

# LES ANALECTES

## DE

# L'A.P.R.A.T.



ASSOCIATION **P**OUR LA **R**ECHERCHE SUR L'**A**TAXIE-**T**ÉLANGIECTASIE

n° 21  
2008

L'Aventino – 1 avenue Massenet – 63400 Chamalières - France  
Tél : 04.73.36.76.75 / Fax : 04.73.37.90.80  
[aprat-aventino@wanadoo.fr](mailto:aprat-aventino@wanadoo.fr)

# SOMMAIRE

■ RECHERCHE.....	3
• PROGRESS REPORT 2007/2008, Pr. Richard A. Gatti .....	3
TRADUCTION, Elisabeth Huguenin .....	5
• RAPPORT SUR LE CONGRÈS INTERNATIONAL CYCLE CELLULAIRE ET CANCER Toulouse, 25-28 mars 2008, Pr. Bernard Ducommun .....	7
• RÉSUMÉ DE TRAVAUX DE RECHERCHE, Jean-Hugues Guervilly .....	10
■ COLLECTES & DONS EXCEPTIONNELS.....	11
■ AUTRES PUBLICATIONS .....	15
■ NUMÉROS UTILES.....	16



Ce numéro des Analectes est fécond en espoir pour les familles. Comme vous le lirez, les recherches sont de plus en plus nombreuses et diversifiées et notre association, dans la mesure de moyens qui dépendent uniquement de la générosité de donateurs privés, soutient activement les chercheurs qui, dans le monde entier, travaillent sur l'Ataxie-Télangiectasie, cette maladie rare provoquée par une altération du gène ATM ; elle contribue également à aider les laboratoires dont les travaux portent sur la complexité du fonctionnement d'ATM, son rôle essentiel dans le système nerveux et dans la réparation cellulaire et par conséquent l'implication de son dysfonctionnement dans certains cancers. Nous soutenons donc des recherches fondamentales, indispensables pour comprendre une maladie si complexe, mais aussi celles en vue de thérapies qui sont, bien sûr, l'objectif principal pour parvenir, un jour, à guérir ce fléau.

Nous avons eu le plaisir d'avoir, une nouvelle fois, une active collaboration de plusieurs familles qui, par leur action (collectes lors de manifestations sportives ou culturelles...), ont apporté des financements consistants pour le développement de nos activités.

Enfin, nous sommes particulièrement reconnaissants envers l'association italienne *Gli Amici di Valentina* qui, avec générosité, nous associe aux journées A-T de Turin, les 26 et 27 septembre prochains. Cette rencontre permettra aux familles A-T d'avoir un compte rendu, par les médecins et scientifiques qui y ont participé, du 13<sup>ème</sup> colloque international sur l'A-T qui s'est tenu en avril dernier à Kyoto au Japon et que nous avons annoncé dans les Analectes n° 20.

LES RESPONSABLES DE PUBLICATION

*Mireille Gervasoni, Lucette Tardieu & Christine Lamoine*

(voir traduction p.5)

UNIVERSITY OF CALIFORNIA, LOS ANGELES

UCLA

BERKELEY • DAVIS • IRVINE • LOS ANGELES • MERCED • RIVERSIDE • SAN DIEGO • SAN FRANCISCO



SANTA BARBARA • SANTA CRUZ

*Richard A. Gatti, M.D.*  
*Distinguished Professor*  
*Founder and co-director, Molecular Pathology Laboratory*  
*Phone/Fax: (310) 825-7618*

DEPARTMENT OF PATHOLOGY & LABORATORY MEDICINE  
 DAVID GEFFEN SCHOOL OF MEDICINE AT UCLA  
 CENTER FOR THE HEALTH SCIENCES  
 LOS ANGELES, CALIFORNIA 90095-1732

## PROGRESS REPORT 2007-2008

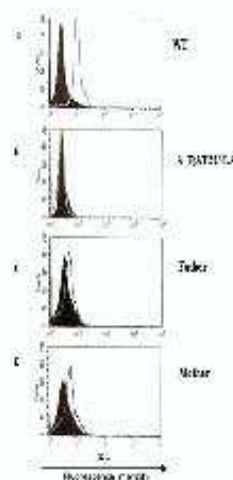
Dear APRAT members,

Thank you for the generous wire transfer of \$20,000 in support of our research on Ataxia-Telangiectasia. These funds will be used to complete and continue the following projects:

### Project 1. Rapid Test for A-T

During the past 18 months, we have taken advantage of an observation we made last year, quite by accident. We were trying to find a faster and more sensitive method for detecting small amounts of ATM kinase activity (i.e., the enzymatic activity of the ATM protein) so that we would be able to detect small changes following the treatment of A-T cells with various drugs we have been screening (for the project described under Item 2). You may remember that we were originally using the IRIF method, which depends on the formation of nuclear dots or immunofluorescent foci (IF) after cells have been damaged by X-rays (or irradiation (IR)). The problem with this method was that it took too long to count the number of IRIF-positive cells under a microscope, and each experiment had to be scored independently by two people (because of eye fatigue and the inherent dangers of subjective interpretations).

The new FC-pSMC1 method is much faster and is scored by a flow cytometry (FC) apparatus. It counts the nuclear intensity of an fluorescence-tagged antibody to phosphorylated SCM1 (pSCM1). This takes just a few hours and many more cells can be scored by a single lab technician. The results are comparable for the two methods, with the FC-SCM1 perhaps being even a little more sensitive than the IRIF method. From these results, we realized that the FC-pSMC1 method also could be used for diagnosing A-T children (compare the "wildtype" to the second one down)— and even more exciting, *we are able to diagnose A-T carriers or heterozygotes as well (i.e., father and mother)*. The latter discovery has been sought after by many investigators in the field for over 30 years because it opens up the possibility of finding women who may be more susceptible to breast cancer, and there are an estimated 1.5 million female ATM carriers in the U.S alone. We have just submitted this work for publication and will keep you updated on this.



## Project 2. Finding drugs that correct ATM mutations

A. The project to identify a class of drugs that could be used to treat ATM mutations in A-T patients continues. It is a very difficult and complex one. On the one hand, we must screen as many chemicals as possible, so as not to overlook a promising one or class. On the other hand, the wider we search, the more time and money we spend. We try to balance these factors out.

We performed another large high throughput screen last month (**for treating nonsense mutations**). It took us five months to set up this screening because the pharmaceutical company supplying one of the key reagents had run out of high quality material and we waited for 3 months for them to make a new batch that passed our standards for activity. We then screened 32,000 chemicals, including many that are already being used for other diseases – finding one of these could save years of animal testing because they are already FDA-approved. As I mentioned to you during my visit last week, we found about 400 'hits', one of which was very strong, and another plate of 384 chemicals had a pattern of positive hits suggesting that perhaps we have identified a family of chemicals. We expect to perform the confirmatory "secondary" testing next week, if all the necessary analyses go well. This round of screening cost us approximately \$46,000.

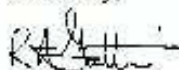
The NIH asked us to test several compounds that they were working on. They felt that because our screening methods are different than theirs, we might learn new information about their three favorite candidates. In fact, we found only weak activity in one of them.

The earlier drugs that we reported in 2004 (Lai et al, in Proceedings of the National Academy of Sciences) were indeed tested in hemophilia mice and as expected, they corrected the clotting deficiency. However, as we had previously known, those drugs caused very serious side-effects in the mice and would not be useful as medications for children with A-T.

B. We continued testing the **antisense drugs (for blocking splicing mutations)** in a mouse model with muscular dystrophy (MD), and were very successful. So much so that we have arranged with a commercial company (at no cost to us) to make a big enough batch of the drug to inject into the mouse tail vein so that we can track where it goes in the body. Our major target, of course, is the cerebellum! It does not matter much to us whether such drugs go to the muscle, although our MD colleagues are very interested in this – that is why they agreed to work with us. The drug arrived last week and we are just discussing the best experimental designs so that we can answer as many questions as possible about its tissue distribution. The drug also has a special tag on it that will increase its chances of getting across the blood-brain barrier (BBB) and into the cerebellum. You will be hearing the BBB term a lot because it holds one of the keys to success in treating A-T.

I thank you again for the continuing generous support and encouragement of APRAT. Our partnering in these studies is crucial to their success. We are moving ahead as quickly as possible.

Sincerely,



Richard A. Gatti, M.D.  
rgatti@mednet.ucla.edu

## **(Traduction) RAPPORT 2007-2008 : avancées et perspectives**

Chers membres de l'APRAT,

Merci pour le virement généreux de 20 000 \$ à notre laboratoire en soutien à notre recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie. Ces fonds seront utilisés pour compléter et continuer les projets suivants :

### **PROJET 1.**

#### **TEST RAPIDE DE L'A-T**

Durant les dix-huit derniers mois, nous avons mis à profit une observation que nous avons faite l'an dernier, tout à fait par hasard. Nous recherchions une méthode plus rapide et plus efficace pour détecter une petite activité ATM kynase (par exemple, l'activité enzymatique de la protéine ATM) afin de pouvoir détecter des petits changements dans les cellules A-T que nous avons préalablement traitées à l'aide de plusieurs médicaments que nous avons passés au crible (pour le projet 2 décrit plus loin). Peut-être vous souvenez-vous qu'au début nous avons utilisé la méthode IRIF qui repose sur la formation de points nucléaires ou de foci (IF) immunofluorescents après que les cellules aient été endommagées par les rayons X (ou irradiation (IR)). Le problème est que cette méthode prend trop de temps pour compter le nombre de cellules IRIF-positives au microscope, et chaque expérience a dû être menée indépendamment par deux personnes (en raison de la fatigabilité des yeux et des dangers inhérents aux interprétations subjectives).

La nouvelle méthode FC-pSMC1 est plus rapide et se réalise avec un appareil à courant cytométrique (FC). Il mesure l'intensité nucléaire d'un anticorps avec marquage fluorescent de SCM1 phosphorylé (pSCM1). Cette méthode ne prend que quelques heures et beaucoup plus de cellules peuvent ainsi être comptées par un seul technicien de laboratoire.

Les résultats sont comparables pour les deux méthodes, la méthode FC-SCMI étant peut être un peu plus pointue que la méthode IRIF. À partir de ces résultats, nous avons réalisé que la méthode FC-pSMC1 pouvait être utilisée comme outil de diagnostic chez les enfants A-T ; ce qui est encore plus intéressant, c'est que nous sommes capables de diagnostiquer l'A-T chez ceux qui en sont atteints mais aussi chez les hétérozygotes (par exemple, le père ou la mère). Beaucoup de chercheurs attendaient cette dernière découverte depuis plus de 30 ans parce qu'elle ouvre la possibilité d'identifier les femmes qui sont le plus susceptibles d'avoir un cancer du sein et il y a environ 1,5 millions de femmes porteuses du gène ATM rien qu'aux Etats-Unis. Nous avons soumis ce travail en vue d'une publication et nous vous tiendrons au courant.

