HAL
open science

[Dangerous liaisons: p53, dyskeratosis congenita and Fanconi anemia]

Eleonore Toufektchan, Sara Jaber, Franck Toledo

To cite this version:

Eleonore Toufektchan, Sara Jaber, Franck Toledo. [Dangerous liaisons: p53, dyskeratosis congenita and Fanconi anemia]. Médecine/Sciences, 2017, 33 (1), pp.95-98. 10.1051/medsci/20173301018 . inserm-03198918

HAL Id: inserm-03198918

https://inserm.hal.science/inserm-03198918

Submitted on 15 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ment de traitements plus en adéquation avec l'évolution de la maladie chez chaque patient. ◊

Analysis of intrahepatic virological events associated to chronic hepatitis B infection

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005 ; 34 (suppl 1) : S1-3.
2. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003 ; 23 : 47-58.
3. Zhang X, Lu W, Zheng Y, *et al*. In situ analysis of intrahepatic virological events in chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 1079-92.
4. Nassal M. Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus Res* 2008 ; 134 : 235-49.
5. Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae and their replication. In : Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, *et al*., eds. *Fields virology*, *4th ed*. Philadelphia, PA : Lippincott-Raven Publishers, 2001 : 2923-69.
6. Gao W, Hu J. Formation of hepatitis B virus covalently closed circular DNA: removal of genome-linked protein. *J Virol* 2007 ; 81 : 6164-74.
7. Yang HC, Kao JH. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerg Microbes Infect* 2014 ; 3 : e64.
8. Lentz TB, Loeb DD. Roles of the envelope proteins in the amplification of covalently closed circular DNA and completion of synthesis of the plus-strand DNA in hepatitis B virus. *J Virol* 2011 ; 85 : 11916-27.
9. Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, *et al*. Dégradation spécifique de l'ADN nucléaire responsable de la persistance du virus de l'hépatite B. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 724-6.
10. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, *et al*. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1750-8.
11. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016 ; 64 (suppl 1) : S84-101.

NOUVELLE

Les liaisons dangereuses : p53, dyskératose congénitale et anémie de Fanconi

Eléonore Toufektchan[1-4], Sara Jaber[1-4], Franck Toledo[1-4]

[1]Génétique de la suppression tumorale, Équipe Labellisée Ligue, Institut Curie, Centre de recherche, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France ;
[2]Sorbonne Universités, UPMC, Université Paris 6, Paris, France ;
[3]CNRS UMR 3244, Paris, France ;
[4]PSL Research University, Paris, France.
franck.toledo@curie.fr

Les syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire

Les syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire sont des maladies rares, caractérisées par un défaut de production de cellules hématopoïétiques associé à des malformations physiques et une prédisposition au développement tumoral. Deux de ces syndromes d'insuffisance médullaire majeurs sont la dyskératose congénitale (DC) et l'anémie de Fanconi (AF). Ces pathologies sont causées par des mutations de gènes codant des protéines impliquées dans des mécanismes cellulaires essentiels, respectivement le métabolisme des télomères et la réparation de l'ADN. La DC est ainsi caractérisée par un raccourcissement accéléré des télomères et l'AF par un défaut de réparation des ponts inter-brins de l'ADN. Malgré la distinction des voies moléculaires affectées, la DC et l'AF montrent de nombreuses similitudes au niveau phénotypique *(Tableau I)*, ce qui complique leur diagnostic clinique et rend complexe la compréhension des mécanismes sous-jacents [1].

De nombreuses études ont été menées pour comprendre les mécanismes cellulaires impliqués dans le développement des syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire, notamment *via* la création de souris mutantes. Mais si l'inactivation chez la souris d'un gène muté chez des patients permet de reproduire certains phénotypes, très peu de modèles ont réellement permis de récapituler l'ensemble des symptômes de ces pathologies. Néanmoins, notre équipe a récemment créé un très bon modèle murin de DC caractérisé, de façon surprenante, par une délétion du domaine C-terminal de la protéine p53, mieux connue pour ses activités anti-tumorales [2].

La protéine p53 régule le métabolisme des télomères

La protéine p53 est un facteur de transcription stabilisé et activé en réponse à divers stress cellulaires, qui régule l'expression de nombreux gènes cibles impliqués dans la sénescence, l'apoptose ou encore la régulation du métabolisme énergétique. Cette protéine, dont le gène humain *TP53* est inactivé dans 50 à 70 % des cancers sporadiques [3], exerce un rôle anti-tumoral majeur. Toutefois, p53 est impliquée dans de nombreux autres processus physiologiques, tels que la fertilité ou le vieillissement, et sa dérégulation jouerait un rôle dans diverses pathologies comme le diabète et les maladies neuro-dégénératives [4].

