réparée.

- La microscopie à force atomique apporte une notion supplémentaire puisqu'elle permet de capter des images de l'ADN en mouvement dans un milieu liquide (vidéomicroscopie). Si on le souhaite, elle permet de ne visualiser qu'une seule molécule d'ADN.

- Le peignage moléculaire est réalisé en déposant de façon linéaire et parallèle de longues molécules individuelles d'ADN sur des surfaces de verre. Ces molécules d'ADN sont colorées avec des marqueurs fluorescents et examinées en microscopie optique, ce qui permet de capter à nouveau la dynamique des événements en réponse à une altération.

Filaments  
d'ADN observés  
au microscope  
électronique.



## L'IMAGERIE MOLÉCULAIRE RECONSTITUE LES MÉCANISMES DE RÉPARATION

Eric Le Cam est directeur de recherche au CNRS. Il a mis au point une méthodologie très originale, unique en Europe, qui consiste à reconstruire, protéine après protéine, tout un système de réparation de l'ADN dans une boîte. La technologie qu'il utilise lui permet, en travaillant à l'échelle du nanomètre, d'explorer ensuite le rôle de chacune des protéines ajoutées au système et d'étudier leur assemblage pour aboutir à une réparation correcte. Il peut aussi introduire dans le système une protéine anormale pour étudier ses effets.

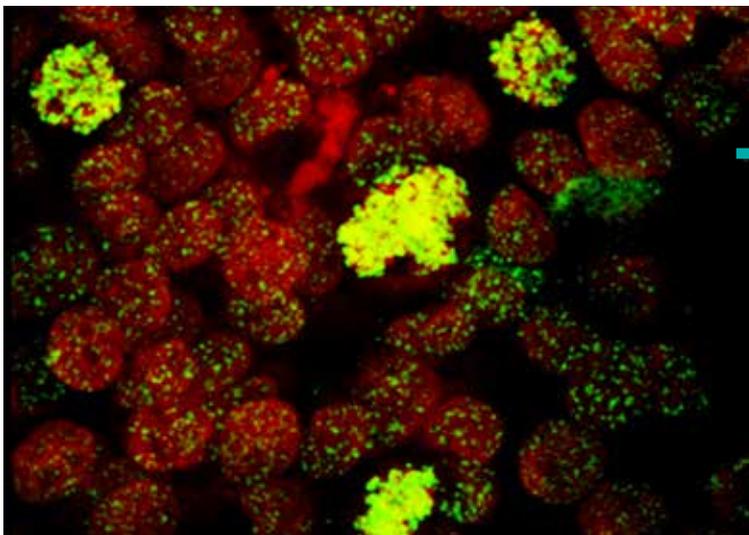
L'équipe d'Éric Le Cam est dotée de microscopes électroniques et de microscopes à force atomique. Elle étudie plus particulièrement la réparation des cassures qui touchent les deux brins de l'ADN simultanément (on parle de « cassures double-brins »). Ce sont les plus délétères. Leur réparation fait intervenir deux systèmes aux noms barbares : la recombinaison homologue (RH) et la jonction d'extrémité non homologues (NHEJ).

L'absence ou la défaillance de l'un ou l'autre de ces systèmes jouent un rôle dans l'apparition des cancers. Inversement, certaines chimiothérapies, et les radiations utilisées en radiothérapie, profitent de la défaillance de ces systèmes : en générant encore plus de cassures double-brins dans un ADN qui ne se répare pas bien, ces traitements finissent par tuer les cellules déficientes. ■

« Travailler sur les voies de réparation des cassures double brins de l'ADN qui sont les lésions de l'ADN les plus délétères. »

ÉRIC  
LE CAM  
Directeur de recherche,  
CNRS





Ici, les points de couleurs indiquent des foyers de réparation de l'ADN.

## L'IMAGERIE DYNAMIQUE POUR COMPRENDRE LA RÉPARATION DE L'ADN

Corinne Laplace-Builhé est ingénieure en imagerie. Au sein de la Plateforme d'Imagerie et Cytométrie (PFIC) de Gustave Roussy, elle gère un parc d'équipements qui comporte divers microscopes (imagerie fixe et vidéomicroscopie) utilisant des technologies différentes pour visualiser les cellules et les éléments qui la composent avec une excellente définition (l'échelle est le micron). Corinne Laplace-Builhé gère aussi les cytomètres qui permettent d'identifier et éventuellement de trier des cellules au sein d'un mélange hétérogène en suspension dans un milieu liquide. Par exemple dans un échantillon de sang.

La plateforme met ses équipements à la disposition des chercheurs et les accompagne dans la réalisation de leurs expériences.

Il peut s'agir d'identifier et de trier des cellules dont l'ADN est altéré, ou de les observer au microscope.

Les chercheurs utilisent souvent des cellules « modèles », on parle de « lignées cellulaires » qu'ils ont modifiées en introduisant une molécule qui devient fluorescente, et donc détectable en microscopie ou en cytométrie, lorsqu'un mécanisme précis de réparation de l'ADN se met en route. ■



CORINNE  
LAPLACE-BUILHÉ  
Responsable Plateforme  
Imagerie, Gustave Roussy

« Explorer les mécanismes dynamiques de réparation de l'ADN afin d'identifier certaines anomalies de réparation. »

## COMPRENDRE QUEL MÉCANISME DE RÉPARATION DE L'ADN EST EN DÉFAUT

**Nathalie Droin est chargée de recherche à l'Inserm. Elle anime un programme de recherche dédié aux leucémies et assume en même temps la cogestion de la plateforme de génomique. Sur cette plateforme, son travail est de séquencer l'ADN pour les autres chercheurs.**

Pour effectuer le séquençage, elle sépare l'ADN du reste de la cellule, enlève toutes les protéines associées, le coupe en petits morceaux, et séquence tous ces morceaux (génome complet) ou seulement les morceaux codant des gènes (exome, 2% du génome complet) dans une machine dédiée.

Séquencer, c'est déterminer l'ordre des quatre bases ATGC qui constituent le code génétique.

Les résultats – une énorme quantité de séquences – passent dans les mains d'ingénieurs bioinformaticiens qui reconstituent les séquences des gènes par rapport à un ADN de référence et détectent d'éventuelles anomalies (une seule base modifiée au milieu de milliards de bases peut avoir des conséquences importantes.)

La nature des changements observés (mutations) peut indiquer le mécanisme de réparation de l'ADN qui a fait l'erreur.

La plateforme peut aussi séquencer l'**ARN** extrait des cellules. Une fraction des ARN est produite à partir des séquences codantes des gènes.

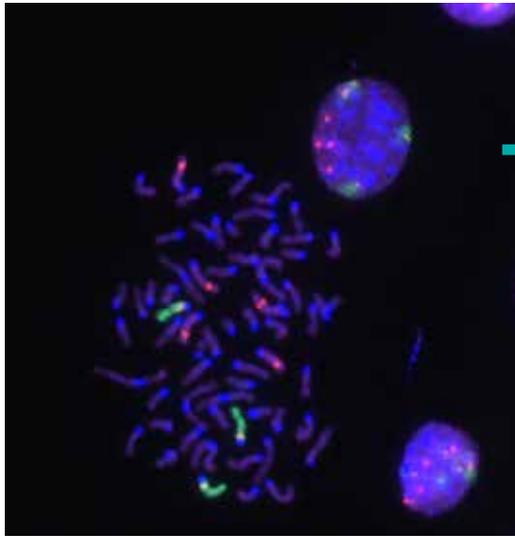
Nos 25 000 gènes ne sont pas exprimés ensemble et dans toutes les cellules, chaque cellule ne transforme en ARN qu'une partie de ses gènes. Le séquençage d'ARN nous dit quels gènes sont exprimés, à quel niveau, sous quelle forme.

La plateforme peut encore étudier les protéines qui s'associent à l'ADN, et en particulier les histones et les protéines de réparation de l'ADN, et déterminer très précisément à quel endroit elles interagissent avec l'ADN. ■



