

# SAUVETAGE MITOTIQUE DU STRESS RÉPLICATIF COMME CIBLE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER

## MITOTIC RESCUE FROM REPLICATION STRESS AS A TARGET FOR CANCER TREATMENT

Etablissement **Université Paris-Saclay GS Life Sciences and Health**

École doctorale **Cancérologie : Biologie - Médecine - Santé**

Spécialité **Sciences du Cancer**

Unité de recherche **Intégrité du Génome et Cancers**

Encadrement de la thèse **Valeria NAIM (detailResp.pl?resp=44095)**

Début de la thèse le **1 octobre 2023**

Date limite de candidature (à 23h59) **10 mai 2023**

### Mots clés - Keywords

---

stress réplcatif, réparation de l'ADN, recombinaison homologue, mitose, instabilité chromosomique, cancer  
replication stress, DNA repair, homologous recombination, mitosis, chromosomal instability, cancer

### Description de la problématique de recherche - Project description

---

Le stress réplcatif résultant d'un ralentissement ou d'un blocage des fourches de réplication de l'ADN est une source majeure d'instabilité génomique lors de l'initiation et de la progression du cancer (1). La réplication de l'ADN peut être perturbée à la suite de l'activation d'un oncogène ou par des agents qui interfèrent avec la synthèse de l'ADN, tels que ceux utilisés en chimiothérapie. Pour accomplir la duplication du génome et prévenir l'instabilité chromosomique, les cellules ont développé des mécanismes pour protéger, stabiliser et / ou redémarrer les fourches de réplication, qui limitent l'entrée en mitose avec de l'ADN sous-répliqué. Au cours des dernières années, cependant, les travaux de plusieurs laboratoires dont le nôtre ont montré que les cellules peuvent progresser vers la mitose en laissant derrière elles des portions d'ADN simple brin et de l'ADN sous-répliqué (2,3). Cela a conduit à l'identification de mécanismes, régulés par la voie moléculaire de l'anémie de Fanconi (AF) et les facteurs de réparation par recombinaison homologue (RH), qui favorisent la réparation post réplcative de l'ADN et le sauvetage de l'ADN sous-répliqué en mitose, permettant aux cellules de se diviser et de continuer à proliférer (4,5,6). Nous avons récemment montré que cibler ces mécanismes, seuls ou en combinaison avec des agents génotoxiques, pourrait représenter une stratégie thérapeutique efficace pour induire une catastrophe mitotique et tuer de manière sélective les cellules cancéreuses, qui supportent des niveaux intrinsèquement élevés de stress réplcatif (7). Nous proposons d'utiliser des méthodes complémentaires basées sur la microscopie électronique à transmission (8) couplée à des approches biochimiques et cellulaires pour caractériser les intermédiaires de réplication ou de réparation tardifs ainsi que les acteurs moléculaires impliqués dans le sauvetage mitotique du stress réplcatif pour identifier des cibles pertinentes à exploiter pour le traitement du cancer.

Replication stress resulting from slowing or stalling of DNA replication forks is a major driver of genome instability during cancer initiation and progression (1). DNA replication can be challenged as a consequence of oncogene activation or by agents that interfere with DNA synthesis, such as the ones used in chemotherapy. To accomplish genome duplication and prevent chromosomal instability, cells have evolved mechanisms that protect, stabilize and/or restart replication forks, which avoids entering mitosis with under-replicated DNA. Over the last years, however, work from several laboratories including ours has shown that cells can progress into mitosis leaving behind ssDNA gaps and under-replicated DNA (2,3). This led to the identification of mechanisms, mediated by the Fanconi anemia (FA) pathway and Homologous Recombination (HR) repair factors, that promote post-replication repair and rescue of under-replicated DNA in mitosis, allowing cells to divide and continue proliferating (4,5,6). We have recently shown that targeting these mechanisms, either alone or in combination with genotoxic drugs, may represent an effective therapeutic strategy to induce mitotic catastrophe and selectively kill cancer cells that sustain intrinsically high levels of replication stress (7). We propose to utilize complementary methods based on transmission electron microscopy (8) coupled to biochemical and cellular approaches to characterize those late replication or repair intermediates as well as pathways involved in mitotic rescue from replication stress to identify relevant targets that may be exploited for cancer treatment.