Le modèle murin $p53^{\Delta 31}$, qui exprime une protéine p53 hyperactive tronquée de son domaine C-terminal, récemment généré par notre équipe, a permis

DOI : 10.1051/medsci/20173301018

	Dyskératose congénitale	Anémie de Fanconi
Phénotypes cellulaires		
Raccourcissement télomérique	✓	✓[a]
Défauts de réparation de l'ADN	✓[b]	✓
Instabilité chromosomique	✓	✓
Phénotypes cliniques		
Retard de croissance	✓	✓
Hyperpigmentation cutanée	✓	✓
Leucoplasie orale	✓	✗
Dystrophie unguéale	✓	✗
Microphtalmie	✗	✓
Anomalies du squelette	✗	✓
Tâches « café au lait »	✗	✓
Insuffisance médullaire progressive	✓	✓
Fibrose pulmonaire	✓	✗
Malformations cardiaques	✗	✓
Hypertrophie cardiaque	✓	✗
Microcéphalie	✓	✓
Hypoplasie cérébelleuse	✓	✗
Atrophie testiculaire	✓	✓
Maladies hépatiques et gastro-intestinales	✓	✗
Prédisposition au développement tumoral		
Carcinomes de la sphère ORL et ano-génitale	✓	✓
Leucémies	✓	✓
Myélodysplasie	✓	✓
Carcinomes de la peau et du tube digestif	✗	✓
Tumeur mammaire ou de l'ovaire	✗	✓[c]
Tumeur du cerveau et du rein	✗	✓[d]

Tableau I. Comparatif dyskératose congénitale (DC)/anémie de Fanconi (AF). ✓ : phénotype caractéristique des patients DC ou AF ; ✗ : phénotype non retrouvé chez les patients DC ou AF ; ✓ : phénotype retrouvé chez des patients atteints de variants sévères de DC. [a] : phénotype retrouvé chez des patients mutés pour *FANCD2 (Fanconi anemia complementation group D2)*. [b] : phénotype retrouvé chez des patients mutés pour *RTEL1 (regulator of telomere elongation helicase 1)*. [c] : phénotype retrouvé chez des patients mutés pour *FANCS/BRCA1* (*breast cancer 1*), *FANCD1/BRCA2* et *FANCN/PALB2* (*partner and localizer of BRCA2*). [d] : phénotype retrouvé chez des patients mutés pour *FANCD1/BRCA2*, *FANCN/PALB2 et FANCJ/BRIP1/BACH1 (BRCA1-interacting protein 1* ou *BRCA1-associated C-terminal helicase)*. ORL : oto-rhino-laryngologie.

d'associer p53 à une nouvelle fonction majeure : la régulation du métabolisme des télomères [2]. En effet, nous avons montré que les souris homozygotes $p53^{\Delta 31/\Delta 31}$ récapitulent les phénotypes cliniques et moléculaires du syndrome de DC, et que p53 régule l'expression de plusieurs gènes mutés dans cette pathologie [2, 5] (➜).

(➜) Voir la Nouvelle de S. Jaber *et al.*, *m/s* n° 12, décembre 2013, page 1071

p53 régule également la voie Fanconi de réparation de l'ADN

L'étude initiale du modèle murin $p53^{\Delta 31}$ a permis d'évaluer l'expression de 10 gènes mutés chez des patients atteints de DC [2]. Mais la maintenance des télomères dépend de plusieurs dizaines de protéines, ce qui nous a récemment incités à étendre cette étude à un éventail plus large de gènes codant des protéines impliquées dans le métabolisme des télomères. Parmi 42 nouveaux candidats, nous avons ainsi identifié 7 gènes dont l'expression diminue significativement lorsque l'activité de p53 augmente [6]. Parmi eux, le gène qui présente la plus forte répression est le gène murin *Fancd2* (*Fanconi anemia complementation, group d2*), homologue du gène humain *FANCD2*[1], qui code une protéine centrale de la voie de l'AF. La voie Fanconi de réparation de l'ADN compte 21 protéines FANC, réparties en 3 complexes protéiques nécessaires à la réparation de lésions particulières, appelées ponts inter-brins. La régulation négative de *Fancd2* par p53 chez la souris nous a fortement intrigués car, chez l'homme, l'inactivation d'un seul des gènes *FANC* est suffisante pour induire l'AF, présentant de nombreux traits phénotypiques semblables à la DC, la pathologie modélisée par les souris $p53^{\Delta 31/\Delta 31}$. Par ailleurs, *Rtel1* (*regulator of telomere elongation helicase 1*), l'un des gènes mutés dans la DC et précé-

[1] Par convention, les gènes murins sont écrits en italique avec la première lettre en majuscule, les gènes humains sont en italique avec toutes les lettres en majuscule, et les protéines des deux espèces sont en majuscules.

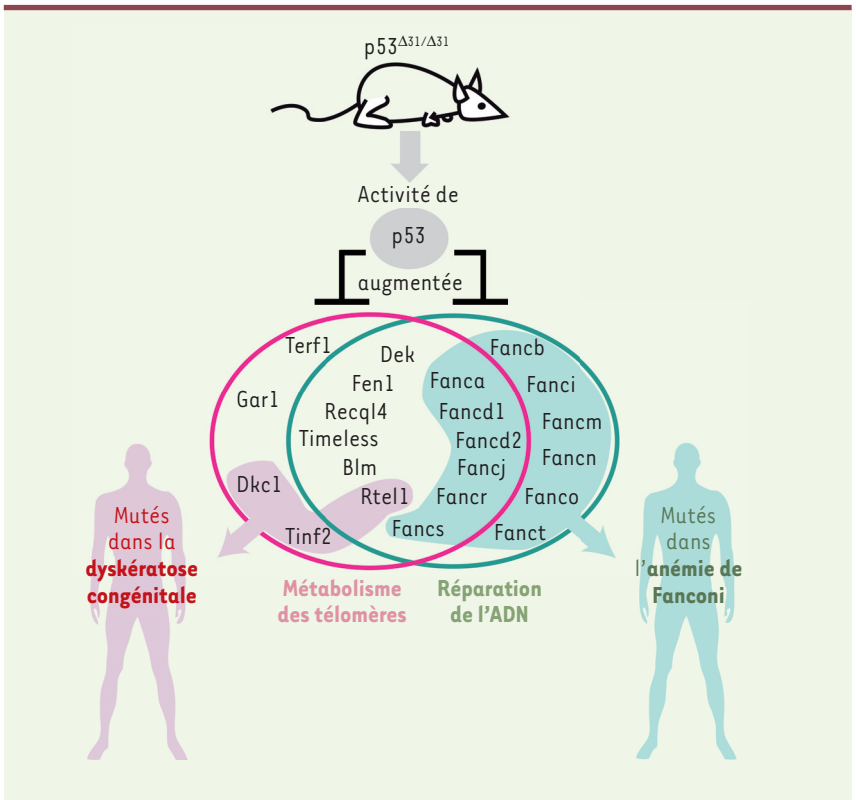


Figure 1. ***Le modèle murin p53$^{\Delta 31}$ révèle que la protéine p53 régule l'expression de 22 gènes impliqués dans le métabolisme des télomères et/ou la voie Fanconi de réparation de l'ADN.*** Sept des 12 gènes impliqués à la fois dans la régulation des télomères et la réparation de l'ADN sont mutés chez l'homme, chez des patients atteints de DC ou d'AF. Adapté de [6]. *Blm* : *Bloom syndrome gene* ; *Dkc1* : *dyskeratosis congenita 1* ; *Fanca, b, d1, d2, i, j, m, n, o, r, s* ou *t* : *Fanconi anemia complementation group a, b, d1, d2, i, j, m, n, o, r, s,* ou *t* ; *Fen1* : *Flap endonuclease 1* ; *Gar1* : *homolog of S. cerevisiae glycine and arginine rich 1* ; *Recql4* : *RecQ like helicase 4* ; *Rtel1* : *regulator of telomere elongation helicase 1* ; *Terf1* : *telomeric repeat binding factor 1* ; *Tinf2* : *Terf1-interacting nuclear factor 2*.

demment identifiés comme réprimés par p53 [2], code une hélicase apparentée à FANCJ. De plus, *Blm* (*Bloom syndrome gene*) et *Fen1* (*Flap endonuclease 1*), deux autres gènes nouvellement trouvés comme réprimés par p53, codent respectivement une hélicase et une endonucléase interagissant avec des protéines FANC [13] (➜).

(➜) Voir la Synthèse de E.L. Dubois *et al.*, m/s n° 6-7, juin-juillet 2016, page 598

Ces observations nous ont conduits à évaluer plus précisément l'impact de p53 sur l'expression des gènes *Fanc*. Nous avons ainsi identifié 11 autres gènes *Fanc* réprimés suite à la suractivation de p53 [6]. Nous avons, de plus, montré que les cellules *p53$^{\Delta 31/\Delta 31}$* sont hypersensibles à la mitomycine C[2], un agent induisant des ponts interbrins, ce qui se manifeste par un nombre accru d'aberrations chromosomiques et d'échanges entre chromatides sœurs [6], des caractéristiques typiquement retrouvées dans les cellules de patients atteints d'AF [7].