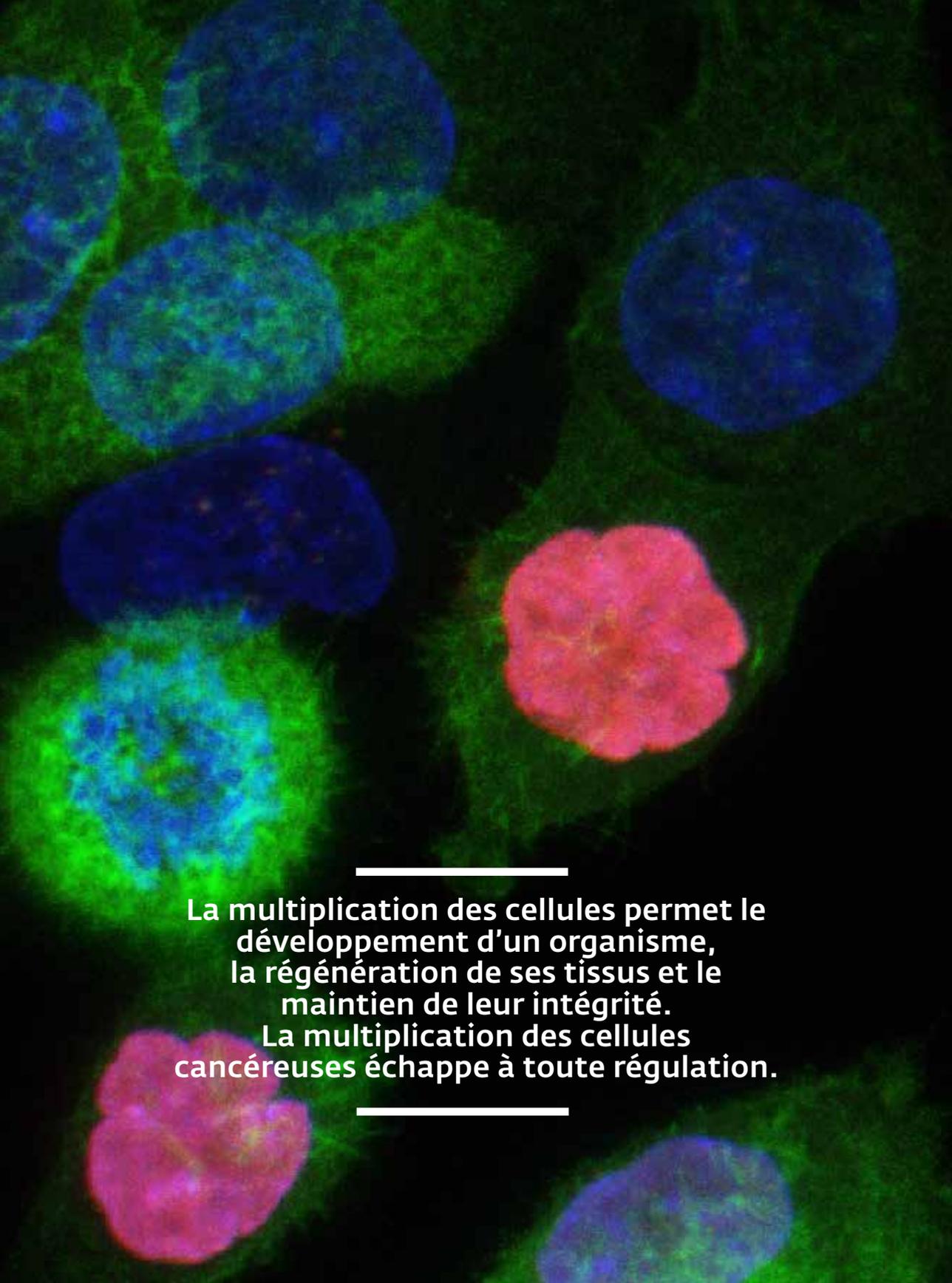
**NATHALIE DROIN**  
Chargée de recherche,  
Inserm

« La plateforme peut aussi séquencer l'ARN extrait des cellules. Une fraction des ARN est produite à partir des séquences codantes des gènes. »



La coloration de certaines régions des chromosomes permet de détecter leur désorganisation.





---

La multiplication des cellules permet le développement d'un organisme, la régénération de ses tissus et le maintien de leur intégrité.  
La multiplication des cellules cancéreuses échappe à toute régulation.

---

# 2

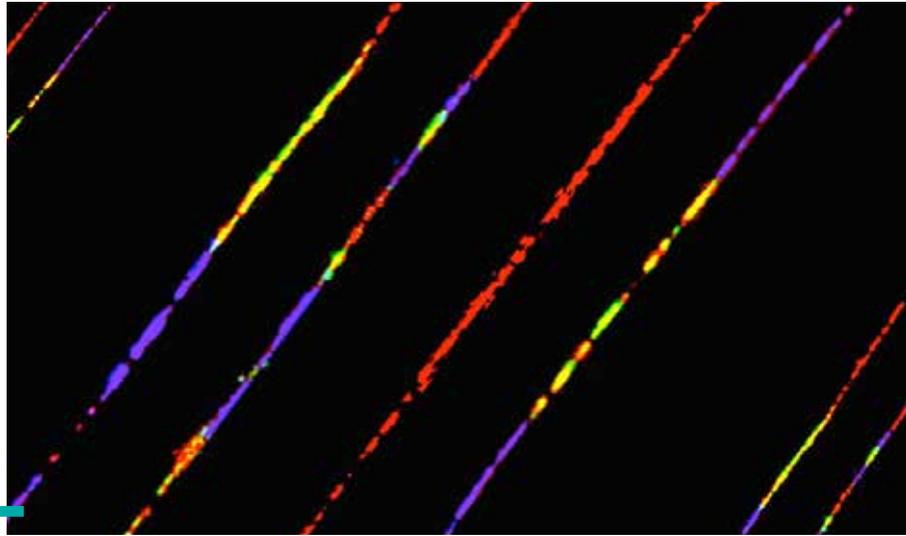
## *LES 2 ÉTAPES CLÉS DU CYCLE CELLULAIRE*

Au cours d'un cycle cellulaire, une cellule exécute deux étapes critiques : une copie de l'ensemble de l'information génétique portée par son ADN (réplication), suivie par une séparation physique de ce patrimoine génétique en deux lots associée à une division de la cellule (mitose) donnant ainsi naissance à deux cellules filles

génétiquement identiques. Des mécanismes de contrôle complexes permettent de coordonner précisément ces deux étapes critiques afin d'empêcher la division si le génome n'est pas complètement répliqué, ce qui pourrait engendrer une instabilité génomique, étape initiale à la cancérogénèse.

**Le peignage moléculaire est une technique colorant l'ADN pour étudier sa réplication.**

Les fibres d'ADN sont étalées sur une lame de verre et les fourches de réplication sont révélées par immunofluorescence. Les marquages bleu et jaune correspondent aux signaux de réplication (ADN nouvellement synthétisé) et le marquage rouge correspond à l'ADN total.



**Patricia Kannouche est directrice de recherche au CNRS et dirige une unité de recherche dédiée à la réparation de l'ADN. Elle-même s'intéresse plus particulièrement aux polymérases de l'ADN. Olivier Gavet, maître de conférence à l'Université Pierre-et-Marie-Curie, s'intéresse quant à lui aux mécanismes qui régulent la division cellulaire.**

La multiplication cellulaire est un processus indispensable au développement de l'organisme, puis à la régénération des tissus tout au long de la vie.

Il y a deux étapes critiques : la cellule crée une copie de son information génétique portée par l'ADN (la réplication) puis elle sépare ce patrimoine génétique en deux lots identiques destinés à chaque cellule fille (la division).

Ces deux étapes s'enchaînent au cours de

ce que l'on appelle le « *cycle cellulaire* ».

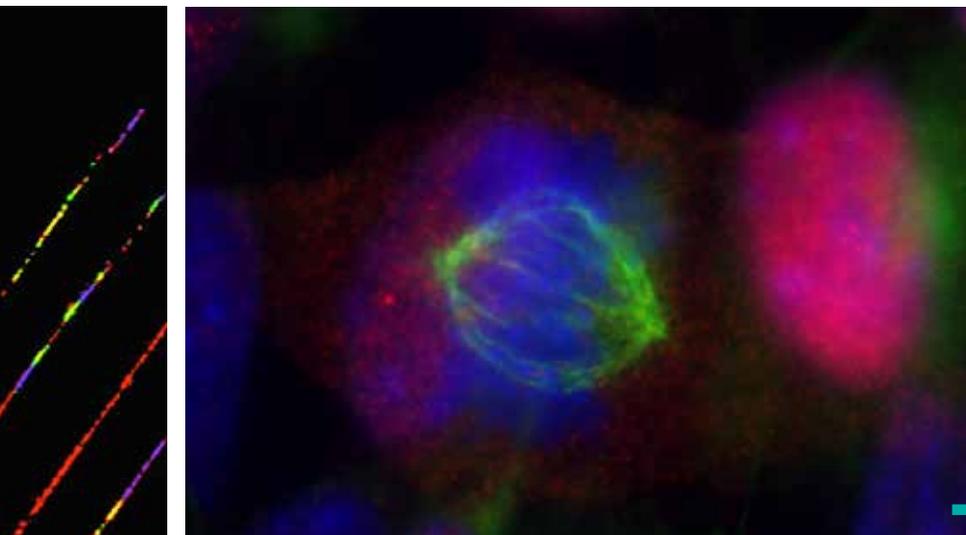
La réplication s'opère par l'ouverture de la molécule d'ADN comme une fermeture éclair libérant ainsi deux brins complémentaires.

Chaque brin servira de matrice aux ADN polymérases réplicatives qui synthétiseront un nouveau brin d'ADN complémentaire. Ainsi, chaque nouvelle molécule est identique à la molécule d'ADN initiale. Toutefois, des erreurs de lecture peuvent intervenir au moment de la réplication,

« Étudier les ADN polymérases pour mieux comprendre l'apparition des mutations dans le génome. »

PATRICIA  
KANNOUCHE  
Directrice de recherche,  
CNRS





Au moment où la cellule se divise, l'ADN (en vert) se répartit dans les deux cellules filles.

généralisant ainsi des mutations qui peuvent avoir des conséquences sur l'activité cellulaire et sur l'organisme tout entier.

En effet, ces erreurs peuvent changer la séquence d'un gène et constituer une étape dans l'apparition ou la progression d'un cancer.

Puis, la cellule se divise. Et avant de se diviser, elle se prépare. Elle rassemble les filaments d'ADN portant l'information

génétique sous forme de chromosomes, elle les place en son milieu et elle en fait deux groupes identiques. Elle peut alors se diviser en deux cellules filles.

