



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 3 décembre 2014

ATTENTION: sous embargo jusqu'au 4 décembre, 11h, heure locale

DES MINI- CHROMOSOMES QUI RENFORCENT LES TUMEURS

Les cancers sont générés par des aberrations génétiques dans certaines cellules qui acquièrent ainsi le pouvoir de se diviser indéfiniment. C'est cette prolifération de cellules malades qui forme les tumeurs qui peu à peu envahissent les tissus sains. Ainsi, les thérapies actuellement utilisées visent essentiellement à détruire les cellules tumorales pour empêcher cette prolifération. Une équipe de généticiens de la Faculté de médecine de l'Université de Genève (UNIGE), en effectuant un séquençage à haut débit du génome des cellules de glioblastome, l'une des tumeurs cérébrales les plus meurtrières, a découvert que certaines de ces aberrations génétiques sont causées par des fragments supplémentaires d'ADN, externes aux chromosomes, nommés *double minutes*, qui semblent permettre aux cellules tumorales de mieux s'adapter à leur environnement, et donc de mieux résister aux traitements qui visent à les détruire. Des résultats à lire dans *Nature Communications*.

Si les scientifiques connaissent depuis une vingtaine d'années l'existence des *double minutes*, ces petits fragments de chromosomes qui apparaissent parfois pendant la division cellulaire, leur fonction exacte commence à peine à être élucidée. Dus à des accidents de réplication, ces mini-chromosomes sont dépourvus de centromère, ce qui leur permet de se répliquer extrêmement rapidement de manière autonome. Les scientifiques les soupçonnent donc jouer un rôle dans le développement des cancers, maladies causées par des mutations des gènes régissant le métabolisme et le développement cellulaire.

L'équipe du professeur Stylianos Antonarakis, du Département de médecine génétique et développement de la Faculté de médecine de l'UNIGE, en collaboration avec le Centre d'oncologie des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), a identifié dans des cellules de glioblastome des *double minutes* contenant des oncogènes particuliers. Pour ce faire, les scientifiques ont eu recours à des méthodes avancées d'analyse bioinformatique pour réaliser un séquençage à haut débit. Les chercheurs ont alors constaté que l'une des principales mutations responsables du développement anarchique des cellules tumorales ne se trouvait pas sur les chromosomes proprement dits, mais sur ces *double minutes*, ce qui, au vu de la prolifération très rapide de ces mini-chromosomes, démultipliait la puissance de cette mutation génétique. Les chercheurs se sont donc trouvés face à un oncogène très dangereux, amplifié par le nombre de ses copies présentes sur chaque *double minute*, mais non présent sur les chromosomes entiers des cellules tumorales.

Une capacité d'adaptation de l'ADN intrigante

Les scientifiques genevois ont également découvert que la cellule peut moduler le nombre de *double minutes* par rapport à son environnement, et surtout en réponse à un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie. Face à l'agression que constituent ces traitements, la cellule va réduire le nombre des *double minutes* jusqu'à leur disparition complète pour assurer sa survie. La cellule se retrouve ainsi libérée de la mutation oncogène qui était présente sur ces fragments d'ADN. Mais le glioblastome, comme la plupart des cancers, dépend d'une combinaison de plusieurs gènes. La tumeur va alors exploiter un autre gène pour continuer à grandir. « Paradoxalement, la cellule peut revenir à son état chromosomique initial par rapport à cet oncogène spécifique, mais d'autres gènes oncogéniques s'activent à ce moment-là dans la cellule encore vivante. Les *double minutes* agissent donc comme une variable d'ajustement des cellules tumorales pour limiter l'effet des thérapies. » indique Sergey Nikolaev, co-premier auteur de l'étude.

Ces mini-chromosomes permettent donc d'amplifier l'effet néfaste des oncogènes et donnent un avantage sélectif aux cellules malades par rapport aux cellules saines, lors du développement de la tumeur. Leur présence a d'ailleurs été détectée dans la plupart des cancers très agressifs. « Nous devons absolument poursuivre nos recherches pour mieux comprendre ce phénomène d'adaptation de l'ADN », souligne Federico Santoni, co-premier auteur de l'étude. « Cela permettra de mieux mesurer ses implications et peut-être d'exploiter ce phénomène afin de trouver des stratégies thérapeutiques plus efficaces contre les cancers les plus meurtriers », conclut-il.

contact

Federico Santoni

022 379 57 19

federico.santoni@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