### **PROJET 2.**

#### **TROUVER DES MÉDICAMENTS QUI RECTIFIENT LES MUTATIONS DU GÈNE ATM**

**A)** Nous continuons le projet d'identification d'une catégorie de médicaments qui pourraient servir à traiter les mutations du gène ATM chez les patients A-T. C'est très difficile et très complexe. D'une part, nous devons passer au crible autant de médicaments possibles afin de ne pas passer à côté d'un qui soit prometteur ou d'une catégorie de médicaments prometteurs, d'autre part, plus nous étendons nos recherches plus nous dépensons du temps et de l'argent. Nous essayons de trouver un équilibre entre ces deux problématiques.

Le mois dernier, nous avons procédé à un autre filtrage à grande échelle (dans le traitement des mutations incompréhensibles). Cela nous a pris cinq mois pour mettre en place le processus de filtrage parce que la société pharmaceutique qui fournit l'un des agents chimiques-clefs était à court

de produits de bonne qualité et nous avons dû attendre trois mois avant d'obtenir un nouveau lot qui répondait à nos critères de sélection. Nous avons passé au crible 32 000 agents chimiques y compris ceux qui sont déjà utilisés pour le traitement d'autres maladies, car en trouver un parmi ces derniers nous éviterait des années d'expérimentation animale étant donné qu'ils ont déjà reçu l'approbation de la FDA. Comme je l'ai déjà mentionné, nous avons trouvé 400 « hits » dont un vraiment important, et 384 agents chimiques avec un schéma de « hits » positifs ce qui suggère que, peut-être, nous avons identifié une famille d'agents chimiques. La semaine prochaine, nous espérons procéder à un second test qui confirmerait le premier si toutes les analyses nécessaires se passent comme prévu. Le passage au crible nous coûte environ 46 000 \$.

Le NIH (Institut National de la Santé aux États-Unis) nous a demandé de tester plusieurs produits sur lesquels il travaille. L'Institut pense que, puisque nos méthodes de filtrage sont différentes, nous pourrions obtenir de nouvelles informations concernant les trois produits qu'il a sélectionnés. En fait, nous n'avons trouvé qu'une faible activité et seulement pour l'un d'entre eux.

Les médicaments précédents que nous avons décrits en 2004 (Lai et al, dans les rapports de l'Académie Nationale des Sciences) avaient été testés sur des souris qui souffraient d'hémophilie, et bien sûr, ces produits rectifiaient le problème de coagulation. Cependant, et nous le savions déjà, ces médicaments provoquaient des effets secondaires très graves chez les souris et ne pouvaient donc pas être utilisés chez les enfants A-T.

**B)** Nous avons continué à tester les médicaments « antisense » (pour bloquer certaines mutations) sur des souris qui souffraient de dystrophie musculaire (DM) et nous avons réussi. Cela nous a permis de trouver un accord avec une société publicitaire pour obtenir des fonds (sans que cela nous coûte quelque chose) afin de pouvoir nous procurer une quantité suffisante du médicament qui nous intéresse pour l'injecter chez la souris et en suivre le parcours dans son corps. Bien entendu, notre objectif majeur, c'est le cervelet. Il n'est pas important que ces médicaments atteignent ou non le muscle, bien que nos collègues chercheurs sur la dystrophie musculaire s'y intéressent beaucoup ; c'est pour cela qu'ils ont bien voulu collaborer avec nous. Le médicament est arrivé la semaine dernière et nous sommes en pleine discussion concernant la méthode expérimentale la mieux appropriée pour répondre au plus grand nombre de questions par rapport à sa diffusion dans les tissus. Le médicament porte une étiquette spéciale qui lui permettra de traverser la barrière sang-cerveau (BBB – blood-brain barrier -) et d'atteindre l'intérieur du cervelet. Vous entendrez beaucoup parler de BBB, car c'est la clef du succès dans le traitement de l'A-T.

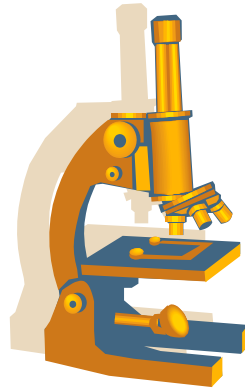
**Encore merci pour votre généreux soutien et vos encouragements envers l'APRAT. Notre partenariat dans ces recherches est crucial pour notre succès. Nous allons de l'avant aussi vite que possible.**

Sincèrement,

**Richard A. Gatti**

Traduction réalisée par **Élisabeth Huguenin**  
que nous remercions chaleureusement pour son aide précieuse

# RECHERCHE



## RAPPORT SUR LE CONGRÈS INTERNATIONAL *CYCLE CELLULAIRE & CANCER* Toulouse, 25-28 mars 2008

Par le **Professeur Bernard DUCOMMUN**  
**Université Paul Sabatier – CNRS UMR 5088, Toulouse**

Le colloque international "Cycle Cellulaire et Cancer - Cell Cycle & Cancer" organisé par la Société de Biologie Cellulaire de France s'est déroulé du 25 au 28 mars 2008 au Palais des congrès Pierre Baudis de Toulouse.

Responsables scientifiques : **Pr. Bernard Ducommun (Toulouse) et Dr Claude Prigent (Rennes)**

Cette manifestation avait pour objectif de faire le point sur les avancées les plus récentes dans le domaine de la connaissance des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire, de l'identification de leurs altérations dans les cancers et de leurs applications potentielles en thérapie anticancéreuse.

**Mireille Gervasoni représentait l'APRAT que le Professeur Ducommun avait souhaité associer au congrès avec la remise d'un prix attribué à un jeune chercheur Jean-Hugues Guervilly, pour ses travaux en rapport avec l'Ataxie-Télangiectasie.**

### **DISCOURS D'OUVERTURE PAR TIM HUNT, PRIX NOBEL 2001**

Comment la cellule parvient à réguler ses divisions via l'inactivation/activation de kinases en même temps que l'activation/inactivation de phosphatases dans un cadre spatio-temporel bien délimité.

On savait que l'activité de plusieurs kinases se succède pour permettre l'entrée puis la sortie de mitose (division en 2 cellules filles). Les derniers travaux de Tim Hunt, ont montré que la phosphatase *calcineurine* (pp2A) est responsable de la réversion globale de l'état phosphorylé des protéines mitotiques pendant l'interphase, et ont mis en évidence l'activité d'une phosphatase encore non caractérisée et dénommée « *phosphatase X* » nécessaire pour sortir de cette phase de division (mitose) et dont l'inhibition serait nécessaire pour assurer la division suivante. Cette succession d'états hyper-phosphorylé puis hypo-phosphorylé permet à la cellule de dérouler sa phase de division en bloquant efficacement les acteurs de la réplication puis d'entrée en phase de synthèse d'ADN en bloquant les acteurs de la mitose.

Deux types de phosphatases différentes seraient donc nécessaires pour bloquer la division cellulaire et permettre le déroulement des autres phases du cycle mais la caractérisation du second type reste à faire.

## RÉSUMÉ DU DÉROULEMENT DES INTERVENTIONS

Le programme du congrès qui s'est déroulé sur trois jours était divisé en six sessions :

### - Réplication de l'ADN

**M. Méchali**, Institut de Génétique Moléculaire, CNRS Montpellier ; **B. Miotto**, Harvard Medical School, Boston, USA ; **P. Pasero**, Institut de Génétique Humaine, CNRS, Montpellier ; **J. Blow**, Wellcome Trust Centre for Gene Regulation and Expression, Dundee, Scotland ; **U. Hübscher**, Institute of Veterinary Biochemistry and molecular Biology, Zurich ; **J. Maller**, University of Colorado School Medicine, Aurora, USA.

### - Cytosquelette et ségrégation des chromosomes

**S. Doxsey**, Umass Medical School, Worcester, USA ; **A. Merdes**, Institut des Sciences et Techniques du Médicament, CNRS-P. Fabre, Toulouse, **C. Janke**, Centre de Recherche de Biochimie Macromoléculaire, CNRS, Montpellier ; **I. Hagan**, Paterson Institute for Cancer Research, Manchester, UK ; **M. Breuer**, Biologie Cellulaire du développement, CNRS-Université Paul & Marie Curie, Paris ; **S. Behlke-Steinert**, Institut de Biologie Structurale, CEA, CNRS, UJF, Grenoble, **M. Barbacid**, Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas, Madrid.

### - Mitose

**B. Earnshaw**, Wellcome Trust Centre for Cell Biology, Edinburgh, Scotland ; **I. Porter**, University of Dundee, Wellcome Trust Centre for Gene Regulation and Expression, Dundee, Scotland ; **D. Skoufias**, Institut de Biologie Structurale, CEA, CNRS, UJF, Grenoble ; **E. Nigg**, Max Planck Institute of Biochemistry, Martinsried, Germany ; **V. Joukov**, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA ; **M.-H. Verlhac**, Université Pierre & Marie Curie, CNRS, Paris ; **M. Petronczki**, Cancer Research UK, Clare hall Laboratories, South Mimms, UK.

### - Cycle cellulaire et cancer

**C. Sardet**, Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, CNRS, Montpellier ; **J.-P. Girard**, Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, CNRS, Université de Toulouse, Toulouse ; **J. Bischoff**, Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas, Madrid ; **M. Malumbres**, Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas, Madrid ; **R. Murr**, International Agency for Research on Cancer, Lyon ; **O. Ayrault**, St-Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA ; **M. Kastan**, St-Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA.

### - Stabilité du génome

**J. Roberts**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA ; **J. Mouysset**, ZMNH, University of Hamburg, Germany ; **J.-H. Guervilly**, Institut Gustave Roussy, CNRS, Université Paris-Sud XI, Villejuif ; **R. Medema**, University Medical Centre Utrecht, The Netherlands ; **J. Lukas**, Centre for Genotoxic Stress Research, Copenhagen, Denmark ; **G. Guevas**, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, INRA, Toulouse.

### - Le cycle cellulaire comme cible thérapeutique

**J Lazo**, Drug Discovery Institute, University of Pittsburgh, USA ; **M. Roberge**, University of British Columbia, Vancouver, Canada ; **C. Jaulin**, Université de Rennes, CNRS ; **L. Meijer**, Station Biologique, CNRS, Roscoff ; **A. Senderowicz**, Medical Oncology Branch, NCI, MD, USA ; **Sir D. Lane**, University of Dundee, Scotland.