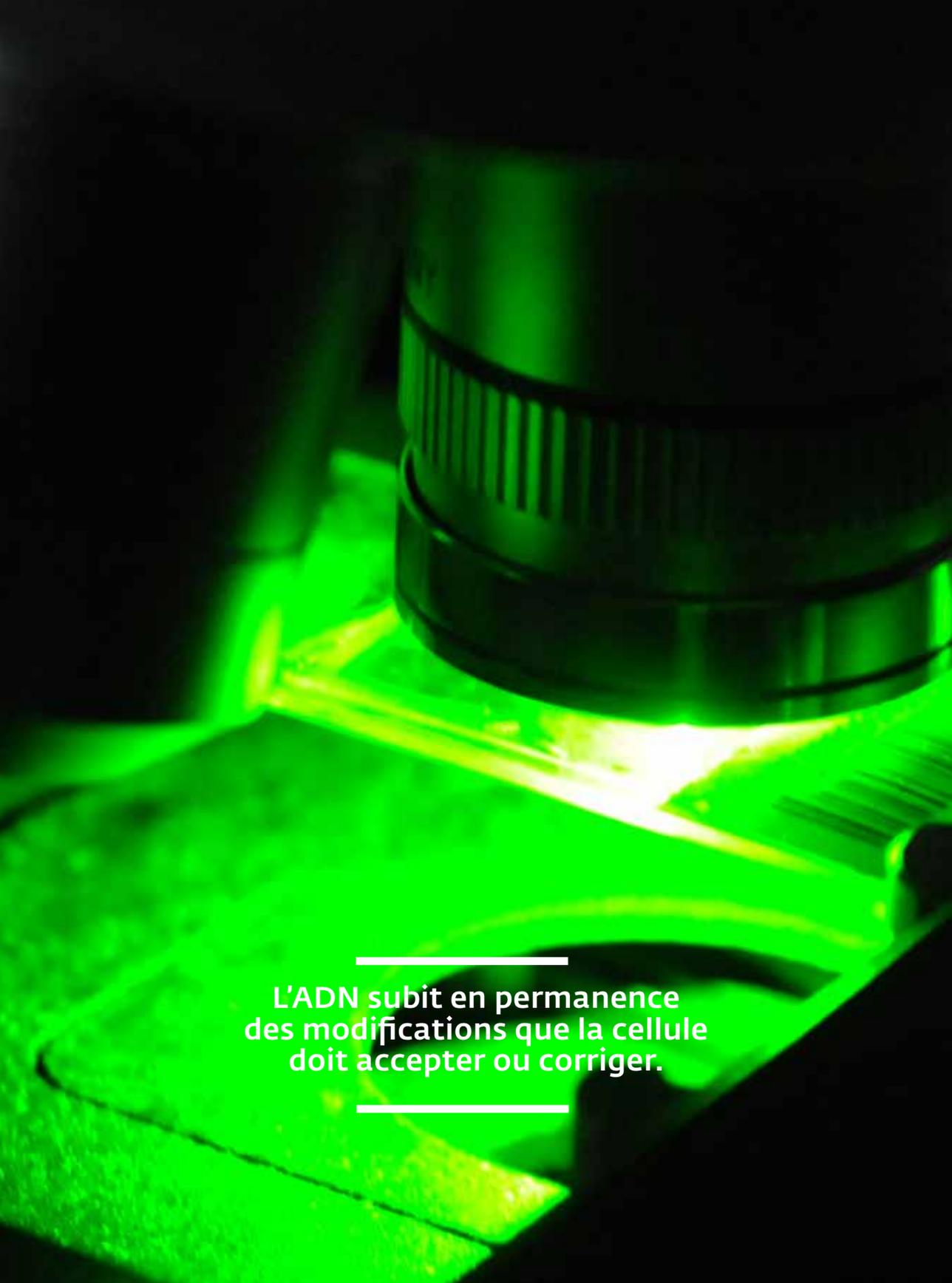
Quand les cellules deviennent cancéreuses, cette division ne se passe pas toujours normalement, et une cellule fille reçoit plus d'ADN que l'autre, ce qui participe à la progression de la maladie. ■

« Comprendre ce qui dérègle la répartition de l'information génétique dans les deux cellules filles lors de la division cellulaire. »

OLIVIER  
GAVET

Maître de conférence,  
Université Pierre-et-Marie-Curie





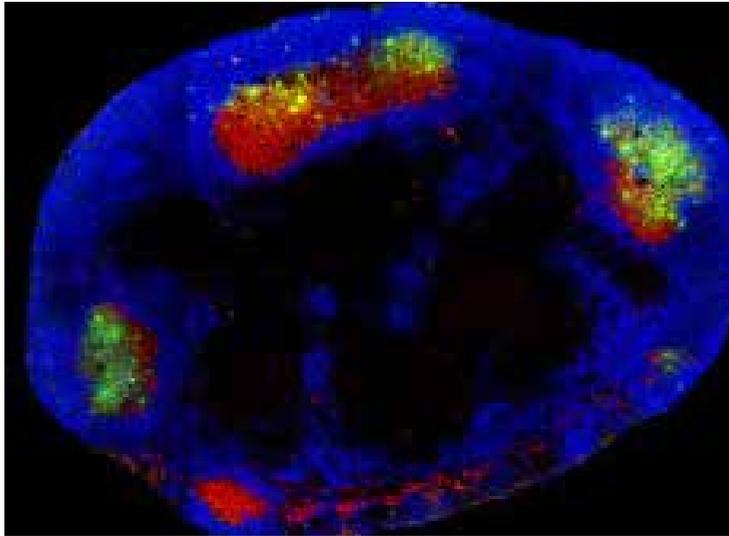
L'ADN subit en permanence  
des modifications que la cellule  
doit accepter ou corriger.

# 3

## *L'ADN, UNE MOLÉCULE FLEXIBLE ET CONTINUUELLEMENT AGRESSÉE*

L'ADN est constamment soumis à des agressions qui peuvent altérer son intégrité. On parle d'« attaques génotoxiques ». L'ADN d'une cellule humaine subit plusieurs dizaines de milliers d'attaques par jour, en dehors de toute exposition toxique anormale (le tabac et les ultraviolets augmentent le nombre de ces attaques). Quand ces lésions sont réparées, quand la cellule meurt, ou quand elle cesse de se

diviser, il n'y a pas de conséquence. Quand les lésions persistent, que la cellule survit et qu'elle se divise, ces lésions peuvent être néfastes (vieillesse, cancer). Si l'ADN d'une cellule germinale (ovule, spermatozoïde) est touché, les lésions peuvent conduire à des mutations qui seront transmises aux générations suivantes et participent à l'évolution des espèces.



Les lymphocytes sont des globules blancs qui, dans les ganglions (image), subissent d'importantes modifications de leur ADN pour devenir fonctionnels.

## QUAND LES MUTATIONS DE L'ADN SONT NORMALES ET NÉCESSAIRES

Said Aoufouchi est chargé de recherche au CNRS. Son équipe s'intéresse à la réparation de l'ADN dans un contexte bien particulier, celui des lymphocytes, des globules blancs qui font partie de notre système immunitaire. Ces cellules sont un paradoxe intéressant : pour être capables de nous défendre contre tout et n'importe quoi, elles doivent fabriquer un système de reconnaissance de tout et n'importe quoi. Et pour cela, elles mutent une petite partie de leur ADN. On parle d'hyper-mutation somatique. Et les cellules font cela en détournant des systèmes de réparation de l'ADN.

Cette partie de l'ADN qui est hypermutée, c'est celle qui code pour un récepteur capable de reconnaître ce qui nous est étranger et qui doit être éliminé de l'organisme : un microbe, un produit toxique, un organisme étranger, etc. Bien sûr, tout cela est très organisé et nous permet de fabriquer des cel-

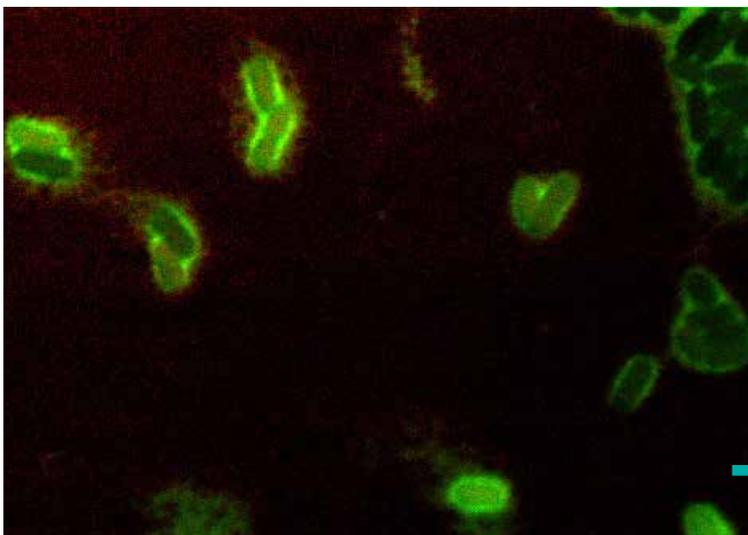
lules immunitaires capables de nous défendre contre beaucoup de choses et de les amplifier quand on en a besoin.

Mais ce processus comporte des risques et, s'il se dérègle, une maladie cancéreuse appelée lymphome peut apparaître. ■

« Ces cellules sont un paradoxe intéressant : pour être capables de nous défendre contre tout et n'importe quoi, elles doivent fabriquer un système de reconnaissance de tout et n'importe quoi. »

SAID  
AOUFOUCHI  
Chargé de recherche,  
Inserm





Les radicaux libres de l'oxygène (en vert) produits dans les cellules, agressent leur ADN.

