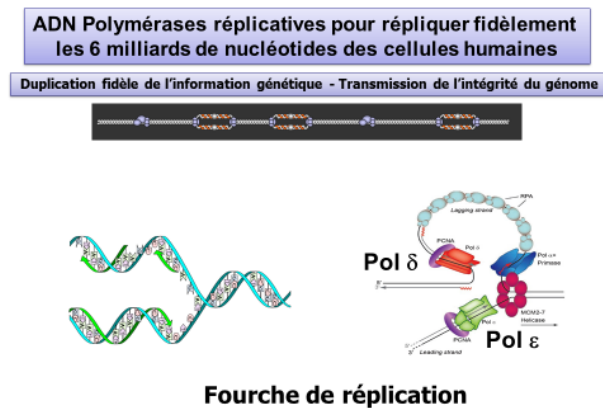


Ciblage de l'ADN-polymérase θ en oncologie

Jean-Sébastien Hoffmann, DR INSERM,
Laboratoire d'Excellence Toulouse Cancer (TOUCAN), Laboratoire de pathologie,
Institut Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole, 1 avenue Irène-Joliot-Curie,
31059 Toulouse CEDEX, France
jean-sebastien.hoffmann@inserm.fr

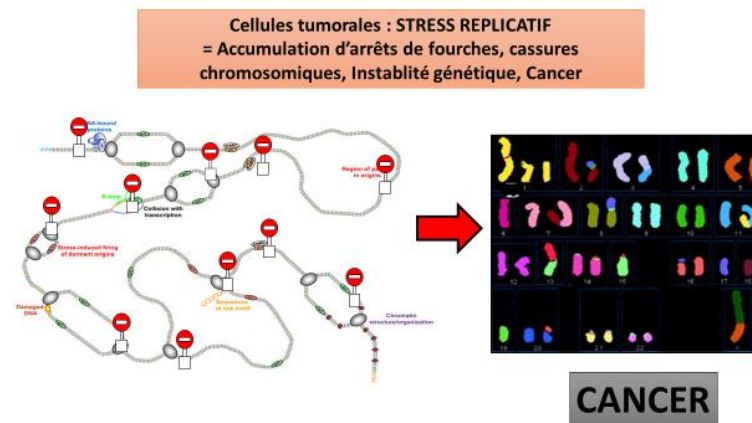
La machinerie de réplication de l'ADN est un processus biologique particulièrement efficace et critique qui assure la duplication de l'ensemble du génome humain avant la ségrégation des chromosomes et leur transmission à la génération cellulaire suivante. Elle débute au niveau de régions précises appelées origines de réplication, est activée de manière spatio-temporelle très contrôlée, et progresse sous la forme de fourches de réplication, composées de nombreux facteurs essentiels pour la duplication fidèle de l'ADN, dont les ADN répliquatives Pol δ et Pol ϵ , ainsi que pour la gestion de ces fourches en cas de rencontres d'obstacles endogènes (domaines chromosomiques complexes et structurés ; machinerie de transcription en activité) ou exogènes (facteurs génotoxiques de l'environnement). Les cellules normales assurent ce programme de duplication très complexe (Figure 1)

FIGURE 1



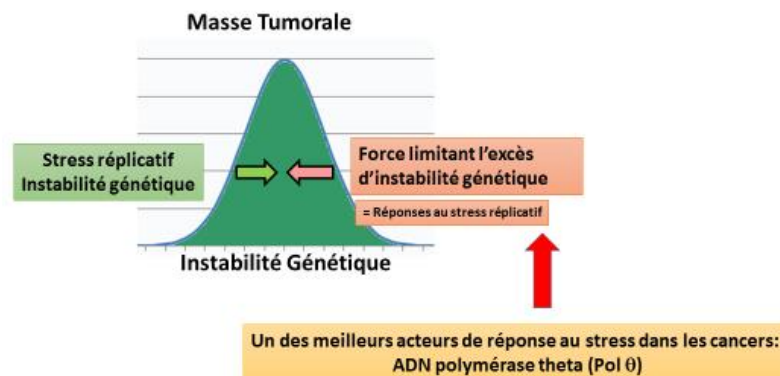
Dans les tumeurs, l'activation d'oncogènes souvent conduit à une dérégulation de ce programme, notamment par la perte du contrôle d'activation des origines et un processus de transcription très intensifié. On assiste alors à une accumulation de fourches de réplication bloquées (phénomène appelé « stress répliquatif », Figure 2) qui souvent dégénèrent en cassures chromosomiques et qui évoluent ensuite en une forte instabilité génomique, motrice de progression de nombreux cancers par expansion clonale et pressions de sélection.

FIGURE 2



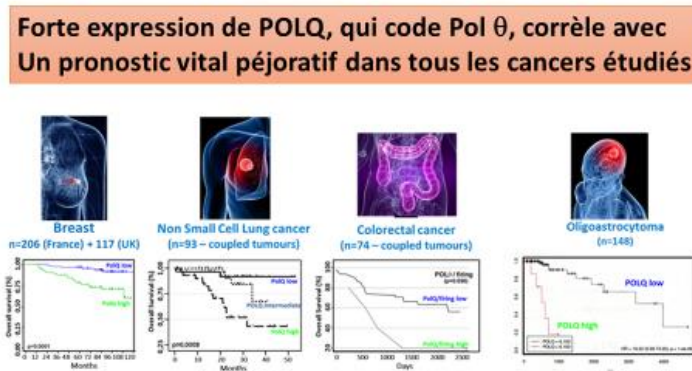
Si l'instabilité est effectivement un moteur de la progression des tumeurs, un excès de cette instabilité en revanche nuit à cette progression. Les cellules tumorales ont développé des stratégies pour limiter l'excès d'instabilité et maintenir un seuil tolérable pour leur survie (Figure 3).

FIGURE 3



Mon laboratoire a recherché depuis des années de telles stratégies et a montré qu'elles pouvaient constituer de puissants biomarqueurs pronostiques et des cibles thérapeutiques innovantes et pertinentes. La meilleure stratégie que nous avons révélée concerne un acteur majeur d'une voie de réparation de cassures d'ADN mutagène et très efficace, appelé MMEJ (Figure 4). Il s'agit d'une ADN polymérase, Pol θ qui reconnaît les extrémités cassées, permet l'appariement sur quelques nucléotides (microhomologies) et comble les brèches. Ce système travaille en compétition directe avec la voie de la recombinaison homologe, beaucoup plus conservatrice (Figure 5).

FIGURE 4



Aujourd’hui, Pol θ , codée par le gène *POLQ*, est considérée comme une cible thérapeutique privilégiée et des inhibiteurs sont en cours de développement dans plusieurs sociétés pharmaceutiques. Ils seront particulièrement testés sur ses cancers déficients en recombinaison homologue, comme les formes familiales du cancer du sein mutées dans BRCA1/2 par exemple.

FIGURE 5

Pol θ : au cœur du mécanisme du MMEJ (Micro-homology – Mediated End Joining) : réparation des cassures d’ADN en compétition avec la Recombinaison Homologue

