

4 - Curie@ctu n° 16

Directeur de la publication : Pr. Claude Huriel
 Directeur de la rédaction : Christophe Piednoël
 Comité éditorial : Pr Daniel Louvard, Pr Pierre Boy, Sergio Roman-Roman, Anne Bellod
 Rédaction : Catherine Goupillon, Céline Giustranti
 Rédaction : Catherine Goupillon, Céline Giustranti
 Iconographie : Cécile Charé
 ISSN 1768-4463
 Crédit photo : Maxence Fischer/Alain Eychène - A. Corpet - S. Augui - V. Delmas - W. Römer - V. Fraiser - S. Laure - S. Tallandier - A. Lescuré - J.-P. Laborde - DIM - G. Cappello - J. Ménétreay/Institut Curie
 Imprimeur : Tcgraphite
 Contact : service.presse@curie.fr tél. 01 44 32 40 64/51
 Maquette et réalisation : Dominique Hamot
 Pour plus d'informations : www.curie.fr



Curie@ctu

LETTRE D'INFORMATION DE L'INSTITUT CURIE
 NUMÉRO 16 - MARS 2008



rendez-vous innovations

Du 25 au 28 mars 2008

La Société Française de Biologie Cellulaire organise le symposium « **Cycle cellulaire et Cancer** » à Toulouse (France). Des biologistes du monde entier viendront faire le point sur les dernières découvertes sur le cycle cellulaire et ses dérèglements dans les cellules tumorales ainsi que sur les cibles thérapeutiques pouvant en découler.

Le 15 avril 2008

« **La folle histoire des rayons** », pour mieux comprendre l'engouement suscité par la radioactivité lors de sa découverte, dans le cadre des « mardis de l'Institut Curie » - 18h - amphithéâtre Constant-Burg, 12 rue Lhomond, Paris 5^e.
 Programme complet sur : www.curie.fr/conferences

Le 27 mai 2008

« **Comment le système immunitaire protège l'organisme** », ce rendez-vous des « mardis de l'Institut Curie » sera l'occasion de faire le point sur l'immunothérapie - 18h - amphithéâtre Constant-Burg, 12 rue Lhomond, Paris 5^e.
 Programme complet sur : www.curie.fr/conferences

Du 30 mai au 3 juin 2008

Le 44^e congrès de l'**American Society of Clinical Oncology (ASCO)** se déroulera à Chicago (Illinois, États-Unis). A l'occasion de cet événement considéré comme l'un des plus importants de la cancérologie, les spécialistes mondiaux feront le point sur les dernières avancées dans le domaine.

Retrouvez l'ensemble des congrès et colloques organisés par l'Institut Curie sur www.curie.fr/congres

Pharmacologie

LA CHIMIOTHÈQUE OU COMMENT DÉCOUVRIR DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

Fruit de 30 ans de recherche, la chimiothèque de l'unité « Conception, synthèse et vectorisation de biomolécules » CNRS/Institut Curie, compte aujourd'hui plus de 10 000 substances chimiques rassemblées dans une banque de données unique. Elle permet de tester en haut débit des candidats médicaments. Récemment, une nouvelle classe de molécules antivirales a été découverte grâce au criblage d'une collection de molécules de cette chimiothèque par les chercheurs de l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (CNRS, Université de Montpellier 1 et 2). Il s'agit d'une molécule (IDC16) capable de bloquer l'infection par le virus du sida HIV-1 en empêchant son « épissage », c'est-à-dire la maturation des ARN du virus et donc sa réplication. Cette approche entièrement nouvelle permet d'éviter les problèmes de résistance en s'attaquant aux mécanismes cellulaires qu'utilise le virus pour se multiplier. La chimiothèque de l'Institut Curie occupe ainsi une position de "leader" dans un certain nombre de domaines des sciences médicales, relevant en particulier de la cancérologie.

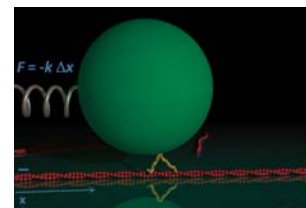
« Small-Molecule Inhibition of HIV pre-mRNA Splicing as a Novel Antiretroviral Therapy to Overcome Drug Resistance. » N. Bakkour, YL. Lin, S. Maire, L. Ayadi, F. Mahuteau-Betzer, CH. Nguyen, C. Mettling, P. Portales, D. Grierson, B. Chabot, P. Jeanteur, C. Branlant, P. Corbeau, J. Tazi
PLoS Pathog. 26 octobre 2007, vol. 3, p. 1530-1539.