## LES RADICAUX LIBRES MENACENT L'ADN

Corinne Dupuy est directrice de recherche au CNRS. Elle anime une équipe qui s'intéresse aux effets des *radicaux libres* ou espèces réactives de l'oxygène sur l'ADN.

Toutes les cellules produisent des radicaux libres puis les neutralisent pour prévenir des effets délétères sur l'ADN et d'autres parties de la cellule, ou réparer ces effets délétères lorsqu'ils surviennent.

La production de radicaux libres augmente sous l'effet de nombreux toxiques, par exemple les radiations ionisantes, un produit chimique ou simplement de l'in-

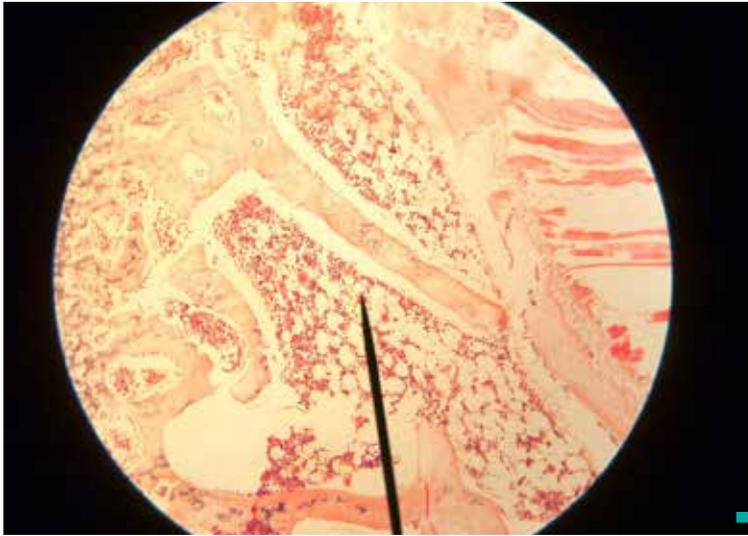
flammation dans un tissu. Les capacités de réparation de l'ADN peuvent alors être dépassées et des altérations s'accumulent.

L'équipe cherche à comprendre le fonctionnement des enzymes qui génèrent ces radicaux libres (on les appelle les NADPH oxydases ou, pour aller plus vite, les NOXs) et à le bloquer. ■

CORINNE  
DUPUY  
Directrice de recherche,  
CNRS



« Comprendre comment sont produits les radicaux libres de l'oxygène pour freiner leur production et éviter qu'ils endommagent l'ADN. »



Les cellules sanguines sont fabriquées dans la moelle osseuse à partir d'un petit nombre de cellules souches

## VIEILLIR, C'EST ENDOMMAGER SON ADN

**Au cours du vieillissement, nos cellules subissent de nombreuses agressions (prolifération, infections, exposition aux produits chimiques etc.) qui induisent des radicaux libres de l'oxygène et des lésions de l'ADN.**

Lorsque ces événements touchent les cellules souches qui sont à l'origine de la régénération des tissus, leur impact peut être très délétère sur l'organisme. Françoise Porteu est directrice de recherche à l'Inserm. Elle anime une équipe qui étudie le vieillissement des cellules souches hématopoïétiques.

Il s'agit de cellules de la moelle des os qui sont responsables du renouvellement permanent de nos cellules sanguines, globules rouges, globules blancs et plaquettes. Avec l'âge, ces cellules souches accumulent des cassures de l'ADN. Ces cassures modifient leurs propriétés : en

vieillissant, on fabrique plus de cellules myéloïdes (globules rouges, plaquettes, monocytes) et moins de lymphocytes (nos cellules immunitaires).

Puis on voit apparaître un clone de cellules mutées, initialement sans maladie. Ce clone est une première étape vers le développement d'une leucémie.

Françoise Porteu cherche donc à comprendre ce qui, au cours du vieillissement, conduit à ces altérations de l'ADN, en espérant prévenir à terme l'apparition de leucémies dues simplement à l'âge. ■

FRANÇOISE  
PORTEU  
Directrice de recherche,  
Inserm



« Comprendre ce qui fait vieillir l'ADN des cellules souches hématopoïétiques pour prévenir l'apparition de leucémies avec l'âge. »



La radiothérapie reste un des traitements les plus efficaces dans de nombreux cancers

## LES EXPOSITIONS AUX RADIATIONS

Florent de Vathaire, directeur de recherche à l'Inserm, concentre ses travaux sur l'épidémiologie des cancers et plus particulièrement sur l'épidémiologie des effets secondaires à long terme des traitements anticancéreux et sur le devenir des patients traités pour un cancer ou une tumeur.

Comme tout traitement, le traitement d'un cancer peut générer des effets secondaires.

Florent de Vathaire, directeur de recherche à l'Inserm, anime une équipe dédiée à l'épidémiologie des effets secondaires des thérapies anticancéreuses.

Il surveille notamment depuis 30 ans une cohorte d'enfants traités pour un cancer.

L'un des effets les plus redoutés de ces traitements est la survenue d'un cancer secondaire ou d'une leucémie secondaire. L'un des mécanismes de ces cancers ou leucémies secondaires est un endommagement de l'ADN par le traitement, mal ou insuffisamment réparé.

L'identification de cet effet secondaire a conduit à modifier certains traitements afin de réduire le risque de second cancer. ■

FLORENT  
DE VATHAIRE  
Directeur de recherche,  
Inserm



« Suivre les patients longtemps après la fin du traitement pour détecter ses effets secondaires retardés et adapter les pratiques. »



## SEA, SUN AND CANCER

Alain Sarasin, directeur de recherche émérite au CNRS, étudie les effets potentiellement dévastateurs des UV sur l'ADN, et analyse comment certaines prédispositions génétiques accroissent ces effets. Le soleil a des vertus indiscutables pour notre santé : par exemple, il favorise le métabolisme de la vitamine D qui protège du rachitisme. C'est aussi le cancérigène naturel le plus puissant pour l'homme.

Une partie de la lumière solaire est constituée de rayons ultraviolets (UV) que l'œil humain ne perçoit pas, mais qui sont des ondes très puissantes capables de traverser notre épiderme jusqu'au derme de notre peau.

Au cours de cette traversée qui a lieu dès que nous sommes en contact avec la lumière solaire, les UV endommagent l'ADN des cellules traversées en créant des lésions qui modifient la structure en double hélice. Les systèmes de réparation de l'ADN sont sollicités mais pas toujours efficaces et ces lésions induisent alors des mutations qui peuvent aboutir au développement d'une tumeur.

Les cancers de la peau liés au soleil sont les tumeurs malignes les plus fréquentes dans la population mondiale.

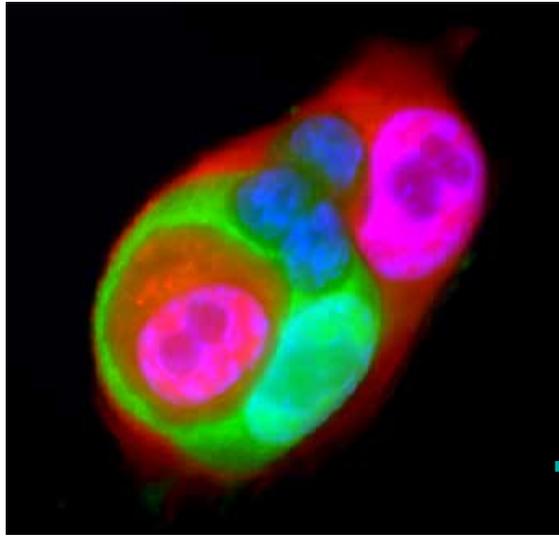
Dans la lumière solaire qui arrive au contact de notre peau, il y a deux composantes : les UVB (5% du spectre solaire) les plus toxiques pour l'ADN et donc les plus cancérigènes, et les UVA, composant 95% des UV solaires mais moins cancérigènes.

Mais les UVA pénètrent plus profondément dans le derme et sont responsables du vieillissement de la peau exposée (rides, dessèchement, taches cutanées, perte d'élasticité). ■

« Étudier comment les ultraviolets endommagent notre ADN et comment certaines maladies génétiques renforcent cet effet. »

ALAIN  
SARASIN  
Directeur de recherche  
émérite, CNRS





Suivre les patients longtemps après la fin du traitement pour détecter ses effets secondaires retardés et adapter les pratiques.

## DE LA RÉPARATION DE L'ADN À L'IMMUNOTHÉRAPIE

Aurélien Marabelle est médecin à Gustave Roussy et anime le programme de recherche clinique en immunothérapie, Laurence Zitvogel est professeure à l'Université Paris-Sud et dirige à Gustave Roussy un programme de recherche en immunologie des cancers. Tous deux assurent le lien entre réparation de l'ADN et immunothérapie.

L'immunothérapie est une stratégie thérapeutique très prometteuse en cancérologie qui stimule les cellules immunitaires de l'organisme contre les cellules tumorales.

Les patients qui répondent le mieux à l'immunothérapie (utilisant des anticorps appelés anti-PD1 ou PDL1) sont ceux qui ont un nombre de mutations

très élevé dans leur génome tumoral (10 à 100 fois plus de mutations que dans les autres cancers).

Ce taux élevé de mutation peut être dû à une défaut de réparation de l'ADN.

