

Communiqué de presse
22 novembre 2024

FONDATION SIMONE ET CINO DEL DUCA INSTITUT DE FRANCE

Prix de Cancérologie 2024 de la Fondation Simone et Cino Del Duca

Institut de France
15 000 €

remis à

RAPHAEL CECCALDI

Chercheur Inserm et chef d'équipe de recherche à l'Institut Curie

pour ses travaux de recherche sur les

mécanismes de réparation de l'ADN dans les tumeurs BRCA

La Fondation Simone et Cino Del Duca décerne chaque année sur proposition d'un jury constitué de membres de l'Académie des sciences, un Prix de cancérologie, doté de 15 000 €.
Ce prix est remis à un chercheur français ou étranger de moins de 45 ans, travaillant en France, qui a par ses découvertes permis une avancée significative des connaissances des mécanismes cellulaires de transformation tumorale.



© Institut Curie

Raphaël CECCALDI, 43 ans, est chef d'équipe de recherche (Mécanismes alternatifs de réparation de l'ADN dans les cancers) au sein de l'unité "Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité - CHIP (U830)" de l'Institut Curie. Il a suivi une formation double en pharmacie (doctorat de l'université Paris 5 et internat en biologie médicale de 2004 à 2009) et en sciences (doctorat en hématologie à Paris Diderot en 2012).

L'objectif de ses recherches est de découvrir de nouvelles voies biologiques indispensables à la survie des cancers et, par conséquent, d'offrir de nouvelles possibilités de développer des traitements anticancéreux.

Les études génomiques estiment que la moitié des carcinomes du sein et de l'ovaire ont des altérations de la voie de réparation de l'ADN par recombinaison homologue (RH), principalement dues à des mutations des gènes BRCA. Ces tumeurs présentent une forte instabilité génomique et dépendent de mécanismes alternatifs de réparation de l'ADN.

Le Prix de Cancérologie de la Fondation Simone et Cino del Duca vient saluer l'ensemble des travaux de Raphael Ceccaldi. Ces derniers ayant permis une meilleure compréhension des mécanismes de survie et de maintien de l'intégrité du génome mis en place dans les tumeurs BRCA pour compenser la perte de réparation de l'ADN par la RH. Ses travaux ont identifié plusieurs cibles thérapeutiques, conduit au développement du premier inhibiteur de Polθ, pour lequel un essai clinique a débuté, permis d'initier un programme de recherche d'inhibiteurs d'UNG pour le traitement des tumeurs BRCA chimiorésistantes.

L'inhibition de Polθ induit la mort des tumeurs BRCA
Durant son postdoctorat, Raphaël Ceccaldi a pu montrer que la perte de la RH conduit à une augmentation compensatoire de l'activité de la polymérase Pol Theta (Polθ) dans la **réparation alternative de l'ADN par jonction d'extrémités.** Ses travaux ont révélé qu'il existait une relation de létalité synthétique entre Polθ et les protéines de la RH, BRCA1 et BRCA2 et que par conséquent, l'inhibition de Polθ induit la mort des tumeurs BRCA sans affecter la survie des cellules normales (Ceccaldi et al., Nature 2015). Ses travaux ont eu un impact important dans le domaine de la réparation de l'ADN, notamment en identifiant Polθ comme une nouvelle cible médicamenteuse et en soulignant l'importance d'étudier des interactions entre les différentes voies de réparation pour des applications thérapeutiques (*Ceccaldi et al., Trends in Cell Biology 2016 ; Konstantinopoulos and Ceccaldi, Cancer Discovery 2015*).

Identification du premier inhibiteur de Polθ
Des tests de survie in vitro et dans plusieurs modèles murins précliniques ont démontré l'efficacité d'un composé, la Novobiocine (NVB), à induire la mort des tumeurs BRCA. En étudiant le mécanisme d'action de la Polθ, l'équipe de Raphael Ceccaldi a démontré que cette polymérase exerçait un rôle indispensable au maintien de la stabilité du génome au cours de la mitose où elle a la capacité unique de réparer les cassures d'ADN. L'inhibition de Polθ conduit à une réparation mitotique défectueuse, entraînant une perte de l'intégrité du génome et la mort des tumeurs BRCA. Au total, cela indique que Pollθ exerce sa fonction principale durant la mitose et que cette fonction est la cause sous-jacente de la létalité synthétique avec la RH (*Gelot et al., Nature 2023*).

L'inhibition des protéines nécessaires à la réparation de l'enveloppe nucléaire tue les cellules BRCA
Les dommages de l'ADN entraînent la rupture de l'enveloppe nucléaire. L'équipe de recherche de Raphaël Ceccaldi a constaté que la phosphorylation de la Lamin A/C entraînait la désorganisation de l'architecture des filaments de Lamin, et que cet événement était responsable de la rupture de l'enveloppe nucléaire. L'inhibition des protéines nécessaires à la réparation de l'enveloppe nucléaire tue les cellules BRCA sans affecter la survie des cellules témoins, constituant ainsi une nouvelle vulnérabilité de ces tumeurs (*Kovacs et al., Molecular Cell 2023*).

L'inhibition d'UNG induit la mort des tumeurs BRCA
L'excision de l'uracile constitue une nouvelle vulnérabilité des tumeurs BRCA chimiorésistantes. Lors du stress réplicatif, l'uracile peut être incorporé à l'ADN à la place de la thymidine. Une classe d'enzymes, appelée uracile DNA glycosylase, est chargée d'exciser ces lésions. L'équipe a constaté que la perte d'UNG conduit à la suractivité compensatoire de SMUG1, une autre glycosylase. SMUG1 étant très peu processive, son activité bloque la progression des fourches de réplication. Ce phénomène conduit ainsi à l'effondrement des fourches de réplication et la mort cellulaire en absence de RH. Plusieurs expériences dans de nombreux modèles précliniques (PDX (patients derived xenografted) et organoïdes de cancers du sein) montrent que l'inhibition d'UNG induit la mort des tumeurs BRCA, y compris celles présentant une résistance acquise aux PARPi (*Musiani et al., en révision 2024*).

Prix et récompenses

2017 Award Fondation Tourré/Institut Necker.
2017 Award Olga Sain/Comité de Paris de la Ligue contre le cancer.
2016 Award Claudia Adams Barr Program in Innovative Basic Cancer Research, Boston, USA.
2015 Award Claudia Adams Barr Program in Innovative Basic Cancer Research, Boston, USA.
2012 National Alexandre Joël award (PhD category) from the Fondation ARC on cancer research, France.
2011 Award Laurette Fugain for young researchers in the field of leukemia, France.
2009 Award Medal of residency in molecular genetics, Paris Hospitals, France.

Membres du jury

Académie des Sciences - Section de Biologie humaine et sciences médicales
— Corinne ANTIGNAC, professeur émérite à l'université de Paris
— Alexis BRICE, directeur général de l'Institut du cerveau
— Ana-Maria LENNON-DUMÉNIL, directrice de recherche Inserm
— Denis LE BIHAN, directeur de recherche au CEA
— Philippe SANSONETTI, professeur au Collège de France
— Alain-Jacques VALLERON, professeur émérite à l'université Pierre et Marie Curie

En 2020, le Prix de cancérologie a été remis à Monsieur Jacky Goetz. En 2021, ce prix est attribué à Madame Céline Vallot , il récompense les travaux de Nadine Laguette en 2022. En 2023, le prix de cancérologie de la Fondation Simone et Cino Del Duca, François-Clément Bidard, Cancérologue et responsable du groupe de recherche translationnelle Biomarqueurs tumoraux circulants à l'Institut Curie, spécialiste du cancer du sein et professeur d'oncologie médicale à l'Université de Versailles-Saint-Quentin.



Contacts presse

Fondation Simone et Cino Del Duca
ingrid@c-la-vie.fr
06 88 89 17 72

Institut de France
communication@institutdefrance.fr
01 44 41 44 41

Académie des Sciences
presse@academie-sciences.fr

FONDATION SIMONE ET CINO DEL DUCA INSTITUT DE FRANCE

Créée en 1975, la Fondation Simone et Cino Del Duca est abritée à l'Institut de France depuis 2005. Elle œuvre en France et à l'étranger dans le domaine des arts, des lettres et des sciences par le moyen de subventions et de prix attribués chaque année sur proposition des académies.
La Fondation décerne annuellement quatre Grands Prix. Le Prix mondial Cino Del Duca (200 000 euros), remis à un auteur dont l'œuvre constitue, sous forme scientifique ou littéraire, un message d'humanisme moderne.

Le Grand Prix scientifique (275 000 euros), récompense un chercheur français ou européen et son équipe, présentant un projet de recherche ambitieux sur un thème prometteur précisé chaque année (ainsi que trois subventions scientifiques de 125 000 euros chacune et un prix de cancérologie de 15 000 euros). Le Grand Prix d'archéologie (150 000 euros), le plus important dans ce domaine, remis sur proposition de l'Académie des inscriptions et belles-lettres est destiné à aider au rayonnement de l'archéologie française en France et à l'étranger. Le Grand Prix artistique (100 000 euros), attribué sur proposition de l'Académie des beaux-arts, récompense l'ensemble d'une carrière d'un artiste de dimension internationale, alternativement dans les domaines de la peinture, la sculpture ou la composition musicale.

fondation-del-duca.fr

ACADÉMIE DES SCIENCES INSTITUT DE FRANCE

L'Académie des sciences fournit un cadre d'expertise, de conseil et d'alerte à travers des avis et recommandations pour les politiques publiques. Elle soutient la Recherche, l'enseignement des sciences et la vie scientifique dans son ensemble. Ses rapports donnent à chacun les outils pour comprendre le débat scientifique et contribuent ainsi à éclairer les enjeux de société. Elle conduit des réflexions relatives aux enjeux politiques, éthiques et sociétaux que posent les questions scientifiques depuis sa création en 1666. L'Académie participe à la diffusion des savoirs. Impliquée dans les débats sociétaux, elle contribue à l'éducation et promeut la culture scientifique. Pour relever les défis, pour la plupart de dimension mondiale, l'Académie concourt à l'internationalisation des sciences.
— Secrétaires perpétuels : Étienne Ghys et Antoine Triller - Devise : « Invenit et Perfectit »



Créé en 1795, l'Institut de France a pour mission d'offrir aux cinq académies un cadre harmonieux pour travailler au perfectionnement des lettres, des sciences et des arts, à titre non lucratif.

Grand mécène, il encourage la recherche et soutient la création à travers la remise de prix, de bourses et de subventions.

Placé sous la protection du président de la République, il est également le gardien d'un important patrimoine, à commencer par le Palais du quai de Conti, quatre bibliothèques dont la bibliothèque Mazarine, ou encore de nombreuses demeures et collections qui lui ont été léguées depuis la fin du XIXe siècle. Parmi elles se trouvent le château de Chantilly, le domaine de Chaalis, le musée Jacquemart-André, le château de Langeais, le manoir de Kerazan ou encore la villa Kérylos.