Biophysique

HAUTE SURVEILLANCE SUR UN MOTEUR MOLÉCULAIRE

Deux équipes de l'UMR « Physicochimie Curie » CNRS/Institut Curie viennent de décortiquer les mouvements de la myosine V. Ce moteur moléculaire, en se déplaçant le long des filaments d'actine, peut transporter une molécule d'un bout à l'autre de la cellule. Mais comment cette protéine transforme l'énergie chimique, produite par l'hydrolyse de l'ATP qui lui sert « d'essence », en travail mécanique. Grâce à une technique de détection par interférométrie couplée à une pince optique, les chercheurs ont pu manipuler la myosine V et suivre sa marche avec une précision d'un nanomètre et de quelques microsecondes. La myosine V se déplace selon une marche à 3 temps : tout d'abord, lorsqu'elle se lie à l'ATP, elle glisse sur 5 nm ; puis, avec une grande vélocité, elle bondit de 23 nm en s'éloignant de la fibre d'actine ; enfin elle diffuse jusqu'à son nouveau site d'ancrage, 36 nm plus loin, et reprend sa conformation de départ. Telle est la course de myosine, convertissant ainsi l'énergie chimique en énergie mécanique.

« Myosin V Stepping Mechanism. » G. Cappello, P. Pierobon, C. Symonds, L. Busoni, J.C. Gebhardt, M. Rief, J. Prost
PNAS. 25 septembre 2007, vol. 104, p. 15328-15333.



bloc-notes

● **Nicolas Stransky**, de l'UMR 144 « Compartimentation et dynamique cellulaires » CNRS/Institut Curie, a reçu le **prix de la meilleure thèse interdisciplinaire par la fondation d'entreprise EADS**. Doté de 5000 euros, ce prix distingue ses travaux sur l'identification bioinformatique de gènes et régions génomiques impliqués dans les cancers.

● **Le Dr Dominique Stoppa-Lyonnet**, chef du service de Génétique à l'Institut Curie, a reçu le titre de Lauréat de l'Académie nationale de médecine en remportant le **prix Henry et Mary-Jane Mitjavile**, pour sa contribution à l'étude des pré-



dispositions génétiques aux cancers du sein. Ce prix d'un montant de 38 000 euros récompense un chercheur français pour son travail dans la lutte contre le cancer.

● **Le Dr Alain Livartowski**, chef du service d'Information médicale, vient d'être missionné par Roselyne Bachelot-Narquin, ministre de la Santé, pour rejoindre un groupe de travail chargé de la relance du **Dossier médical personnel (DMP)**. Cette nomination est une reconnaissance de l'expertise de l'Institut Curie et de tous ses

spécialistes du dossier médical informatisé.

● Lors de la séance du 11 décembre 2007, **Jacques Prost**, chef de l'équipe « Approches physiques et chimie industrielles » (UMR 168 CNRS/Institut Curie) avec Jean-

François Joanny, et directeur général de l'École supérieure de physique et chimie industrielles de la ville de Paris a été élu **membre de l'Académie des sciences**. Ces travaux s'intéressent à la description du mouvement cellulaire et reposent sur des concepts de la physique de la matière molle.



édito

Centre de référence pour la prise en charge des cancers du sein, l'Institut Curie participe activement à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques mais aussi à l'avènement d'une prise en charge globale des patientes : depuis 60 ans, les médecins de l'Institut privilégient le développement de traitements conservateurs préservant l'intégrité anatomique et fonctionnelle des patientes.

L'Institut Curie perpétue en effet une longue tradition privilégiant le patient et marque sa volonté de participer à l'élaboration d'une conception moderne de la santé publique. L'enquête « intimité et sexualité après un cancer du sein » s'intègre parfaitement dans cette démarche associant l'accompagnement psychologique et social, les conseils en diététique ou la rééducation fonctionnelle à la prise en charge thérapeutique.