Ce sont les produits de ces gènes mutés (néoantigène) qui sont reconnus par le système immunitaire. ■

« L'immunothérapie est une stratégie thérapeutique très prometteuse en cancérologie. »

AURÉLIEN  
MARABELLE

Directeur médical du  
Programme d'Immunothérapie  
Gustave Roussy (GRIP)





---

La cellule utilise plusieurs systèmes de réparation de son ADN.

---



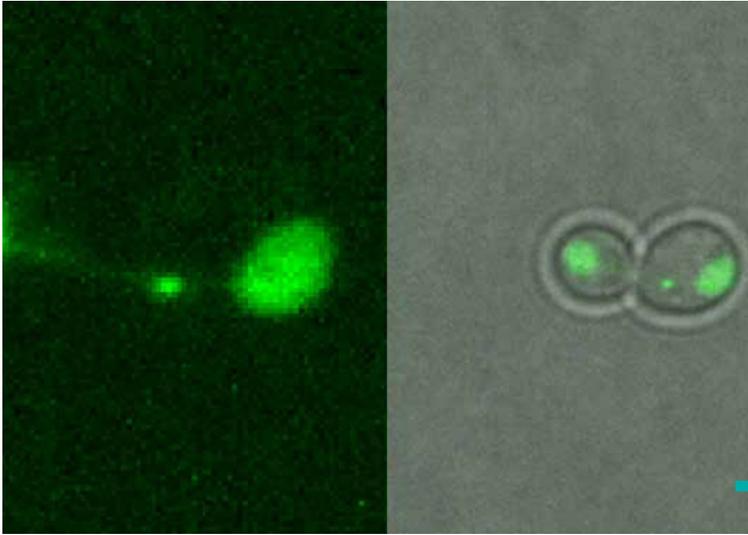
# 4

## *LES SYSTÈMES DE RÉPARATION DE L'ADN*

Plusieurs systèmes de réparation de l'ADN identifient, signalent et corrigent les dommages de l'ADN dans nos cellules et contribuent à maintenir l'intégrité du génome. Compte tenu du nombre

d'agressions dont est victime chaque cellule, ces systèmes ne fonctionnent pas si mal. Notre machinerie de réparation de l'ADN est très réactive, finement contrôlée et globalement très efficace.





L'ADN des levures sert de modèle pour comprendre des mécanismes généraux de réparation.

## DE LA **LEVURE** À L'HOMME

L'équipe de Gérard Mazon, jeune chargé de recherche au CNRS, utilise la levure *Saccharomyces cerevisiae* comme modèle d'étude afin d'obtenir des informations sur les mécanismes de la réparation de l'ADN. Les résultats obtenus chez la levure ont souvent permis de comprendre ce qui se passe dans les cellules humaines.

L'ADN des cellules subit des lésions dont la plus préjudiciable est la cassure double brin. Cette cassure entraîne un arrêt du cycle cellulaire.

La cellule doit réparer la lésion avant de poursuivre son cycle aboutissant à sa division en deux cellules filles dont le génome a conservé son intégrité. Soit la cellule répare correctement la cassure et reprend le cours de son cycle, soit ce n'est pas le cas et, si elle survit à cette erreur, cela peut être la première étape vers la transformation de la cellule normale en cellule maligne.

Le mécanisme étudié par Gérard Mazon s'appelle la recombinaison homologue. C'est

un processus de réparation des cassures doubles brins qui est crucial pour le maintien de l'intégrité du génome.

Il se déroule en plusieurs étapes, dont la régulation reste encore mal connue.

Au cours des étapes tardives de la recombinaison homologue, il peut y avoir ou non un échange de matériel génétique entre les deux brins d'un même chromosome, appelé crossing-over.

Le but de l'équipe est d'identifier les protéines impliquées dans l'une ou l'autre de ces voies, puis de déterminer si le système fonctionne de la même façon dans les cellules humaines. ■



**GÉRARD  
MAZON**  
Chargé de recherche,  
Inserm

« Étudier la recombinaison homologue chez la levure pour mieux appréhender ses mécanismes dans les cellules humaines. »

## L'ADN DANS L'ESPACE: L'ORGANISATION DE L'ADN DANS LE NOYAU EN 3D

**Yegor Vassetzky est directeur de recherche au CNRS. Son équipe étudie les conséquences des translocations chromosomiques.**

Il s'agit d'un événement moléculaire fréquemment observé dans les cellules cancéreuses : un morceau de chromosome est échangé avec un autre morceau de chromosome.

A l'échelle moléculaire, un gène change de place dans l'ADN et cela change complètement sa régulation. Une seule erreur de ce type suffit parfois à provoquer un cancer.

Pour qu'une translocation chromosomique survienne, il faut trois événements successifs : des cassures double-brins de l'ADN (cassures des deux brins, déjà évoquées), une erreur de l'un des systèmes de réparation de l'ADN, et une proximité dans l'espace entre deux régions chromosomiques.

Un exemple : le lymphome de Burkitt survient souvent chez des personnes qui ont eu une infection virale par le virus d'Epstein-Barr EBV (celui de la mononu-

cléose infectieuse en Europe) ou par le virus du SIDA (VIH).

Dans les cellules malades, on trouve une translocation entre les chromosomes 8 et 14 qui déplace un gène (on l'appelle MYC) et le place à proximité d'une région de l'ADN (appelée IGH) qui va déclencher une forte expression du gène MYC.

L'équipe de Yegor Vassetzky a montré que l'infection virale change la place des chromosomes dans le noyau et rapproche les régions IGH et MYC.

Et cela explique sans doute la fréquence de ces lymphomes chez les sujets qui ont contracté une infection par un de ces virus.

Il reste à comprendre pourquoi l'infection virale induit ces changements, comment se fait l'erreur de réparation et comment les prévenir. C'est ce à quoi s'emploie cette équipe. ■



YEGOR  
VASSETZKY  
Directeur de recherche,  
CNRS

« Comprendre si l'organisation des chromosomes dans le noyau conditionne les échanges entre chromosomes observés dans les tumeurs. »

## DE LA BIOCHIMIE DE LA RÉPARATION AU TRAITEMENT DE CERTAINS CANCERS

**Murat Saparbaev et Alexandre Ishchenko sont deux chercheurs au CNRS qui animent une équipe dédiée à l'étude des processus de maintien de l'intégrité du génome.**

On l'a vu, l'ADN cellulaire est continuellement agressé par les radicaux libres de l'oxygène produits dans les cellules.

Cette équipe étudie la réparation des dommages oxydants. Par exemple, l'oxydation crée des ponts rigides entre les deux brins de l'ADN (on parle de pontage inter-brins) ou modifie les bases de l'ADN (on parle *d'adduits* encombrants) et déforme la double hélice.

L'équipe se focalise sur trois des systèmes de réparation de l'ADN et explore comment ils travaillent ensemble. Pour l'exemple, un de ces systèmes de réparation utilise une enzyme au nom barbare : la poly(ADP-ribose)polymérase.

Comme ce nom est difficile, on parle de PARP. On peut la bloquer. Drôle d'idée a priori que celle conduisant à bloquer une voie de réparation de l'ADN. Mais des chercheurs ont montré que si, dans une cellule cancéreuse, une autre voie de réparation de l'ADN est bloquée par la mutation de BRCA1, le fait d'inhiber la PARP tue cette cellule.

Dans cette stratégie thérapeutique, seuls les cellules cancéreuses seront tuées, limitant ainsi les effets secondaires.

Il existe maintenant des médicaments inhibiteurs de PARP utilisés dans le traitement de certains cancers. ■



ALEXANDRE  
ISHCHENKO  
Chargé de recherche,  
CNRS

*« Comprendre très précisément comment fonctionnent les différents systèmes de réparation de l'ADN et en tirer de nouvelles stratégies thérapeutiques. »*



MURAT  
SAPARBAEV  
Directeur de recherche,  
CNRS

## LES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUE DE L'ADN

Olivier Bernard est directeur de recherche à l'Inserm et dirige une unité de recherche à Gustave Roussy dédiée à l'étude des hémopathies malignes. Il y a quelques années, il a découvert qu'un gène, appelé *TET2*, était très souvent muté dans ces maladies. Ce gène code une enzyme qui régule la méthylation de l'ADN.

La méthylation des cytosines (la base C) de l'ADN est une modification **épigénétique**. C'est une information qui n'est pas inscrite directement dans l'ADN.

La cytosine peut être modifiée par méthylation ou par déméthylation. Ce qui nécessite des enzymes.

TET2 est l'enzyme responsable de la première étape de déméthylation des cytosines. Quand elle est mutée, elle ne fonctionne plus et il y a trop de cytosines méthylées dans l'ADN. Ce qui modifie l'expression des gènes dans la cellule.

De nombreuses mutations de l'ADN identifiées dans les cellules cancéreuses

affectent des gènes codant des protéines capables de provoquer des modifications épigénétiques de l'ADN.

Il ne s'agit pas seulement de la méthylation des cytosines, mais aussi de toute une série de modifications biochimiques des histones, qui sont des protéines associées à l'ADN (on parle même de « code des histones » pour décrire ces modifications).

Des médicaments couramment utilisés ou en développement cherchent à corriger les conséquences épigénétiques de ces mutations. Plusieurs équipes de recherche de Gustave Roussy sont investies dans ce domaine. ■



OLIVIER  
BERNARD  
Directeur de recherche,  
Inserm

« Explorer les altérations épigénétiques de l'ADN dans les cellules cancéreuses et leur impact sur la réparation de l'ADN. »



---

**La radiothérapie élimine les cellules  
cancéreuses en endommageant leur ADN.**

---



# 5

## *PROVOQUER DES LÉSIONS DE L'ADN POUR SOIGNER*

Cela peut sembler paradoxal mais l'un des effets de nombreux médicaments utilisés en chimiothérapie et des radiations ionisantes utilisées en radiothérapie est d'endommager l'ADN des cellules tumorales.