Vingt chercheurs de renommée internationale et spécialistes de ces questions se sont succédé pour présenter leurs derniers travaux et 130 posters ont été exposés par des chercheurs venus d'Europe, d'Australie, des Etats Unis.

Comme le suggèrent les titres des sessions, les travaux allaient du plus fondamental au plus appliqué afin de couvrir les mécanismes de dérégulation du cycle, leurs conséquences sur la tumorigénèse, les mises au point de drogues anti-cancéreuses et les essais thérapeutiques en cours.

La phase de synthèse d'ADN continue d'être largement explorée dans sa régulation épigénétique au niveau global par le groupe de M. Méchali (Montpellier), dans sa relation avec l'activité transcriptionnelle que constitue la synthèse d'ARN messenger dans le groupe de P. Pasero (Montpellier) et dans la régulation de sa maintenance lors de stress réplcatifs dans le groupe de J. Blow (Ecosse).

Toutes ces régulations sont possibles grâce aux modifications post-traductionnelles telles que phosphorylations, acétylations, méthylation, ubiquitinylation *etc.* que subit l'ensemble des acteurs du cycle cellulaire et de nombreux travaux décryptent leur nature et leur rôle dans la régulation du cycle et sa dérégulation dans la cancérisation.

Le cancer était au centre des préoccupations et l'instabilité génétique, à l'origine du développement des tumeurs peut s'installer suite à la dérégulation de différentes phases du cycle telles qu'un mauvais contrôle de la duplication des centrosomes (J. Maller-USA, A. Merdes-Toulouse), du positionnement des fuseaux mitotiques qui permettent la ségrégation des chromosomes pendant la division (I. Hagan-Manchester), de la séparation physique des cellules filles (E. Nigg-Max Plank Institute, Martinsried) *etc.*

Mariano Barbacid, directeur du Centre national de recherche sur le cancer à Madrid (CNIO) a montré que si parmi toutes les CDK connues (kinases spécifiques du cycle), une seule suffisait à maintenir la division cellulaire, leur implication dans la différenciation cellulaire et le développement pourrait expliquer l'incidence importante de leur dérégulation dans les tumeurs tissus spécifiques.

Les points de contrôle du cycle cellulaire constituent une barrière à la tumorigénèse en vérifiant à différents niveaux du cycle que l'étape précédente a été effectuée sans erreur. La caractérisation de tous les acteurs de ces points de contrôle et la séquence de leur intervention fait l'objet de nombreux travaux (J. Lucas-Danemark, R. Medema-Hollande).

L'étude des points de contrôle du cycle a montré que leur défaillance était responsable d'une certaine instabilité génétique mais qu'elle pouvait être utilisée pour cibler les cellules transformées qui se divisent: en abolissant les points de contrôle, les cellules tumorales deviennent particulièrement sensibles aux agents génotoxiques, irradiations ou agents chimiques. Les inhibiteurs de point de contrôle constituent donc des molécules thérapeutiques prometteuses comme l'a démontré M. Kastan (USA) et J. Lazo (USA). Dans le même ordre d'idée, le groupe de M. Roberge au Canada, teste des molécules capables d'activer le « mitotic slippage » ou glissement mitotique qui force les cellules à sortir d'une mitose incomplète pour les engager vers la mort cellulaire.

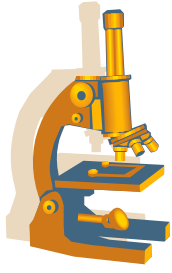
Le congrès fut clôturé par un séminaire du Professeur David Lane, Directeur du Département d'Oncologie Moléculaire à Dundee en Écosse, sur un des suppresseurs de tumeurs les plus connus et les plus mutagénisés dans les tumeurs, p53. L'étude approfondie des voies de signalisation de p53 et de ses isoformes a conduit le groupe à découvrir de nouveaux facteurs responsables de l'inhibition de cette voie. Ce travail a conduit à exploiter une synergie très efficace sur l'arrêt de la division cellulaire, dans la combinaison d'un inhibiteur de CDK (kinase activatrice du cycle) et d'un activateur de p53 (inhibiteur de son inhibiteur).

### **PRIX DU POSTER DE L'APRAT\***

**Le prix du poster de l'APRAT, attribué à Jean-Hugues Guervilly (Institut Gustave Roussy, CNRS, Université Paris-Sud XI, Villejuif, France) pour sa communication : *Connections between the ATR network and the FANC pathway* a été remis par Mireille Gervasoni.**

**J.-Hugues Guervilly a présenté des travaux mettant en lumière des relations étroites entre les voies de signalisation ATM/ATR/CHK1 et la voie FANC. Il a en particulier montré des évidences expérimentales suggérant que la voie FANC inhibe l'activation de CHK1 par ATM/ATR. Ces travaux très fondamentaux pourraient ouvrir de nouvelles perspectives pour la compréhension des mécanismes de contrôle de la stabilité du génome et en particulier sur le rôle joué par la voie de signalisation dépendante des protéines ATM et ATR.**

\* Bourse de 800 Euros attribuée par l'APRAT pour des recherches en rapport avec l'Ataxie-Télangiectasie



**Jean-Hugues GUERVILLY**

Institut Gustave Roussy, CNRS, Université Paris-Sud XI, Villejuif

**Lauréat du Prix du Poster de l'APRAT,**  
Congrès International *Cycle cellulaire et Cancer*  
Toulouse, 25-28 mars 2008