Pr Pierre Bey,
 Directeur de l'Hôpital de l'Institut Curie

actualités

Epigénétique



ASF1, UNE PROTÉINE QUI VEILLE AU DUPLICATA DE L'ADN EN HARMONIE AVEC SON "BON" RANGEMENT DANS LA CELLULE

L'équipe « Dynamique de la chromatine » (UMR 218 CNRS/Institut Curie) vient de découvrir comment la protéine Asf1 veille à la (re)organisation de l'ADN lors de sa duplication. Au cours de ce processus, l'ensemble de l'information détenue par la cellule mère doit être transmis aux cellules filles. Il s'agit bien évidemment de copier fidèlement le matériel

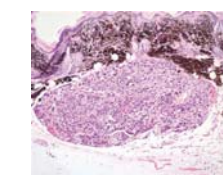
génétique, mais aussi de restituer son organisation dans la cellule. Enroulé autour de protéines appelées histones, l'ADN forme la chromatine ; cette structure complexe contient des informations dites épigénétiques, qui gouvernent l'interprétation des gènes dans les cellules, et assurent l'identité cellulaire. Le chaperon d'histones, Asf1, coordonne le retrait des histones permettant à l'ADN d'être copié puis l'approvisionnement en nouvelles histones pour former la chromatine. Cette découverte

permet de mieux comprendre la transmission de l'information épigénétique dans les cellules.

« Regulation of Replication Fork Progression through Histone Supply and Demand. » A. Groth, A. Corpet, A. Cook, D. Roche, J. Bartek, J. Lukas, G. Almouzni
Science, 21 décembre 2007, vol. 318, p. 1928-1931.

→ communiqué de presse sur le site www.curie.fr

Cancer de la peau



également appelé naevus, se transforme-t-il en mélanome ? Ce type de cancer, dont l'incidence double tous les dix ans dans les pays occidentaux, présente un fort pouvoir métastatique qui le rend particulièrement difficile à traiter. L'équipe « Génétique du développement des mélanocytes » (UMR 146 CNRS

DU NAEVUS AU MÉLANOME OU COMMENT LES MÉLANOCYTES DEVIENNENT IMMORTELS

Comment un simple grain de beauté, également appelé naevus, se transforme-t-il en mélanome ? Ce type de cancer, dont l'incidence double tous les dix ans dans les pays occidentaux, présente un fort pouvoir métastatique qui le rend particulièrement difficile à traiter. L'équipe « Génétique du développement des mélanocytes » (UMR 146 CNRS

/Institut Curie) vient d'identifier l'un des mécanismes responsables de l'immortalisation des mélanocytes, les cellules de la peau qui synthétisent la mélanine, responsable de la pigmentation de la peau et qui joue un rôle de protection vis-à-vis des rayons UV. Cette immortalisation est une étape indispensable à la transformation en mélanome et cette découverte constitue une avancée majeure dans la compréhension de cette maladie.

« β -Catenin Induces Immortalisation of Melanocytes by Suppressing p16INK4a Expression and Cooperates with N-Ras in Melanoma Development. » V. Delmas, F. Beermann, S. Martinozzi, S. Carreira, J. Ackermann, M. Kumasaka, L. Denat, J. Goodall, F. Luciani, A. Viros, N. Demirkan, B.C. Bastian, C.R. Goding and L. Larue
Genes Dev. 15 novembre 2007, vol. 21, p. 2923-2935.

→ communiqué de presse sur le site www.curie.fr

SOMMAIRE

actualités

- Epigénétique → Asf1, une protéine qui veille au duplicata de l'ADN en harmonie avec son "bon" rangement dans la cellule page 1
- Cancer de la peau → Du naevus au mélanome ou comment les mélanocytes deviennent immortels page 1
- Biologie du développement → Pourquoi les chromosomes X doivent savoir compter jusqu'à deux ? page 2

- Biologie cellulaire → La protéine GSK3, pro- ou anti-tumorale ? page 2
- Leucémie → Quand un peu de CDKN1B manque... page 2
- Biologie cellulaire → La myosine VI dans les starting-blocks page 3
- Biologie cellulaire → De nouvelles portes d'entrée dans la cellule pour certains agents pathogènes et vecteurs thérapeutiques page 3

focus

→ Enquête : Intimité et sexualité après un cancer du sein page 2

innovations

- Cancer du sein → Reconnaître une nouvelle tumeur d'une récidive page 3
- Biophysique → Haute surveillance sur un moteur moléculaire page 4
- Pharmacologie → La chimiothèque ou comment découvrir de nouveaux médicaments page 4

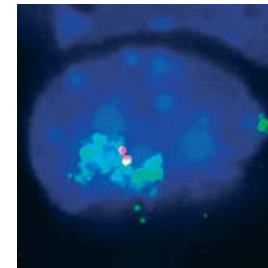
actualités

Biologie du développement

POURQUOI LES CHROMOSOMES X DOIVENT SAVOIR COMPTER JUSQU'À DEUX ?