L'accumulation de lésions sur l'ADN

provoquées par ces traitements va saturer les systèmes de réparation de l'ADN.

Seules les cellules cancéreuses qui se divisent activement succomberont alors que les cellules normales, qui se divisent beaucoup moins, survivront.





## COMPRENDRE LES EFFETS BIOLOGIQUES DE LA RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie est un traitement locorégional utilisé dans de très nombreux cancers. Elle utilise des radiations ionisantes qui endommagent l'ADN des cellules malades et bloquent leur division ou provoquent leur élimination. La radiobiologie est l'étude des effets des radiations ionisantes sur les tissus malades et normaux.

Éric Deutsch, professeur de radiothérapie à la Faculté de Médecine Paris-Sud, dirige le département de radiothérapie de Gustave Roussy et l'équipe de recherche Inserm en radiobiologie. Cette équipe explore les mécanismes de la mort des cellules malades induite par les radiations et, cherche des médicaments dont

l'association aux radiations peut renforcer leurs effets sur les cellules malades. Un autre aspect important de la recherche de cette équipe est d'apprendre à toujours mieux protéger les cellules normales des effets des radiations ionisantes afin d'en limiter les effets secondaires et d'améliorer leur tolérance. ■



ÉRIC  
DEUTSCH  
Directeur du département  
de Radiothérapie,  
Gustave Roussy

*« Améliorer la capacité des radiations ionisantes à endommager l'ADN des cellules cancéreuses tout en respectant l'ADN des cellules normales, cela passe par des progrès technologiques (machines toujours plus précises) mais aussi par une meilleure compréhension des effets biologiques des radiations. »*



## LES DÉRIVÉS DU PLATINE UTILISÉS COMME CHIMIOTHÉRAPIE

En oncologie, les sels de platine sont fréquemment utilisés comme médicament de chimiothérapie. Leurs propriétés thérapeutiques ont été découvertes dans les années 1960.

Ils induisent des dommages de l'ADN en s'intercalant entre les bases de l'ADN, comme de nouveaux barreaux de l'échelle d'ADN mais des barreaux anormaux, qui déforment la double hélice. Ils forment aussi des ponts entre certaines bases de l'ADN à l'extérieur de la

double hélice. Ces « adduits » peuvent être réparés si la cellule dispose d'un système de réparation efficace et, dans ce cas, elle survit. Dans le cas contraire, les « adduits » bloquent la réplication et la transcription de l'ADN, ce qui conduit à la mort de la cellule cancéreuse. ■

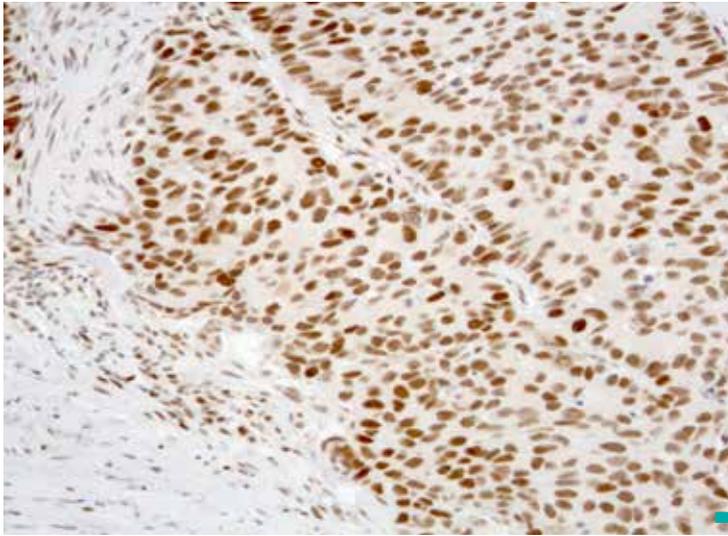
*« Dans les années 1960, un chercheur américain s'est aperçu par hasard que l'électrolyse d'électrodes de platine empêchait les cellules de se diviser. Au début des années 1980, le cisplatine est devenu un médicament anticancéreux, très largement utilisé depuis. »*



ANGELO  
PACI  
Chef du service de  
Pharmacologie,  
Gustave Roussy



SOPHIE  
BROUTIN  
Pharmacienne,  
Gustave Roussy



On peut détecter la présence de protéines de réparation de l'ADN dans un tissu en les colorant. Ici, ce sont des protéines de réparation ERCC1 dans un cancer du poumon.

## RÉSISTANCE AUX DERIVÉS DU PLATINE

La protéine de réparation de l'ADN appelée ERCC1 participe à l'élimination des adduits de platine sur l'ADN et provoque donc une résistance des cellules aux médicaments dérivés du platine utilisés en chimiothérapie.

Avec sa protéine partenaire XPF, la protéine ERCC1 forme une structure agissant comme une paire de ciseaux qui coupe l'ADN aux endroits où se situent les adduits de platine. Les bases excisées sont remplacées par des bases normales. Les lésions de l'ADN induites par le médicament sont éliminées et le traitement n'a pas d'effet.

Le niveau d'expression d'ERCC1 dans les cellules cancéreuses reflète leur capacité de réparation des adduits de platine. Il s'agit donc d'un biomarqueur : la mesure du niveau d'expression d'ERCC1 permet de prédire l'efficacité d'un traitement par un dérivé du platine.

L'équipe de Jean-Charles Soria, Professeur d'oncologie médicale à la Faculté de médecine Paris Sud, et Responsable du Département Innovation Thérapeutique et Essais Précoces (DITEP), a démontré que la protéine ERCC1 existe sous quatre formes distinctes et que toutes n'ont pas la même fonction. Il existe des formes d'ERCC1 qui ne participent pas à l'élimination des adduits.

Les chercheurs de cette équipe développent des outils innovants capables de détecter spécifiquement les formes d'ERCC1 responsables de résistance à certaines chimiothérapies. Ils cherchent aussi un moyen de neutraliser la forme d'ERCC1 responsable de résistance. ■



KEN  
OLAUSSEN  
Maître de conférences,  
Université Paris-Sud



JEAN-CHARLES  
SORIA  
Chef du département  
d'Innovation Thérapeutique  
et des Essais Précoces,  
Gustave Roussy

*« Trouver des biomarqueurs du fonctionnement des systèmes de réparation de l'ADN pour connaître rapidement et simplement les chances de succès et d'échec d'un traitement ciblant l'ADN. »*



IDH1 et IDH2 sont des enzymes qui participent au métabolisme de la cellule notamment au cycle de Krebs dans la mitochondrie.

## L'EXEMPLE DES INHIBITEURS DES FORMES MUTÉES D'IDH1 OU IDH2

Les gènes IDH1 et IDH2 codent des enzymes qui participent à la régulation de la méthylation des cytosines de l'ADN, comme TET2. Virginie Pénard-Lacronique, directrice de recherche à l'Inserm, et Stéphane de Botton, maître de conférence à la Faculté de Médecine Paris-Sud s'intéressent aux médicaments inhibiteurs des formes mutées de ces enzymes dans le traitement des leucémies aiguës.

Ces médicaments inhibent l'enzyme mutée, sans bloquer l'enzyme normale. Ils ont montré, d'abord dans des modèles expérimentaux puis chez les patients atteints de leucémie aiguë, que ces médicaments étaient capables d'induire d'excellentes réponses en restaurant une fonction enzymatique normale, ce qui corrige les altérations épigénétiques de l'ADN et restaure une expression normale des gènes dans les cellules.

Dans une leucémie, les mutations de l'ADN induisent un blocage de la différenciation

des cellules souches hématopoïétiques. Celles-ci ne sont plus capables de former normalement les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes du sang. Des cellules immatures s'accumulent dans la moelle osseuse et le sang, parfois en très grande quantité.

En inhibant les formes mutées des enzymes IDH1 ou IDH2, ces nouveaux médicaments restaurent la capacité de différenciation des cellules souches hématopoïétiques qui fabriquent à nouveau normalement toutes les cellules du sang. ■



VIRGINIE  
PÉNARD-LACRONIQUE  
Directrice de recherche,  
Inserm

*« Inhiber spécifiquement des enzymes mutées dans les cellules malades pour corriger les altérations épigénétiques de l'ADN et restaurer les capacités de différenciation des cellules immatures en cellules matures. »*



---

Un défaut génétique de la réparation  
de l'ADN expose au(x) cancer(s)

---

# 6

## *LES MALADIES DE LA RÉPARATION DE L'ADN*

L'ADN est identique dans toutes nos cellules normales. Ce patrimoine génétique est transmis de génération en génération. Dans certaines familles, une mutation d'un gène de réparation de l'ADN fait partie du patrimoine génétique. Elle provoque une très grande sensibilité de l'ADN aux dommages et prédispose à la survenue de cancers. Encore une fois, l'exemple le plus connu est la

mutation du gène *BRCA1* dans la famille d'Angelina Jolie. L'étude des familles prédisposées aux lésions de l'ADN mal réparées a permis de déchiffrer de nombreux mécanismes de réparation. Elle permet aussi de détecter les familles à très haut risque, de mettre en place une surveillance, de proposer des mesures de prévention et un conseil génétique, et d'adapter les traitements.