## **RESUMÉ DE TRAVAUX DE RECHERCHE**

La prédisposition aux cancers et l'hypersensibilité cellulaire et chromosomique aux agents endommageant l'ADN sont deux caractéristiques qui définissent un groupe de syndromes génétiques rares qui inclut, entre autres, l'ataxie-télangiectasie (A-T), le syndrome de Bloom, le xeroderma pigmentosum, le syndrome de Werner et l'anémie de Fanconi (AF). Le cadre clinique et cellulaire de ces pathologies est, en général, sans ambiguïté, chaque entité étant clairement identifiable par rapport aux autres. Néanmoins, un nombre croissant d'études montre que, au moins sur le plan moléculaire, les produits des gènes dont l'inactivation est à l'origine de ces pathologies, peuvent interagir. Ceci est notamment le cas des protéines ATM, inactivée dans l'A-T, ATR, inactivée dans le syndrome de Seckel, et FANC, inactivées dans l'AF.

En réponse aux dommages de l'ADN, des systèmes de contrôle de la division cellulaire sont activés pour réguler la progression du cycle cellulaire et permettre la réparation du matériel génétique. **Les protéines ATM et ATR sont les acteurs majeurs de ces systèmes de contrôle, et sont impliquées dans l'activation des protéines de l'AF (FANC).** Mon projet de thèse se focalise sur **l'interaction entre certains acteurs régulant ces systèmes de contrôle et les protéines de l'AF.**

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique rare associant une anémie touchant tous les éléments cellulaires du sang et une prédisposition aux cancers. La fonction des protéines constituant la voie FANC (déficiante dans l'AF) est également compromise dans certains cancers sporadiques. Les cellules de patients AF présentent une hypersensibilité envers certaines drogues endommageant l'ADN utilisées en chimiothérapie. Plus de 90% des cellules de patients AF sont incapables d'activer la protéine FANCD2, par une modification nommée monoubiquitination, une étape-clé dans la résistance à ces drogues. L'équipe dans laquelle j'effectue ma thèse travaille à l'analyse de la régulation et de la fonction des protéines de l'AF.

Nous montrons qu'une protéine essentielle aux points de contrôle, CHK1, est nécessaire à l'activation de la voie FANC, via la monoubiquitination de FANCD2. De plus, dans les cellules AF, l'exposition à certaines drogues endommageant l'ADN entraîne un arrêt de ces cellules en phase G2 du cycle, arrêt dépendant de CHK1. Ces résultats nous permettent d'envisager un rétro-contrôle négatif de la monoubiquitination de FANCD2 sur l'activation de CHK1 et des résultats préliminaires confirment cette hypothèse. Nous poursuivons ce projet pour confirmer le rôle de la voie FANC dans l'arrêt du signal des points de contrôle et en analyser les conséquences fonctionnelles.

**Ces études sont importantes sur le plan cognitif mais aussi applicatif, puisqu'elles pourraient aboutir à la mise en œuvre de protocoles pharmacologiques non seulement pour les patients A-T, Seckel et AF mais aussi pour d'autres patients atteints de cancer. En effet, moduler la capacité de la cellule à répondre aux lésions de l'ADN représente une arme supplémentaire de prévention et de lutte contre les tumeurs.**

# COLLECTES & DONNS EXCEPTIONNELLS



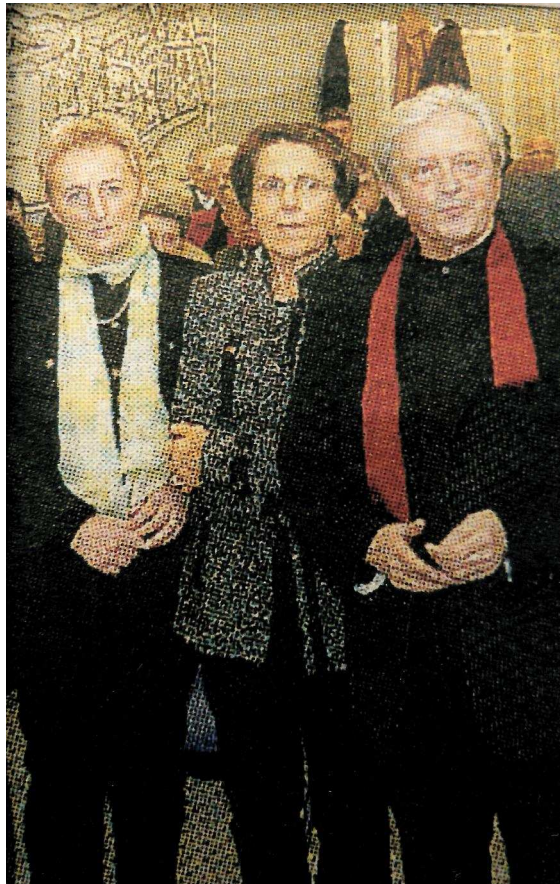
**Nous renouvelons nos remerciements les plus chaleureux à tous les membres de l'association des locataires de la résidence Sèvres-Bellevue à Boulogne-Billancourt qui, en janvier dernier, nous ont fait parvenir un chèque de 208 Euros, fruit de la collecte réalisée, comme chaque année, lors de leur fête et vide-grenier annuels de septembre. Nous sommes très touchés par cette marque de solidarité et de sympathie exprimée envers toutes les familles touchées par l'Ataxie-Télangiectasie.**





