



Communiqué de presse

6 septembre 2023

Découverte d'un système de réparation de l'ADN inédit, un nouvel espoir pour le traitement des cancers du sein et de l'ovaire

Près de la moitié des cancers du sein et de l'ovaire sont liés à la défaillance de systèmes biologiques qui réparent les cassures de l'ADN. Des chercheurs de l'Institut Curie, de l'Inserm et du CEA dévoilent un mécanisme de réparation de l'ADN jusque-là inconnu impliquant une protéine : Pol Θ , capable d'agir pendant la division cellulaire. Publiés dans *Nature* le 6 septembre 2023, leurs résultats ouvrent la voie au développement de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des cancers, en particulier du sein et de l'ovaire.

Rayons ultraviolets, alcool, tabac, prédispositions héréditaires, mutations spontanées... de nombreux facteurs endommagent constamment notre génome. Parmi ces lésions, les cassures qui touchent les deux brins de l'ADN simultanément sont les plus délétères. Notre organisme répare sans cesse ces dommages grâce à plusieurs systèmes de réparation, dont la recombinaison homologue. Cependant, lorsque ces mécanismes sont défaillants (par exemple du fait d'une mutation génétique), ils peuvent être à l'origine de l'apparition d'un cancer. Ainsi, la corrélation prouvée entre les défauts de recombinaison homologue et l'agressivité des cancers ou leur résistance aux chimiothérapies actuelles souligne le besoin criant de nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses.

Un nouvel acteur majeur de la réparation de l'ADN : Pol Θ

Depuis quelques années, **un nouvel acteur de la réparation de l'ADN (la polymérase theta ou Pol Θ) a été identifié comme un espoir thérapeutique dans le traitement de ces cancers¹**. L'équipe « Mécanismes alternatifs de réparation de l'ADN dans les cancers »² menée par le Dr Raphaël Ceccaldi, chercheur Inserm à l'Institut Curie, vient d'élucider **le mécanisme d'action de cette polymérase et la raison pour laquelle cette enzyme est indispensable au développement des cancers du sein et de l'ovaire**.

Pour la première fois, les scientifiques ont montré que Pol Θ intervient là où les autres voies de réparation de l'ADN ne fonctionnent pas. Alors que le dogme était que la réparation de l'ADN était impossible au cours de la division cellulaire des cellules (lorsque l'ADN est extrêmement compacté), **l'équipe de l'Institut Curie a démontré que Pol Θ est active spécifiquement pendant la mitose lorsque les autres acteurs de la réparation sont inefficaces**.

« Avec mon équipe à l'Institut Curie, nous scrutons les mécanismes que la cellule met en place pour réparer son ADN, permettant notamment la survie des cellules cancéreuses. C'est grâce à la compréhension de tels mécanismes que nous pouvons échafauder de nouvelles pistes pour déjouer le cancer », explique le Dr Raphaël Ceccaldi, chercheur Inserm et chef d'équipe à l'Institut Curie. « Nos découvertes sur le rôle et le fonctionnement de la polymérase theta dans le maintien de l'intégrité du génome nous laisse entrevoir des perspectives thérapeutiques nouvelles contre le cancer, notamment du sein et de l'ovaire. »

¹ Ceccaldi R, Liu JC, Amunugama R, Hajdu I, Primack B, Petalcorin M, O'Connor KW, Konstantinopoulos PA, Elledge SJ, Boulton SJ, Yusufzai T, D'Andrea AD. [Homologous recombination \(HR\)-deficient tumors are hyper-dependent on POLQ-mediated repair](#). *Nature*. 2015 Feb 12;518(7538):258-62.