---

## LES CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE

---

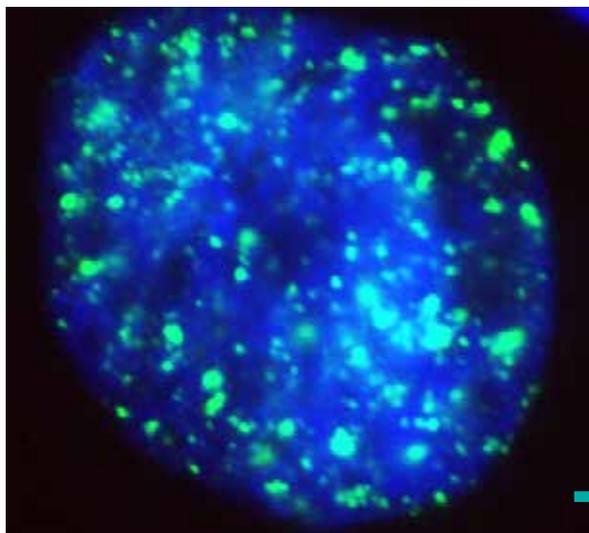
Des progrès considérables ont été accomplis dans la compréhension des bases génétiques de la prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire. Deux gènes majeurs de prédisposition, appelés *BRCA1* et *BRCA2*, ont été identifiés.

Les femmes porteuses d'une mutation dans un de ces deux gènes ont un risque de cancer considérablement augmenté (6-7 fois pour le sein et 3-4 fois pour l'ovaire).

Le rôle des protéines codées par ces gènes dans la réparation de l'ADN est bien établi. La défaillance de ce mécanisme de réparation de l'ADN chez les sujets porteurs d'une de ces mutations est bien identifiée.

Des stratégies thérapeutiques ciblées exploitant ces défaillances ont été développées avec un certain succès. Ces connaissances n'ont pas encore permis de définir des stratégies de prévention autre que la mastectomie et l'ovariectomie prophylactiques.

---



*BRCA1* est une protéine qui participe à la formation des foyers de réparation de l'ADN (en vert) quand il est endommagé.

---

## LES DÉFAUTS HÉRÉDITAIRES DE LA RÉPARATION DU GÉNOME

Il existe des formes héréditaires de la plupart des cancers, et elles ne sont pas rares : on estime que 5 à 10% des cancers surviennent dans un contexte de prédisposition familiale. Leur caractère héréditaire est évoqué lorsqu'il existe un nombre élevé de cancers dans une même famille.

On estime qu'un individu sur 200 développera un cancer du sein, du poumon ou de la prostate en raison d'une prédisposition héréditaire qu'il (elle) a héritée d'un de ses parents et qu'il (elle) transmettra à ses enfants. Les cancers représentent donc des maladies génétiques bien plus fréquentes que les maladies génétiques classiques.

Il est remarquable d'observer qu'en majorité, les formes héréditaires de cancer sont dues à des mutations dans des gènes assurant la surveillance et la réparation de l'ADN. C'est le cas du gène *TP53*, codant la protéine p53, encore appelée « gardienne du génome ».

Elucider les fonctions précises de ces gènes dans la surveillance et la réparation de l'ADN est donc un enjeu majeur pour comprendre la prédisposition au cancer. ■

*5% des cancers du sein sont réellement héréditaires et résultent d'une anomalie génétique, notamment une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.*



## L'ONCOGÉNÉTIQUE

**Brigitte Bressac de Paillerets est biologiste et généticienne, Olivier Caron est clinicien et oncogénéticien. Ils ont en charge la détection des prédispositions familiales des cancers et le conseil génétique aux familles atteintes de cancer.**

Lorsqu'une anomalie dans un des gènes de réparation de l'ADN est présente dans le patrimoine génétique d'une famille, il existe une prédisposition à développer des cancers. Cette prédisposition est plus ou moins marquée selon le gène atteint. On suspecte une prédisposition lorsqu'il existe chez une personne ou dans sa famille un nombre inhabituel de cancer ou alors lorsqu'un cancer est diagnostiqué chez une personne beaucoup plus jeune que ce que l'on voit habituellement pour une même maladie.

La connaissance des prédispositions est à l'origine d'une discipline médicale, l'oncogénétique. Son premier objectif est de déterminer la prévention à faire chez les proches de ceux qui ont eu un cancer dans une situation évocatrice. L'oncogénéticien retient alors l'indication de tests génétiques. L'analyse d'un gène n'a de sens que si l'on connaît les conséquences de sa mutation en terme de risque.

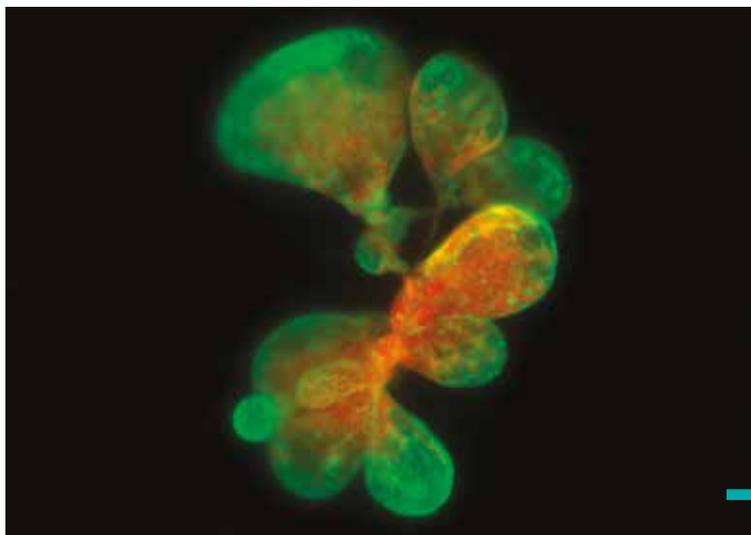
Si une prédisposition est trouvée, le résultat peut alors être utilisé dans la famille pour savoir qui en a hérité et qui n'en est pas porteur. Les apparentés non porteurs sont rassurés, car ils ne partagent pas le risque. Les porteurs, même s'ils ne développeront pas systématiquement un cancer, sont orientés vers des programmes de prise en charge adaptée au risque. Si aucune anomalie n'est trouvée, on ne peut malheureusement pas exclure la prédisposition : la surveillance des proches ne peut reposer sur des tests génétiques et est alors établie uniquement sur des bases statistiques.

Depuis peu, la connaissance d'une prédisposition permet d'orienter le traitement d'un cancer pour accroître son efficacité ou limiter ses effets secondaires. La médecine personnalisée s'adapte non seulement aux caractéristiques moléculaires d'une tumeur, mais aussi au patrimoine génétique du patient. ■

*« L'identification d'une prédisposition génétique permet d'évaluer le plus précisément possible les risques de cancer dans une famille. »*



**OLIVIER  
CARON**  
Responsable du comité  
d'oncogénétique,  
Gustave Roussy



La maladie de Fanconi perturbe la division cellulaire.

## L'ANÉMIE DE FANCONI

Filippo Rosselli est directeur de recherche au CNRS. Il étudie l'*anémie de Fanconi*, une maladie génétique rare qui associe une défaillance du système hématopoïétique et une prédisposition aux leucémies et aux cancers des voies aérodigestives supérieures.

Son équipe explore la sensibilité anormale des cellules de ces maladies aux « pontages de l'ADN », des lésions très sévères. Les travaux de l'équipe permettent de mieux comprendre comment l'ADN reprend sa réplication après avoir réparé ces pontages. Cette réparation implique de nombreuses protéines - on parle de voie de Fanconi - et la mutation de l'une ou l'autre de ces protéines FANC génère la maladie car la voie de Fanconi ne fonctionne plus.

L'anémie de Fanconi est donc une maladie « modèle ». L'équipe de Filippo Rosselli utilise des cellules issues de jeunes patients pour étudier ses mécanismes.

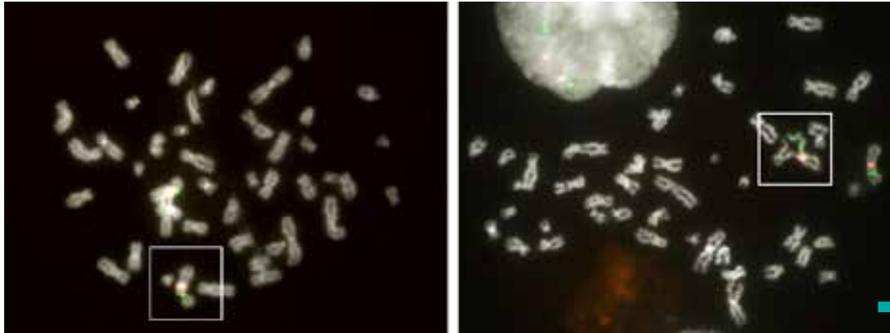
Les patients sont rares. Leurs cellules sont rares et c'est une difficulté. Cette équipe doit analyser en profondeur un matériel biologique en quantité très limitée. Mais elle a développé des approches technologiques originales et modélisé la maladie chez la souris pour en étudier les mécanismes moléculaires.

Il existe des paradoxes illustrant la complexité du sujet : l'absence de certaines protéines FANC accélère le processus de transformation leucémique et induit une hypersensibilité à certaines chimiothérapies, alors que le maintien de ces mêmes protéines est nécessaire au développement d'un mélanome métastatique. ■



FILIPPO  
ROSSELLI  
Directeur de recherche,  
CNRS

« Contribuer à une meilleure définition des mécanismes d'élimination des lésions de l'ADN et de sauvegarde de la réplication. »



La maladie de Fanconi altère la structure des chromosomes.

