

# Analyse ex vivo de l'instabilité génomique des cellules normales et cancéreuses

Rapport final

*Thanos Halazonetis (Université de Genève) and Joerg Huelsken (EPFL)*

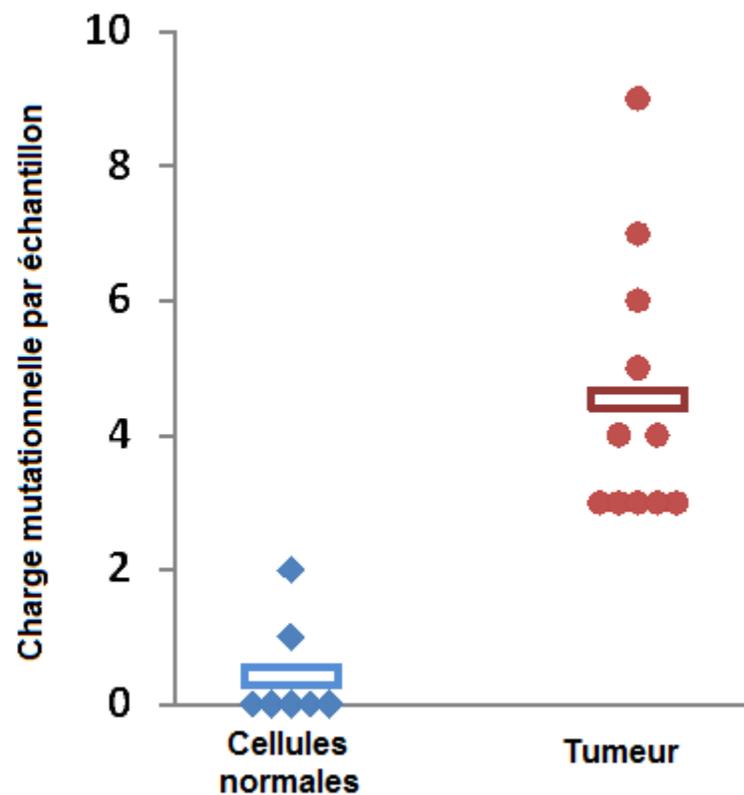
L'objectif de ce projet, financé par la Fondation Pictet, était de déterminer s'il existe des taux différentiels de mutations dans les cellules normales et les cellules cancéreuses, donc d'établir si les cellules cancéreuses présentent, de manière concomitante à leur transformation, une accumulation accrue de mutations par rapport aux tissus sains. Nos résultats ont été publiés en 2017 dans la revue "Cell Reports" et ont également contribué, en partie, à une deuxième publication en 2018, dans la revue "Nature". Une copie de ces publications est jointe à ce rapport. Nous avons réalisé l'étude principale moyennant le modèle murin APC<sup>MIN</sup>, un cancer de l'intestin ressemblant beaucoup à la situation chez les patients, où des mutations du gène suppresseur de tumeur APC initient la formation d'un cancer du côlon dans environ 90% des cas. Des cellules intestinales normales et tumorales du même individu ont été cultivées *in vitro*, et leur ADN a été séquencé individuellement, afin de quantifier la charge mutationnelle. Pour ce faire, nous avons isolé des cellules individuelles à partir de cryptes intestinales. Nous les avons brièvement cultivées *in vitro* sous forme "d'organoïdes" et avons effectué un séquençage de l'exome. Nous avons constaté que le taux de mutation dans les cellules cancéreuses est jusqu'à dix fois plus élevé que dans les cellules normales. Cette observation est en contradiction avec l'opinion actuelle, selon laquelle la plupart des mutations passagères dans les cancers résultent d'un vieillissement normal et sont également présentes dans les cellules saines. Cela signifie que lorsqu'une cellule normale se transforme en cellule cancéreuse, son génome devient plus instable. Cette instabilité génomique contribue à la progression des tumeurs bénignes en cancers métastatiques malins, ainsi qu'au développement de résistances aux traitements anticancéreux.

Tout en élucidant la manière dont la transformation contribue à l'augmentation des taux de mutation, le groupe Halazonetis a constaté que la réplication dérégulée de l'ADN contribue à ce phénotype. Une signalisation oncogénique accrue entraîne l'utilisation d'un ensemble supplémentaire d'origines de réplication de l'ADN, cartographiées dans des gènes hautement transcrits. Ces origines ectopiques sont normalement supprimées par la transcription pendant la phase G1 du cycle cellulaire, mais la transformation et l'entrée précoce en phase S annulent cette suppression avant la fin de la transcription. Les fourches de réplication de ce type sont susceptibles de s'effondrer à la suite de conflits entre réplication et transcription, et sont associées à une augmentation des dommages causés à l'ADN. Ainsi, la signalisation aberrante et la dérégulation du cycle cellulaire augmentent le stress de réplication de l'ADN lié à l'instabilité génomique dans le cancer.

## Publications

- Lugli, N., V.S. Dionellis, P. Ordóñez-Morán, I. Kamileri, S.K. Sotiriou, J. Huelsken, T.D. Halazonetis (2017). Enhanced Rate of Acquisition of Point Mutations in Mouse Intestinal Adenomas Compared to Normal Tissue. *Cell Rep.* 19:2185-92.
- Macheret, M. & T.D. Halazonetis (2018). Intragenic origins due to short G1 phases underlie oncogene-induced DNA replication stress. *Nature* 555:112-6.

## Image



## Légende

Un nombre considérablement accru de mutations est détecté dans les cellules tumorales lors de la transformation.