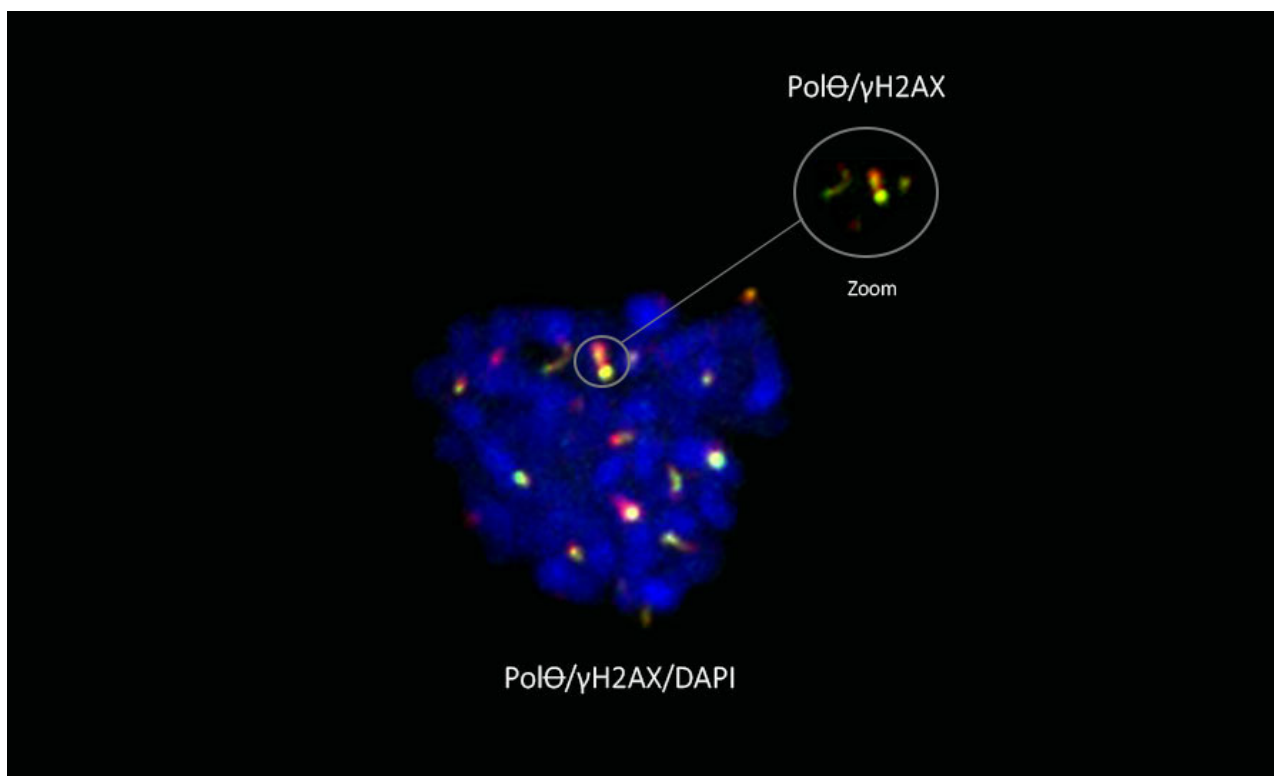
² Unité Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité - CHIP (U830, Institut Curie / Inserm)

L'intégrité du génome fortement conservée grâce à Pol Θ

Grâce à une collaboration avec l'équipe du Dr Sophie Zinn-Justin, chercheuse au CEA (Laboratoire de Biologie Structurale et Radiobiologie), les chercheurs sont allés encore plus loin : ils ont démontré que, pour réparer l'ADN, Pol Θ devait être activée par une enzyme présente spécifiquement pendant la division cellulaire. De plus, **les mécanismes permettant cette activation de Pol Θ semblent avoir été extrêmement conservés au cours de l'évolution. Cela suggère qu'ils jouent un rôle important dans le maintien de la stabilité du génome nécessaire au développement des organismes eucaryotes.**

Un espoir thérapeutique dans les cancers du sein et de l'ovaire

L'équipe du Dr Raphaël Ceccaldi a également mis en évidence que **l'inhibition de Pol Θ durant la division cellulaire par mitose empêche la bonne réparation de l'ADN et conduit par conséquent à la mort des cellules cancéreuses.** Avec près de la moitié des cancers du sein et de l'ovaire présentant des défauts de réparation de l'ADN par recombinaison homologe, cette étape constitue donc un point d'attention majeur pour lutter contre ces cancers. **Élucider les mécanismes moléculaires régissant l'utilisation et la régulation de Pol Θ pourrait, à terme, conduire au développement de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de ces cancers.**



*Pol Θ (vert) marque les cassures de l'ADN (γ H2AX, rouge) au niveau des chromosomes mitotiques (DAPI, bleu)
Echelle 5μM*

Référence :

Pol Θ is phosphorylated by PLK1 to repair double-strand breaks in mitosis.

Camille Gelot, Marton Tibor Kovacs, Simona Miron, Emilie Mylne, Alexis Haan, Liza Boeffard-Dosierre, Rania Ghouil, Tatiana Popova, Florent Dingli, Damarys Loew, Josée Guirouilh-Barbat, Elaine Del Nery, Sophie Zinn-Justin & Raphael Ceccaldi.

Nature – 6 septembre 2023 - <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06506-6>



Contacts presse

Elsa Champion - 07 64 43 09 28 / elsa.champion@curie.fr

Juliette Mamelonet – 01 58 47 90 12 / juliette.mamelonet@havas.com

Retrouvez le nouvel [espace presse](#) de l'Institut Curie dédié aux journalistes

A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1^{er} centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) plus de 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades. *Pour en savoir plus :* www.curie.fr

A propos de l'Inserm

Créé en 1964, l'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine, il se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines.

Pour en savoir plus : <https://www.inserm.fr/>

A propos du CEA

Le rôle du CEA est d'éclairer la décision publique et de donner les moyens scientifiques et technologiques aux forces vives (entreprises et collectivités), pour mieux maîtriser les mutations sociétales majeures : transition énergétique, numérique, santé du futur, défense et sécurité globale. Ses 20 000 collaborateurs travaillent au cœur des territoires dans 9 centres équipés de très grandes infrastructures de recherche, dans le cadre de partenariats académiques et industriels en France, en Europe et à l'international.

Pour en savoir plus : www.cea.fr