## LA STABILITÉ DU GÉNOME

Valéria Naïm est une chargée de recherche à l'Inserm qui a créé son équipe avec le soutien de l'Union européenne.

Valéria Naim a longtemps travaillé avec Filippo Rosselli. Elle déchiffre patiemment les mécanismes de réparation de l'ADN dont l'altération génétique provoque un risque élevé de cancer et d'autres maladies.

Par exemple, elle a montré comment les altérations moléculaires responsables de la maladie de Fanconi induisaient une baisse du nombre de plaquettes. La fabrication des plaquettes dans la moelle osseuse est en effet un processus très particulier. Les précurseurs des plaquettes s'appellent des mégacaryocytes. Ces cellules divisent leur ADN plusieurs fois sans se diviser elles-mêmes. Puis ces mégacaryocytes envoient

dans les vaisseaux des prolongements qui se fragmentent pour donner les plaquettes. Valéria Naim a montré que les défauts de la réparation de l'ADN de la maladie de Fanconi perturbaient ce processus, entraînant une diminution des plaquettes dans le sang et un risque de saignement. Valéria Naim étudie aussi l'instabilité du génome au niveau de sites de l'ADN appelés sites fragiles communs.

C'est au niveau de ces sites que surviennent plus volontiers les cassures chromosomiques qui conduisent à des aberrations (on parle de translocations), dans lesquelles un fragment de chromosome se déplace vers un autre chromosome. ■

« Les défauts de réparation de l'ADN peuvent perturber la formation des plaquettes sanguines. »



VALÉRIA  
NAÏM  
Chargée de recherche,  
Inserm



Les enfants de la lune se protègent en permanence des rayons du soleil qui endommagent leur ADN.

## LES ENFANTS DE LA LUNE

Les UV solaires entraînent des lésions sur la molécule de l'ADN de nos cellules de la peau et sont sources de cancers cutanés.

Des systèmes de réparation de l'ADN efficaces permettent d'éliminer la grande majorité des lésions et d'éviter longtemps le développement de tumeurs. Les tumeurs cutanées liées à une exposition solaire importante ne se produisent, en général, qu'après l'âge de 60 ans.

Mais il arrive que le système de réparation des lésions induites par les UV soit constitutivement déficient. C'est une maladie génétique rare appelée **xeroderma pigmentosum (XP)**, plus connue sous le nom d'enfants de la lune. Dans l'ADN de ces enfants, il existe une mutation des deux copies d'un gène (donc transmise par les deux parents chacun apportant une copie

mutée, ce type de transmission est favorisé par la consanguinité) et cette mutation « homozygote » les rend incapables d'éliminer les lésions induites par les UV.

Ces enfants développent des tumeurs cutanées gravissimes dès l'âge de 4-5 ans, ce qui obère leur espérance de vie. Gustave Roussy est le seul établissement en France à faire le diagnostic de cette prédisposition, par des tests cellulaires et moléculaires.

L'Association française des enfants de la lune, en concertation avec les scientifiques et les médecins, diffuse des mesures de protection des enfants atteints, ce qui a permis d'accroître leur espérance de vie, devenue quasi-normale. ■

ALAIN  
SARASIN  
Directeur de recherche  
émérite, CNRS



« Chez les enfants de la lune, on ne sait pas encore corriger l'anomalie génétique mais on a appris à protéger les enfants atteints. »

*PETIT DICO*

## PETIT DICO

### ADN

L'ADN (acide désoxyribonucléique), est une molécule, en forme de double hélice, présente dans le noyau des cellules et contient les gènes.

### ARN

L'ARN (acide ribonucléique) est notamment le produit d'expression des gènes qui permettra la fabrication des protéines.

### Adduit

L'adduit est une molécule qui se fixe sur une des 4 bases de l'ADN (ATGC) et génère une lésion encombrante qui affectera la réplication de l'ADN et la transcription (expression des gènes).

### Anémie de Fanconi

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique rare faisant partie des syndromes d'insuffisance médullaire héréditaires (en anglais : Inherited Bone Marrow Failure syndromes). Elle touche les deux sexes et son diagnostic n'est souvent fait qu'au stade médullaire ; l'évolution hématologique se fait vers une aplasie médullaire sévère ou une leucémie.

### BRCA1 et BRCA2

*BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs de tumeurs qui agissent comme des gardiens du génome. Lorsque l'un de ces gènes est muté constitutivement, il y a une réplication anormale des cellules et une tendance à développer des cancers du sein ou de l'ovaire. Ils contrôlèrent la régulation du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN mais les études précises manquent encore.

### Cellule

La cellule est l'unité de base de chaque être humain et contient son ADN. Chaque cellule est adaptée à une fonction et les cellules identiques forment un tissu. Dans le corps humain adulte, le nombre total de cellules est estimé à près de 70 000 milliards. Le nombre de cellules renouvelées chaque jour est estimé à 200 milliards. Le noyau d'une cellule humaine contient 46 chromosomes.

### Cycle de Krebs

Le cycle de Krebs correspond à une série complexe de réactions biochimiques produisant le carburant de nos cellules par dégradation d'éléments organiques (sucres) par l'oxygène. C'est cela que l'on appelle la respiration : la consommation d'oxygène et de sucre pour produire de l'énergie.

### Enzyme

Protéine accélérant les réactions chimiques de l'organisme.

### Épigénétique

Alors que la génétique correspond à l'étude des gènes, l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN.

### Génome

Le génome est l'ensemble de l'information génétique, contenue dans la molécule d'ADN.

## **Levure de bière**

(*Saccharomyces cerevisiae*)

C'est le premier organisme dont le génome a été entièrement séquencé en 1996. Les chercheurs ont établi la séquence génétique de plus de 6000 gènes répartis sur 16 chromosomes de cet organisme unicellulaire. Par la suite il a été montré que certains gènes de la levure ressemblaient beaucoup à ceux de l'homme. Il s'agit de gènes homologues. De plus, ses mécanismes cellulaires et ses différents acteurs présentent également des similitudes avec ceux de l'homme. La levure peut nous fournir des informations sur ces gènes homologues et leurs produits, les protéines, ainsi que sur les mécanismes de biologie moléculaire. La levure peut ainsi être utilisée en tant qu'outil afin de modéliser et d'étudier les processus impliqués dans la cancérogenèse chez l'homme.

## **Mitochondrie**

Élément d'une cellule dont le rôle essentiel est d'assurer la respiration cellulaire, la mise en réserve de l'énergie par la cellule et le stockage de certaines substances.

## **Oncogénétique**

L'oncogénétique est une discipline médicale qui a pour objet l'étude des anomalies génétiques (mutations) comportant un risque héréditaire de prédisposition familiale à un ou plusieurs cancers et la prise en charge des personnes à risque.

## **Protéine**

Macromolécule constituée par l'association d'acides aminés.

## **Radicaux libres de l'oxygène**

Un radical libre de l'oxygène est obtenu par cassure d'une molécule possédant des liaisons à l'oxygène (sous l'action des UV, par exemple).

## **Xeroderma Pigmentosum**

(XP)

Maladie génétique héréditaire rare responsable d'une sensibilité extrême aux rayons UV (ultraviolets). S'ils ne sont pas totalement protégés de la lumière du soleil, les malades subissent un vieillissement accéléré de la peau et développent inévitablement des lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers. Cette maladie est aussi appelée « enfants de la lune ».



## **Conception - Réalisation**

Gustave Roussy  
Direction de la Recherche  
Direction de la Communication  
Juillet 2016

## **Crédits photos**

- Gustave Roussy, Direction de la communication
- Inserm
  - page 18 Inserm / Reina-San Martin, Bernardo
  - page 19 Inserm / Saint-Ruf, Claude
  - page 35 Inserm / Torpier, Gérard
- Wikipédia
  - page 20. Andrjusgeo at the Lithuanian language. Wikipedia, CC BY-SA 3.0
- Association les enfants de la lune, Page 42

## **Illustration encart**

CED-Web.fr

## **Impressions**

Document : Service reprographie Gustave Roussy  
Impression encart : Imprimerie Grillet

## **Gustave Roussy**

01 42 11 51 58 / 114, rue Édouard-Vaillant  
94805 Villejuif Cedex - France

[www.gustaveroussy.fr](http://www.gustaveroussy.fr)



# ALLEZ ENCORE PLUS LOIN AVEC NOUS CONTRE LE CANCER

Associez-vous au quotidien d'une équipe de recherche pour combattre le cancer efficacement.

CANCER DE L'ENFANT

CANCER DE L'OVAIRE

CANCER DE LA PEAU

CANCER DU POUMON

CANCER DE LA PROSTATE

CANCER DU SEIN

MIEUX VIVRE LE CANCER

RADIOTHÉRAPIE

POUR METTRE EN PLACE VOTRE PARRAINAGE, RIEN DE PLUS SIMPLE

- Sur [www.gustaveroussy.fr/parrainage](http://www.gustaveroussy.fr/parrainage)
- Au service des Dons & Legs (Rez-de-chaussée de l'hôpital, Bureau 831)
- Par téléphone au 01 42 11 62 10



DONNER 25€ PAR MOIS pendant 3 ans (soit 8,50€/mois après déduction fiscale)

**GUSTAVE ROUSSY**  
CANCER CAMPUS GRAND PARIS