***L'Académie des Sciences, Belles Lettres et Arts de Clermont-Ferrand, a décerné son prix de Bienfaisance 2008 à l'APRAT souhaitant ainsi encourager notre action et notre lutte contre une maladie aussi invalidante qu'orpheline. Le 23 janvier 2008, dans un des salons de l'hôtel de ville de Clermont-Ferrand, Jean-Paul Sarandon, Président de cette société savante a donc remis à Mireille Gervasoni et Lucette Tardieu, co-fondatrices en 1992 de l'association, un chèque de 800 Euros. Très honorés par cette distinction, nous renouvelons ici au Président de L'Académie des Sciences, Belles Lettres et Arts de Clermont-Ferrand ainsi qu'à tous les membres du bureau l'expression de notre infinie gratitude.***

***Nous avons pu, grâce à ce don généreux, aider un jeune chercheur de l'Institut Gustave Roussy à Paris, Jean-Hugues Guervilly, en lui remettant un prix du même montant lors du congrès international « Cycle cellulaire & Cancer » qui s'est tenu les 25-28 mars 2008 à Toulouse (voir p.9 et 10).***



**(De gauche à droite) Lucette Tardieu, Mireille Gervasoni et Jean-Paul Sarandon, Président de l'Académie des Sciences, Arts et Belles Lettres de Clermont-Ferrand**



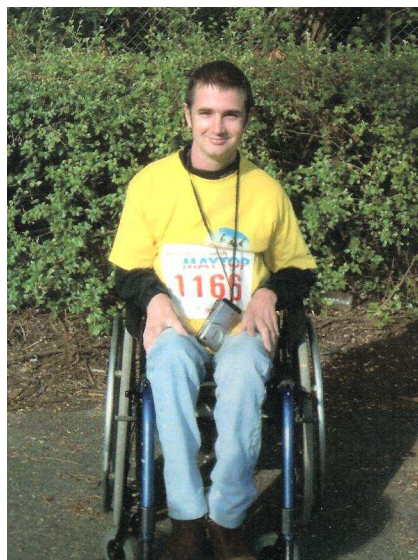
L'initiative de la compagnie théâtrale *Les Compagnons de Saint-Sébastien* nous a également beaucoup touchés. Sensibilisée par la famille Grégoire, elle a donné pour Élodie, 10 ans, une représentation à Voultegon (Deux-Sèvres), le 10 février, en faveur de l'APRAT. Devant un public conquis, les dix jeunes acteurs de la troupe interprétaient *Comme disait ma grand-mère*, une comédie familiale pleine de tendresse sur le troisième âge. À l'issue de la représentation, les responsables de la compagnie théâtrale avaient réuni la coquette somme de 815 Euros. La remise en a été faite, dans les jours qui ont suivi, à la maman d'Élodie qui, en notre nom, les a remerciés chaleureusement. À tous, nous tenons à exprimer, une nouvelle fois, notre infinie reconnaissance.



*LES COMPAGNONS DE SAINT-SÉBASTIEN AVEC ÉLODIE*



**Le 24 mars, à Héry (Yonne) les parents de Fabien Raffard organisaient en sa mémoire une randonnée pédestre (voir Analectes n°20). Malgré des températures hivernales, la manifestation a connu un franc succès ce qui a profondément touché M. et Mme Raffard. Nombreux sont ceux qui, en effet, en souvenir de Fabien, ont tenu à participer et parcourir les huit kilomètres prévus. Chantal Charbonnier, nouvellement élue à la mairie d'Héry, et Alain Eberard, son prédécesseur, s'étaient joints aux participants. Il faut noter la générosité des commerçants de la région qui ont accepté d'assurer un ravitaillement ô combien réconfortant pour tous les courageux qui devaient affronter un vent glacial. L'intégralité du montant des engagements, 491 Euros, a été reversé, en avril, à l'APRAT. Nous sommes très sensibles à tous ces témoignages de sympathie et de soutien envers la famille Raffard et au-delà envers toutes les familles frappées par cette terrible maladie qu'est l'Ataxie-Télangiectasie. Que toutes les personnes qui ont participé à cette manifestation acceptent de nouveau l'expression de notre reconnaissance émue.**



# AUTRES PUBLICATIONS

## PROGRESS REPORT

Découvertes cliniques - Recommandations aux patients A-T  
Chamalières, mars 1994  
(épuisé)

## KINÉSITHÉRAPIE ET A-T

Synthèse des deux rencontres organisées par l'APRAT à Clermont-Ferrand en 1995  
Chamalières, juin 1996

## ATAXIE-TÉLANGIECTASIE ET RÉÉDUCATION

Table Ronde organisée par l'APRAT à Nice, les 20 et 21 novembre 1999  
Chamalières, mars 2000

## LES PROBLÈMES DU QUOTIDIEN

Rencontre des familles A-T organisée par l'APRAT à Nantes, les 28 et 29 avril 2001  
Chamalières, juillet 2001

## AU CŒUR DE L'EUROPE

Rencontre A-T organisée par l'APRAT, en collaboration avec les associations A-T européennes  
DHAG (Allemagne) et GLI AMICI DI VALENTINA (Italie), au Luxembourg, les 7, 8 et 9 mai 2004  
Chamalières, novembre 2004

## JOURNÉE APRAT DES FAMILLES A-T

Compte rendu de la Rencontre des familles organisée à Clermont-Ferrand, le 5 mai 2007  
Chamalières, janvier 2008

## LES ANALECTES DE L'APRAT

Bulletin semestriel : n°1 (mars 1998) à 21 (mai 2008)

### ➔ À votre disposition :

■ des photocopies d'articles scientifiques dont la synthèse proposée par J.-O. Bay sur l'A-T (Réunion de deux articles scientifiques : - Jacques-Olivier Bay, Nancy Uhrhammer, Dominique Stoppa-Lyonnet, Janet Hall, *Rôle du gène ATM dans la prédisposition génétique aux cancers*, Bull Cancer 2000 ; 87 (1) : 29-34. - Jacques-Olivier Bay, Nancy Uhrhammer, Janet Hall, Dominique Stoppa-Lyonnet, Yves-Jean Bignon, *Fonctions de la protéine ATM et aspects phénotypiques de l'ataxie-télangiectasie*, médecine/sciences 1999 ; 15 : 1086-95.

