

**ATTENTION : INFORMATION SOUS EMBARGO
JUSQU'AU 5 OCTOBRE, 17H (heure de Paris)**

PARIS,
LE 5 OCTOBRE 2018

Radiothérapie : Pour défendre l'ADN, les protéines partent en quête de l'anneau

Pour comprendre pourquoi certaines cellules cancéreuses parviennent à résister à la radiothérapie, une équipe internationale de chercheurs a recouru à la cristallographie pour « photographier » les premiers instants du ballet moléculaire permettant à ces cellules de réparer leur ADN. L'étude a mobilisé le CEA, le CNRS, le synchrotron SOLEIL, l'Université Paris Sud, Gustave Roussy, Aix-Marseille Université et l'Université Toulouse III Paul Sabatier¹. Elle est publiée dans *Nature Structural & Molecular Biology* le 5 octobre.

La radiothérapie est une des armes essentielles pour traiter le cancer. Prescrits dans un cas sur deux (soit 200 000 cas par an), les rayonnements utilisés en radiothérapie fragmentent l'ADN des cellules cancéreuses pour les détruire. Dans la tumeur, cependant, certaines cellules peuvent résister au traitement en réparant les cassures de leur ADN. Pour augmenter l'efficacité de la radiothérapie sur la tumeur, par exemple en inhibant la réparation de l'ADN de cette dernière, il faut d'abord

comprendre en détail le fonctionnement de ces mécanismes de réparation.

Dans les cellules irradiées, tout un assemblage protéique s'organise autour d'une protéine en forme d'anneau appelée Ku (prononcer « Kou ») qui encercle très rapidement les extrémités des cassures dans l'ADN. Ce ballet a pour final la soudure entre elles des

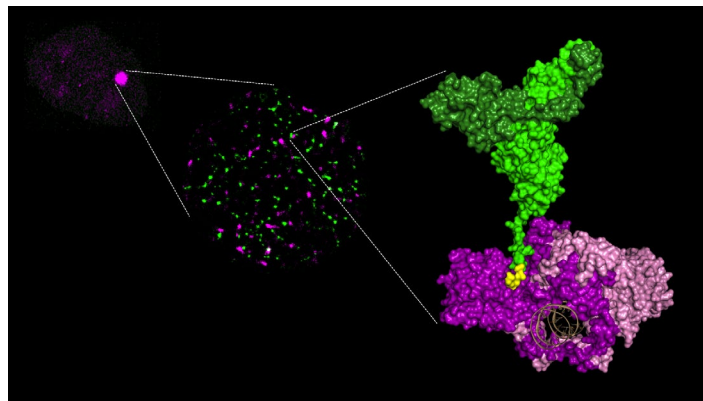


Figure 1 : Trois niveaux d'analyse du recrutement de protéines de réparation sur les cassures de l'ADN (Ku en mauve et XLF en vert, APLF n'est pas représentée par souci de lisibilité).

De gauche à droite :

- 1/ spot au site d'irradiation localisée dans un noyau cellulaire ;
- 2/ foyers de protéines en microscopie à super résolution ;
- 3/ complexe moléculaire en cristallographie. La zone d'interaction entre Ku et XLF est figurée en jaune. L'ADN en marron est encerclé par l'anneau de Ku.

© PCalsou / JBCharbonnier

COMMUNIQUÉ
DE PRESSE

CONTACT PRESSE

Nicolas Tilly
nicolas.tilly@cea.fr
Tél. : 01 64 50 17 16

¹ Porteurs du projet : Institut de Biologie Intégrative de la Cellule, CEA Paris-Saclay, CNRS, Université Paris-Sud ; Institut de Pharmacologie et Biologie Structurale, IPBS, CNRS, Université Toulouse III Paul Sabatier, équipe labellisée Ligue Contre le Cancer

PARIS,
LE 5 OCTOBRE 2018

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

extrémités des cassures qui sont ainsi réparées.

Les chercheurs ont étudié le premier tableau de cette chorégraphie dont Ku est le centre, en particulier comment entrent en scène APLF et XLF, deux protéines partenaires de Ku. Par une technique de cristallographie qui permet de visualiser les complexes entre protéines à l'échelle atomique, ils ont réussi à réaliser un arrêt sur image de l'interaction des couples Ku/APLF d'une part et Ku/XLF d'autre part. Ces images montrent pour la première fois que chacun des deux partenaires entre en contact avec Ku sur des sites distincts. Les chercheurs ont montré qu'en changeant ces sites, la machinerie se grippe. La réparation des cassures devient alors défectueuse et les cellules survivent beaucoup moins bien après leur irradiation.

À plus long terme, la connaissance précise des zones de contact entre les acteurs de la réparation des cassures de l'ADN pourrait permettre de concevoir, à façon, des molécules qui s'ajusteraient parfaitement à ces sites ; en empêchant l'assemblage de la machinerie de réparation dans les tumeurs, ces molécules pourraient les rendre plus sensibles à la radiothérapie.

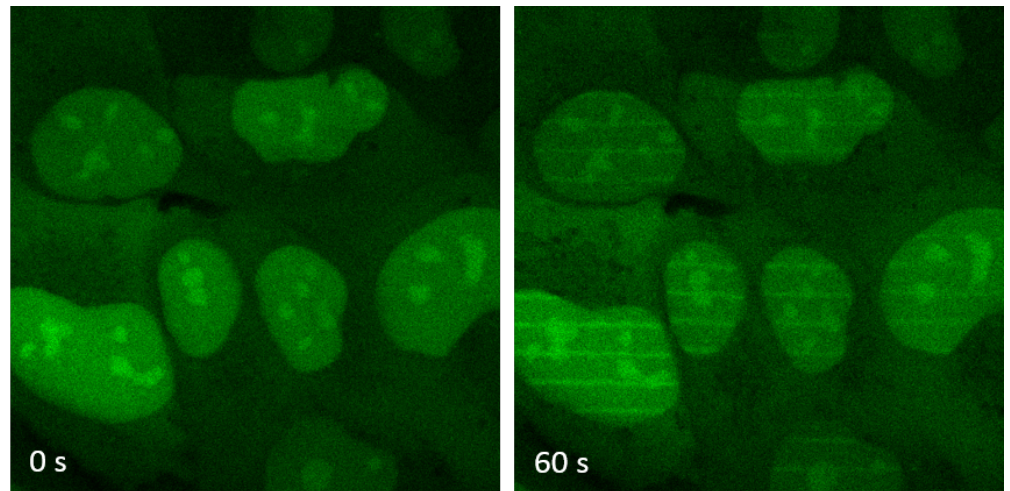


Figure 2 : Des cellules contenant la protéine XLF marquée en vert (à gauche) sont soumises à un balayage par un laser qui crée des cassures de l'ADN ; les protéines sont recrutées en une minute sur les traits parallèles dessinés par le laser (à droite). © PCalsou / JBCharbonnier

Références : XLF and APLF bind to Ku80 on two remote sites to ensure repair by non-homologous end-joining, Clement Nemoz et. al., Nature Structural & Molecular Biology on October, the 5th. DOI: 10.1038/s41594-018-0133-6

CONTACT PRESSE

Nicolas Tilly
nicolas.tilly@cea.fr
Tél. : 01 64 50 17 16

**ATTENTION : INFORMATION SOUS EMBARGO
JUSQU'AU 5 OCTOBRE, 17H (heure de Paris)**