Chez les mammifères, l'existence de chromosomes sexuels de taille différente aurait pu être à l'origine d'une injustice génétique. Le chromosome Y qui caractérise les mâles est de petite taille et contient beaucoup moins de gènes que le chromosome X. Pour éviter une inégalité génétique, les femelles mammifères inactivent un de leur deux chromosomes sexuels au cours de l'embryogenèse. Mais comment se déroule cette extinction, qui ne doit avoir lieu que chez les femelles et au cours de laquelle la cellule doit choisir entre le chromosome X hérité du père et celui hérité de la mère ?

L'équipe « Epigénèse et développement des mammifères » (UMR 218 CNRS /Institut Curie) vient de découvrir que, dans un premier temps, une région chromosomique particulière, Xpr, met en contact les chromosomes X et s'assure de leur nombre : s'il y a plus d'un chromosome X, l'un des deux peut être inactivé. Xpr est ainsi le rouage principal de cette étape de vérification, essentielle pour éviter des extinctions intempestives aux conséquences néfastes.



« Sensing X Chromosome Pairs Before X Inactivation via a Novel X-Pairing Region of the Xic. »
S. Augui, G. Filion, S. Huarf, E. Nora, M. Guggiar, M. Maresca, A. F. Stewart, E. Heard
Science, 7 décembre 2007, vol. 318, p. 1632-1636.

→ communiqué de presse sur le site www.curie.fr

Biologie cellulaire

LA PROTÉINE GSK3, PRO- OU ANTI-TUMORALE ?

Les protéines Maf jouent un rôle important dans la progression tumorale, particulièrement dans le myélome multiple chez l'homme : elles sont surexprimées dans 50 % des cas de cette forme de cancers hématologiques. L'équipe « Signalisation Raf et Maf dans l'oncogenèse et le développement » (UMR 146 CNRS/Institut Curie) vient de montrer que l'activité du facteur de transcription MafA est régulée par un « agent double » cellulaire, la protéine GSK3. Grâce à une modification chimique,

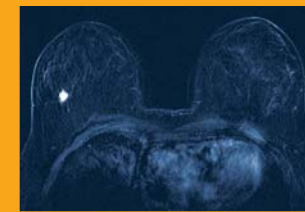


la phosphorylation, GSK3 augmente l'activité de transcription de MafA entraînant notamment l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la migration cellulaire et les processus métastatiques. Il existe toutefois un rétrocontrôle automatique de cette fonction : la phosphorylation de MafA aboutit à sa déstabilisation puis à sa dégradation. Autre paradoxe : GSK3 était déjà connue pour réguler l'activité d'autres facteurs de transcription, mais en inhibant leurs pouvoirs tumoraux. La protéine GSK3 pourrait donc jouer un rôle pro- ou anti-tumoral et devenir une cible thérapeutique « à double tranchant ».

« GSK-3-Mediated Phosphorylation Enhances Maf-Transforming Activity. »
N. Rocques, N. Abou Zeid, K. Sil-Felice, L. Lecoin, MP. Felder-Schmittbuhl, A. Eychène, C. Pouponnot
Mol Cell, 30 novembre 2007, vol. 28, p. 584-597.

focus

« ENQUÊTE : INTIMITÉ ET SEXUALITÉ APRÈS UN CANCER DU SEIN » PLUS DE 40 % DES FEMMES INTERROGÉES RENCONTRENT DES DIFFICULTÉS DANS LEUR VIE INTIME



A l'Institut Curie, grâce au soutien de l'entreprise Simone Pérèle, une étude a permis d'identifier les difficultés rencontrées par les femmes traitées pour un cancer du sein dans leur vie intime.

Le cancer du sein entraîne chez beaucoup de femmes un sentiment de dévalorisation et d'atteinte de la féminité, voire parfois de l'identité. La chirurgie change l'image corporelle de la patiente et les traitements perturbent souvent son intimité.

Certaines difficultés de couple peuvent surgir, mais celles-ci sont rarement abordées dans le cadre du suivi médical. Grâce au mécénat de la société Simone Pérèle, les psychologues de l'Institut Curie ont évalué les problèmes et les symptômes relatifs à la qualité de vie et à l'impact de la maladie sur l'image du corps et de la sexualité, chez des femmes ayant été traitées à l'Institut Curie pour un cancer du sein.

Intimité et sexualité après un cancer du sein
L'étude conduite auprès de 850 femmes souligne la présence d'une souffrance psychologique chez 50 % des femmes ayant répondu.

