



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 26 novembre 2012

attention sous embargo jusqu'au 1er décembre, 15h, heure suisse

UN MOTEUR DE TRANSFORMATION DES POLYPES DU COLON EST IDENTIFIÉ

Des chercheurs de l'UNIGE démontrent que, dans ce type de lésion, la vitesse de progression de l'état précancéreux vers le stade tumoral s'accélère au cours du temps

Les causes du développement de certains types de cancers fréquents ne sont pas encore élucidées. Afin de mieux cerner l'origine et la séquence des événements responsables de l'apparition de cancers du colon, les équipes menées par Thanos Halazonetis et Stylianos Antonarakis, professeurs à l'Université de Genève (UNIGE), ont séquencé l'ADN de biopsies de polypes provenant de ce tissu. Les résultats démontrent que ces lésions précancéreuses sont dotées d'un profil particulier nommé 'mutator', qui est associé à un accroissement de la fréquence d'acquisition de certaines mutations. L'étude, publiée le 1er décembre 2012 dans la revue *Cancer Research*, désigne également les mutations dans trois gènes spécifiques comme étant les initiateurs probables de la progression vers le stade tumoral.

Lors de chaque division cellulaire, l'ensemble de notre ADN, soit quelque 6,4 milliards de paires de nucléotides, doit être répliqué. Les enzymes attelés à cette tâche travaillent à une vitesse prodigieuse d'environ 1000 paires de bases par minute. Ceci entraîne parfois des erreurs, qui sont généralement corrigées par d'autres enzymes. Il arrive toutefois que les mécanismes de réparation ne fonctionnent pas s'il existe un défaut dans le processus de réplication de l'ADN, ce qui est le cas des cellules cancéreuses.

Le génome des cellules cancéreuses humaines est généralement instable. Les différentes formes et causes de cette caractéristique, qui se traduit par une plus grande susceptibilité à acquérir des mutations, ne sont pas toutes connues. «Afin d'en explorer la genèse et de mieux cerner la séquence des événements aboutissant au développement tumoral, nous avons sondé l'ADN de lésions précancéreuses», explique Thanos Halazonetis, professeur aux Départements de biologie moléculaire et de biochimie de la Faculté des sciences de l'UNIGE.

Pour ce faire, l'équipe pilotée par le professeur a séquencé l'exome, soit la partie de l'ADN qui code pour des protéines, provenant de polypes du colon prélevés sur des patients. Les chercheurs ont ainsi pu pointer du doigt des mutations dans trois gènes particuliers, constituant le *primum movens* probable vers la voie tumorale. «Ces gènes, nommés APC, CTNNB1 et BRAF, ont tous un rôle primordial dans la cellule. Ils sont notamment impliqués dans la division et l'adhésion cellulaires à d'autres cellules, ainsi que dans diverses voies de signalisation intracellulaire», détaille Sergey Nikolaev, du Département de médecine génétique et développement de la Faculté de médecine, et premier auteur de l'article.

Les chercheurs ont par ailleurs comparé l'ADN des polypes, pour la plupart précancéreux, à celui de tissu sain de colon. Ils ont décou-

vert chez les premiers une fréquence anormalement élevée de mutations appelées SNS, caractérisées par la substitution d'une seule base d'ADN par une autre. «Ces lésions précancéreuses possèdent un profil nommé 'mutator', qui est associé à une augmentation de la fréquence d'acquisition de mutations de type SNS. Au début du développement du polype, le taux de mutation dans ces cellules est normal, puis il s'accélère au cours du temps», rapporte Thanos Halazonetis.

Le taux de mutations observé dans les polypes était parfois de 200 fois supérieur à celui présent dans les cellules normales, ce qui accroît fortement leur progression vers un stade cancéreux. Selon le professeur, ces polypes deviennent cancéreux en cinq à dix ans. Grâce à ces découvertes, les recommandations pour les biopsies de routine, habituellement effectuées tous les cinq ans, pourront désormais être affi-
nées selon les cas.

contact

Thanos Halazonetis

022 379 61 12

thanos.halazonetis@unige.ch

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. 022 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch