

GRAND PRIX INSERM 2014

ANNE DEJEAN-ASSÉMAT

Percer les mystères moléculaires des cancers

Le 3 décembre, Anne Dejean-Assémat a reçu le Grand Prix Inserm 2014 pour ses travaux sur les origines moléculaires et cellulaires de certains cancers. Des recherches fondamentales qui ont ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutiques.

Des jaunes, des roses, des bleus... Le bureau d'Anne Dejean-Assémat est envahi de dizaines de post-it : ici une nouvelle hypothèse à tester, là le rappel d'un article à reviewer, plus loin une commission d'évaluation à laquelle participer... Directrice depuis 2003 du laboratoire d'Organisation nucléaire et oncogénèse (☛) à l'Institut Pasteur à Paris, la chercheuse a une vie organisée au millimètre près et un métier qui la ravit toujours, avec pour mot d'ordre : « Repousser les limites de l'inconnu. Ce qui est incroyablement excitant », confie-t-elle.

Avec un père ingénieur et une mère professeure de mathématiques, Anne Dejean-Assémat est tombée toute petite dans la potion magique des matières scientifiques. Grand amoureux de la nature, son père lui transmet son admiration pour le vivant lors d'innombrables promenades en forêt. « L'été, il nous emmenait aussi en camping sauvage. J'étais alors immergée dans la nature, coupée de tout, sans Internet ni portable à l'époque. Je n'avais rien d'autre à faire qu'à regarder les fougères, les mousses, les insectes... J'ai pris goût à l'observation », se souvient-elle.

“ Pendant les vacances d'été, immergée dans la nature, j'ai pris goût à l'observation ”

indéniables pour devenir une chercheuse d'exception. Bac en poche à 17 ans, Anne Dejean-Assémat quitte l'Anjou et monte à Paris pour suivre des études de biologie à l'université Pierre-et-Marie-Curie. Elle débute en 1980 son doctorat dans un laboratoire de l'Institut Pasteur. En 1985, elle intègre l'Inserm tout en restant fidèle à Pasteur qu'elle ne va plus quitter. Un an plus tard, alors âgée de 29 ans et jeune maman, elle monte sa propre équipe, poussée et encouragée par le directeur du laboratoire, Pierre Tiollais. « Toujours présent et bienveillant,

Ajoutez une dose de féminisme venant de sa mère, une grande liberté de pensée et un esprit de remise en question insufflés par des parents engagés, et vous avez là des atouts



© INSERM/PATRICK DELAPIERRE

Unité 993 Inserm/Institut Pasteur

Prix Inserm 2014

À retrouver sur



www.inserm.fr

il a su créer un vivier de jeunes talents. Ce fut un privilège et du bonheur que de travailler chez lui. » Car la carrière d'Anne Dejean-Assémat débute vite et haut. Au milieu des années 1980, une découverte faite à la suite de ses travaux de doctorat la propulse sur le devant de la scène scientifique internationale, devant des parterres de biologistes souvent masculins...

Christian Bréchet*, alors membre du laboratoire de Pierre Tiollais, vient de montrer que le génome du virus de l'hépatite B est intégré dans l'ADN de cellules cancéreuses du foie. Anne Dejean-Assémat isole les séquences au voisinage d'une insertion virale et découvre quelle se situe dans un gène codant pour un récepteur nucléaire : celui de l'acide rétinolique, le dérivé actif de la vitamine A, une vitamine bien connue pour ses rôles dans la différenciation cellulaire et le développement humain. Altéré, ce facteur de transcription conduit à la prolifération désordonnée des cellules. « Cela démontrait pour la première fois que le virus de l'hépatite B pouvait être à l'origine de cancers en agissant comme un agent mutagène externe. »

Le récepteur de l'acide rétinolique devient alors son cheval de bataille. Avec Hughes de Thé, qui a rejoint sa jeune équipe, et Laurent Degos, basé à l'hôpital Saint-Louis, elle se penche alors sur une forme rare de cancer du sang, la leucémie aiguë promyélocytaire, soignée à l'époque par de fortes doses d'acide rétinolique. Ils montrent que le récepteur de l'acide rétinolique est muté et fusionné avec une autre protéine suppressive de tumeur, nommée PML pour *Promyelocytic leukemia protein*, codée par un autre chromosome dans les cellules cancéreuses : une juxtaposition de deux gènes par translocation chromosomique (♀) est à l'origine de la maladie. Les chercheurs décortiquent alors l'effet de la protéine chimérique synthétisée et apportent les

● Anne Dejean-Assémat et Adrien Decque, doctorant, dans le laboratoire, à l'Institut Pasteur



© INSERM/PATRICK DELAPIERRE

“ Ce fut une période exaltante, parmi mes plus belles années à la “paillasse” ”

explications moléculaire et cellulaire au traitement de ce type de leucémie, l'un des exemples les plus illustratifs de thérapie ciblée. « Ce fut une période riche et exaltante et parmi mes plus belles années à la “paillasse”. »

Mais l'histoire ne s'arrête pas là. Car outre l'acide rétinolique, l'arsenic était aussi connu pour son effet curatif sur la leucémie aiguë promyélocytaire. Anne Dejean-Assémat découvre que cet effet passe par l'étiquetage de la molécule chimérique par un tout petit peptide appelé paradoxalement SUMO. Cet étiquetage déclenché par l'arsenic semble dire : « attention, protéine anormale, à détruire d'urgence ! » Ces petits, mais « costauds », peptides sont aujourd'hui le fer de lance de son laboratoire. Des centaines de substrats de SUMO ont été identifiés. Ils pourraient intervenir dans d'autres types de cancer, notamment celui du côlon. « Mais cette modification post-traductionnelle (♀) par SUMO n'est pas forcément préjudiciable. Au contraire, elle régule la fonction des protéines. SUMO se fixe notamment sur des protéines associées à la chromatine et est dorénavant considérée comme une nouvelle marque épigénétique (♀). Tout reste à découvrir ! » C'est sûr, les post-it ne sont pas près de disparaître de son bureau ! ■ Gaëlle Lahoreau

* Actuellement directeur général de l'Institut Pasteur, il a dirigé l'Inserm de 2001 à 2007.

♀ **Translocation chromosomique**

Échange de matériel chromosomique entre des chromosomes de paires différentes

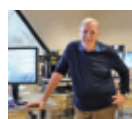
♀ **Modification post-traductionnelle**

Modification d'une protéine par un groupement chimique ou une petite protéine, réalisée le plus souvent par une enzyme, après sa synthèse ou au cours de sa vie dans la cellule

♀ **Épigénétique**

Ensemble des mécanismes par lesquels l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes.

EN BREF



● Le **Prix d'Honneur** a été décerné à **William Vainchenker** (♂)

pour l'ensemble de ses travaux consacrés à l'hématopoïèse, la fabrication des cellules sanguines par la moelle osseuse.

♣ William Vainchenker : unité 1009 Inserm/ Institut Gustave-Roussy - Université Paris-Sud 11



● Le **Prix International** a distingué **Leszek Borysiewicz**, médecin, actuellement vice-chancelier

de l'université de Cambridge, pour sa carrière d'immunologiste, résultat d'un parcours personnel exemplaire.



● Le **Prix Opecst-Inserm** a récompensé **Mickaël Tanter** (♂),

spécialiste de la physique des ondes pour la médecine, pour son travail de valorisation industrielle.

♣ Mickaël Tanter : unité 979 Inserm/Université Paris 7 - Denis Diderot /École supérieure de physique et chimie industrielle de Paris/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie



● Le **Prix Innovation** a été décerné, d'une part, à **Mathieu Ducros** (♂),



qui a inventé la microscopie biphotonique multiplexée, et, d'autre part, à **Frédéric De Bock** (♂), pour son parcours qui lui a permis de mettre au point une technologie appliquée aujourd'hui à l'étude de l'épilepsie.

♣ Mathieu Ducros : unité 1128 Inserm - Université Paris-Descartes

♣ Frédéric De Bock : unité 661 Inserm/Université Montpellier 2/CNRS - Université Montpellier 1



● Le **Prix Recherche** récompense, d'une part, **Hélène Dollfus** (♀) pour ses travaux sur les gènes responsables des maladies rares de l'œil, et, d'autre



part, **Nadine Cerf-Bensussan** (♀) dont les travaux ont permis de mieux comprendre le système immunitaire de l'intestin et des maladies liées à son dysfonctionnement.

♣ Hélène Dollfus : unité 1112 Inserm - Université de Strasbourg

♣ Nadine Cerf-Bensussan : unité 1163 Inserm - Université Paris-Descartes

© PHOTOS : INSERM/PATRICK DELAPIERRE