26 % des femmes interrogées se sentent sexuellement moins attirantes, ou insatisfaites de l'image de leur corps.

Leucémie

QUAND UN PEU DE CDKN1B MANQUE...

L'inactivation d'une seule des deux copies du gène CDKN1B contribue activement au développement de la leucémie polymorphocytaire T, une pathologie rare liée à une dérégulation de la prolifération des lymphocytes T. Telle est la découverte faite à l'Institut Curie par une équipe de l'unité Inserm « génétique et biologie des cancers ».

La copie du gène CDKN1B qui n'est pas altérée fonctionne normalement et s'exprime. La protéine CDKN1B est produite, mais dans une moindre quantité. Les chercheurs viennent de montrer que la réduction quantitative de cette protéine est suffisante pour participer à la transformation tumorale des cellules. Un suppresseur de tumeurs, le gène ATM, avait été déjà impliqué, par la même équipe, dans la survenue de cette leucémie, mais les altérations de ce gène se traduisent dans les cellules leucémiques par une absence totale des protéines fonctionnelles correspondantes.

La nouvelle forme de mutation impliquée dans la leucémie polymorphocytaire T n'entraîne qu'une réduction de l'expression du gène CDKN1B, un inhibiteur du cycle cellulaire. Ce mécanisme dit d'haplo-insuffisance, soit l'insuffisance d'une des deux copies d'un gène, est l'un des chaînons du développement de cette leucémie.

« Haplo-Insufficiency of CDKN1B Contributes to Leukemogenesis in T-Cell Polymorphocytic Leukemia. »
E. Le Toriellac, G. Despouy, G. Pierron, N. Gaye, M. Joiner, D. Bellanger, A. Vincent-Salomon, MH. Stern
Blood, 15 Février 2008, vol. 111, p. 2321-2328.

Sur le plan de la vie sexuelle, **41 % des femmes estiment être affectées par le cancer ou ses traitements** et pour plus de la moitié des patientes interrogées, **le désir sexuel a diminué ou disparu**. Des différences notoires apparaissent en fonction des traitements. Ainsi, l'image du corps et de la sexualité est moins perturbée après une chirurgie limitée, préservant le sein, qu'après une ablation du sein. Les femmes ayant un traitement par chimiothérapie ou par hormono-thérapie sont en outre plus affectées dans leur sexualité que les autres.

Par ailleurs, un grand nombre de ces femmes perçoivent rétrospectivement un **manque d'information** quant à l'impact du cancer du sein et de ses traitements sur la sexualité.

« Pour répondre à cette demande, un certain nombre de professionnels, interlocuteurs privilégiés des patientes (médecins, chirurgiens, infirmiers, psycho-oncologues) recevront dans un proche avenir une formation spécifique afin de répondre aux problématiques de sexologie et de fertilité rencontrées par les femmes atteintes de cancers du sein » déclare le Dr Sylvie Dolbeault, responsable à l'Institut Curie de cette enquête conjointement avec les Docteurs Laure Copel et Pascale This, et les psychologues Anne Bredart et Cécile Flahault.

L'étape suivante pourra être la formation des infirmières, interlocutrices privilégiées des patientes, à la prise en charge des difficultés des patientes dans leur vie intime. L'amélioration de l'information relative aux conséquences d'un cancer du sein sur la vie intime et sexuelle est une étape importante dans l'optimisation de la prise en charge globale des femmes atteintes de cancer du sein.

→ communiqué de presse sur le site www.curie.fr

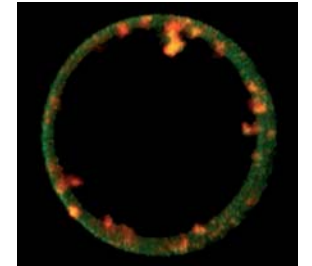


Biologie cellulaire

DE NOUVELLES PORTES D'ENTRÉE DANS LA CELLULE POUR CERTAINS AGENTS PATHOGÈNES ET VECTEURS THÉRAPEUTIQUES

Comment la membrane d'une cellule capture-t-elle des agents pathogènes fixés à sa surface ? Contre toute attente, c'est en un mouvement spontané et autonome que la membrane est capable de s'incurver pour absorber ces pathogènes. Tout en étant mis en évidence dans des cellules, le mécanisme a aussi été reproduit sur un système minimal de membranes artificielles. Fruit d'une collaboration internationale entre des physiciens, des chimistes et des biologistes cellulaires, cette démonstration a été mise en œuvre, sur un agent pathogène particulier, la toxine de Shiga, par l'équipe « Trafic, signalisation et ciblage intracellulaires » (UMR 144 CNRS/Institut Curie), avec l'appui de la plate-forme d'imagerie de l'Institut Curie.