■ ainsi que des photocopies d'articles sur la rééducation (kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie) concernant l'ataxie de Friedreich. Les techniques de rééducation utilisées pour ces deux pathologies différentes ont de nombreux points communs (nous remercions l'Association Française pour l'Ataxie de Friedreich (A.F.A.F.).

### ➔ Pour information :

■ Siège de l'ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ATAXIE DE FRIEDREICH (A.F.A.F.) :

- Juliette DIEUSAERT, 12, place Brisset, 02500 HIRSON
- Tél. 03.23.58.61.65 Fax. 03.23.58.64.01
- e-mail : bdieusaert@nordnet.fr site : www.ataxie.com

■ Siège de l'association CONNAÎTRE LES SYNDROMES CÉRÉBELLEUX (C.S.C.) :

- Marie-Christine BONNASSIÉ, Le Pastel, 55 rue Martini, 31500 TOULOUSE
- Tél. : 05.62.16.05.51 e-mail : bonnassiecsc@yahoo.fr site : www.chez.com/csc

\*\*\*\*\*

Christine Lamoine, documentaliste-secrétaire de  
l'APRAT depuis 8 ans, reste à votre disposition pour  
vos demandes de renseignements et de documentation

COURRIER & FAX N°: 04.73.37.90.80

APRAT, "l'Aventino"- 1, avenue Massenet, 63400 Chamalières, France

# NUMÉROS UTILES

DEPUIS L'ÉTRANGER FAIRE PRÉCÉDER DE L'INDICATIF 00.33

## ☞ ÉCOUTE MÉDICALE :

- **DR. JACQUES-OLIVIER BAY :** TÉL. 04.73.27.81.31  
olivier.BAY@cjp.fr

Hémato-oncologue, CHU et Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand. Nombreux sont ceux qui l'ont déjà contacté. Il est toujours disponible pour renseigner les familles ou les professionnels de santé.

- **DR. JEAN-MICHEL PEDESPAN :** TÉL. 05.56.79.56.41 FAX. 05.56.79.60.54  
jean-michel.pedespan@chu-bordeaux.fr

Neuropédiatre au CHU de Bordeaux (Hôpital Pellegrin), il suit plusieurs enfants AT et est disponible pour répondre à toutes vos questions et demandes de précisions.

## ☞ AIDE PSYCHOLOGIQUE :

- **DR. RENÉ CASSOU DE ST-MATHURIN :** TÉL. 05.46.99.22.89  
renecassou@free.fr

Père d'un jeune AT de 20 ans, également médecin pédopsychiatre, est prêt à dialoguer avec vous.

## ☞ KINÉSITHÉRAPIE :

- **M. PHILIPPE ROUSSET :** TÉL. 04.73.35.59.91

Travaille, depuis 18 ans, avec un jeune AT et accepte toujours d'échanger des points de vue avec ses collègues chargés de la rééducation de personnes atteintes par cette maladie.

## ☞ INTÉGRATION SCOLAIRE :

- **M. ROLAND LABRANDINE :** TÉL. 04.73.62.88.38 / 06.08.63.61.88  
labrandine@wanadoo.fr

Ancien Directeur de classes spécialisées de l'Education Nationale, a suivi, pendant 14 ans, l'intégration scolaire d'un jeune AT (du CMI à l'Université). Il est disponible pour dialoguer à propos de ce parcours pédagogique réussi.

+++++

## ☞ MALADIES RARES INFO SERVICES

*(a repris et étendu les principales missions d'Allo-Gène dissoute au début de l'année 2003)*

Plateforme Maladies Rares - Hôpital Broussais - 102, rue Didot - 75014 PARIS

N° AZUR : 0.810.63.19.20 - e-mail : [info-services@maladiesrares.org](mailto:info-services@maladiesrares.org)

☞ ORPHANET : [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

☞ FÉDÉRATION DES MALADES ET HANDICAPÉS : [www.fmh.asso.fr](http://www.fmh.asso.fr)

+++++

## ☞ SITE INTERNET DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR RICHARD GATTI

à l'U.C.L.A., source d'informations pour les patients A-T et leurs familles,  
les médecins, les chercheurs et toutes les personnes intéressées :

[www.pathnet.medsch.ucla.edu/departement/perdir/people/faculty/gatti/gattimain.htm](http://www.pathnet.medsch.ucla.edu/departement/perdir/people/faculty/gatti/gattimain.htm)

e-mail => [rgatti@mednet.ucla.edu](mailto:rgatti@mednet.ucla.edu)

## LES ANALECTES DE L'A.P.R.A.T.

MAI 2008

Bulletin tiré et diffusé à 700 exemplaires