### Thématique / Domaine / Contexte

---

Intégrité du Génome et Cancers.

Les travaux de notre équipe ont contribué à montrer l'existence de mécanismes à travers lesquels les cellules soumises à un stress réplicatif achèvent la réplication de l'ADN en mitose, permettant ainsi la ségrégation chromosomique et la division cellulaire. L'identification des facteurs impliqués dans ces mécanismes de sauvetage du stress réplicatif et de réparation de l'ADN en mitose pourrait conduire au développement de stratégies thérapeutiques efficaces pour éliminer les cellules cancéreuses, caractérisées par un stress réplicatif intrinsèque.

## Objectifs

---

L'objectif de ce projet est d'identifier les mécanismes moléculaires permettant aux cellules cancéreuses de tolérer le stress réplicatif et réparer l'ADN en mitose pour continuer à se diviser. Caractériser ces mécanismes et les facteurs impliqués pourrait permettre de cibler ces facteurs pour induire de manière sélective la mort des cellules cancéreuses par catastrophe mitotique.

## Références bibliographiques

---

1. Macheret M, Halazonetis TD. DNA replication stress as a hallmark of cancer. *Annu Rev Pathol.* 2015.
2. Cantor SB. Revisiting the BRCA-pathway through the lens of replication gap suppression: 'Gaps determine therapy response in BRCA mutant cancer'. *DNA Repair (Amst).* 2021.
3. T. Wilhelm, M. Said, V. Naim. DNA Replication Stress and Chromosomal Instability: Dangerous Liaisons. *Genes (Basel).* 2020.
4. G. Mazon, L. S. Symington. Mph1 and Mus81-Mms4 prevent aberrant processing of mitotic recombination intermediates. *Mol Cell.* 2013.
5. V. Naim, T. Wilhelm, M. Debatisse, F. Rosselli. ERCC1 and MUS81-EME1 promote sister chromatid separation by processing late replication intermediates at common fragile sites during mitosis. *Nat Cell Biol.* 2013.
6. I. Talhaoui, M. Bernal, G. Mazon, The nucleolytic resolution of recombination intermediates in yeast mitotic cells. *FEMS Yeast Res.* 2016.
7. M. Said, V. Barra, E. Balzano, I. Talhaoui, F. Pelliccia, S. Giunta, V. Naim. FANCD2 promotes mitotic rescue from transcription-mediated replication stress in SETX-deficient cancer cells.
8. Y. Benureau et al., Method combining BAC film and positive staining for the characterization of DNA intermediates by dark-field electron microscopy. *Biol Methods Protoc.* 2020.

## Précisions sur l'encadrement - Details on the thesis supervision

---

Encadrement par le directeur de thèse, comité de suivi annuel, présentation régulière des résultats et de l'avancement du projet durant les réunions d'équipe et d'unité.

## Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

---

Toutes les conditions standard de sécurité sont assurées. Le projet de recherche est soutenu par un financement ERC Starting Grant et des subventions ARC, Ligue et ANR.

## Ouverture Internationale

---

Collaboration avec le Département des sciences et technologies biologiques, chimiques et pharmaceutiques, Université de Palerme, Italie.

## Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

---

Publication des résultats des travaux de recherche, développement potentiel d'approches thérapeutiques et demande de brevets.

## Complément sur le sujet

---

<https://doi.org/10.1038/s42003-022-04360-2> (<https://doi.org/10.1038/s42003-022-04360-2>)

## Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

---

Un(e) étudiant(e) très motivé(e) avec une forte volonté d'apprendre et une attitude pour le travail d'équipe dans un environnement compétitif. Une compétence de base dans des techniques de biologie cellulaire et moléculaire est souhaitable.

A highly motivated student with a strong willingness to learn and attitude for teamwork in a competitive environment. A background experience in cellular and molecular biology techniques is desirable.