Ces résultats mettent en lumière des aspects inattendus d'un processus fondamental en biologie, l'endocytose. En outre, ils suggèrent de nouvelles pistes pour bloquer l'entrée de certains agents pathogènes, ou pour favoriser, au contraire, celle de médicaments, de vaccins thérapeutiques ou d'agents diagnostiques dans les cellules cancéreuses.



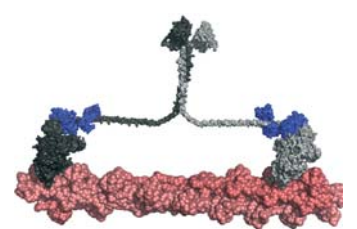
« Shiga Toxin Induces Tubular Membrane Invaginations for its Uptake into Cells. »
W. Römer, L. Berland, V. Chambon, K. Gaus, B. Windschiegel, D. Tenza, M.R.E. Aly, V. Fraisier, J.-C. Florent, D. Perrais, C. Lamaze, G. Raposo, C. Steinem, P. Sens, P. Bassereau, L. Johannes
Nature, 29 novembre 2007, vol. 450, p. 670-675.

→ communiqué de presse sur le site www.curie.fr

Biologie cellulaire

LA MYOSINE VI DANS LES STARTING-BLOCKS

L'équipe « Motilité structurale » (UMR 144 CNRS /Institut Curie) étudie, grâce à la cristallographie, la structure atomique d'une famille de moteurs essentiels à la dynamique cellulaire, les myosines. La myosine VI, l'une des plus énigmatiques car elle se déplace en sens inverse et en produisant des pas de géant le long des filaments d'actine s'est faite « décortiquer ». Après avoir étudié la myosine VI à la fin de son mouvement et compris comment elle se déplace en sens inverse, les chercheurs l'ont observée juste avant qu'elle n'entame son mouvement. Dans les starting-blocks, le bras de levier, assurant son déplacement, prend une position jamais observée chez les autres myosines, ce qui lui permet de produire ses pas de géant. Avant son départ, la structure de la myosine VI est donc déjà différente de celle des myosines qui se déplacent dans le « bon sens ». Reste à découvrir qu'elles sont les autres configurations de ce moteur...



« The Structural Basis for the Large Powerstroke of Myosin VI. »
J. Ménétrey, P. Llinas, M. Mukherjea, H.L. Sweeney, A. Houdusse
Cell, 19 octobre 2007, vol. 131, p. 300-308.

Cancer du sein

RECONNAÎTRE UNE NOUVELLE TUMEUR D'UNE RÉCIDIVE

Quand un nouveau foyer cancéreux apparaît chez une patiente dans le sein ayant déjà été traité, il peut s'agir d'une nouvelle tumeur ou d'une récurrence, développée à partir de cellules tumorales ayant « échappé » au premier traitement. Grâce à une collaboration interdisciplinaire, les médecins et les chercheurs de l'Institut Curie viennent de développer une nouvelle technique, pour distinguer les « véritables » récurrences, de la survenue d'un deuxième cancer indépendant.

Jusqu'à présent, soit les médecins comparaient les caractères histologiques des cellules tumorales, soit ils déterminaient les changements dans le nombre de copies d'ADN. Or ces changements reflètent la présence d'anomalies dans les chromosomes, survenant dans des sites préférentiels. L'idée est d'utiliser ces « talons d'Achille » chromosomiques comme marqueurs : une récurrence aura les mêmes points faibles que la tumeur dont elle est issue.

Cette nouvelle technique vient de faire ses preuves et s'est avérée plus efficace que celles actuellement pratiquées.

« High-Resolution Mapping of DNA Breakpoints to Define True Recurrences Among Ipsilateral Breast Cancers. »
M. Bollet, N. Servant, P. Neuvial, C. Decraene, I. Lebigot, JP. Meyniel, Y. De Rycke, A. Savignoni, G. Rigault, P. Hupé, A. Fourquet, B. Sigal-Zafrani, E. Barillot, JP. Thiery
J. Natl. Cancer. Inst. janvier 2008, vol. 100, p. 48 - 58.