Ainsi, l'ensemble des résultats obtenus par l'étude du modèle murin p53$^{\Delta 31}$ nous a permis d'associer p53 à la régulation du métabolisme des télomères, mais également à celle de la voie Fanconi de réparation de l'ADN. Ces régulations constitueraient un système de rétrocontrôle positif selon le modèle suivant [6] : p53 réprime l'expression de nombreux gènes impliqués dans ces deux voies cellulaires, ce qui induit des défauts de régulation des télomères et de réparation de l'ADN qui, en retour, activent p53. Lorsque la protéine p53 est sauvage, cette boucle de régulation est contrebalancée par la dégradation de p53 par MDM2 (*murine double minute 2*), un régulateur majeur et gène cible de p53. En revanche, la délétion du domaine C-terminal de p53 atténuerait sa régulation négative par MDM2, ce qui conduirait à une hyperactivation de p53 et provoquerait un défaut accru dans le maintien des télomères et la réparation de l'ADN. Ceci expliquerait pourquoi les souris *p53$^{\Delta 31/\Delta 31}$* développent une DC, mais aussi pourquoi les cellules de ces souris présentent également des phénotypes caractéristiques de l'AF.

p53 réduit la frontière entre DC et AF

Les régulations négatives de la biologie des télomères et de la voie Fanconi de réparation de l'ADN sont de nouvelles fonctions qui semblent bousculer l'idée généralement admise de p53 comme gardien du génome. Néanmoins, ces régulations permettraient de faciliter l'entrée en apoptose de cellules dont le génome est altéré.

La suractivation de p53 favorise des dérégulations à l'origine de la DC et de l'AF. Ce mécanisme commun pourrait expliquer la confusion clinique possible entre ces deux syndromes d'insuffisance médullaire. En effet, des défauts télomériques ont été observés chez certains patients atteints d'AF présentant une mutation de *FANCD2* [8]. À l'inverse, des cellules de patients souffrant du syndrome Hoyeraal-Hreidarsson, un variant sévère de la DC, et mutées pour *RTEL1*, peuvent présenter une hypersensibilité à la mitomycine C [9]. Il a également été récemment montré que des mutations de *BRCA1* (*breast cancer 1* ou *FANCS*)

[2] Antibiotique issu de *Streptomyces caespitosus*, il s'agit d'un agent alkylant qui interagit avec l'ADN et est utilisé en chimiothérapie.

ou *BRCA2* (*FANCD1*) peuvent altérer la structure et la fonction des télomères [10]. Par ailleurs, une étude plus précise de la littérature nous a permis de mettre en relation d'autres protéines FANC avec le métabolisme des télomères, et consolider le lien entre ces deux voies cellulaires. FANCA participerait ainsi à la colocalisation des protéines FANCD2 et TRF1 (*telomeric repeat factor 1*) au niveau des télomères dans des cellules qui n'expriment pas la télomérase [11]. BRCA2, quant à lui, permettrait à RAD51 (FANCR) d'accéder aux télomères afin de faciliter leur réplication [12]. Certaines études tendent aussi à relier FANCJ à la maintenance des télomères, sans toutefois la démontrer, puisque son activité principale est la résolution des structures en G-quadruplex[3] [11].

Conclusion et perspectives

L'étude du modèle murin p53$^{\Delta 31}$ a permis d'identifier 12 gènes régulés par p53 qui participeraient à la fois à la biologie des télomères et à la réparation des ponts inter-brins de l'ADN *(Figure 1)*. Les dérégulations de ces deux voies cellulaires, pourtant distinctes, convergeraient vers deux conséquences communes : une instabilité chromosomique et une suractivation de p53, dont la conséquence ultime serait la perte de cellules souches hématopoïétiques. Mieux comprendre la régulation et les fonctions de p53 pourrait donc être crucial pour approfondir notre compréhension de la DC et de l'AF, et réévaluer les frontières entre ces syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire présentant de nombreuses ressemblances au niveau clinique, mais également au niveau moléculaire. L'altération génétique causant une DC ou une AF reste aujourd'hui encore inconnue pour certains patients. Les résultats que nous avons obtenus suggèrent que la recherche de mutation des gènes codant p53 ou ses régulateurs principaux, tels que les protéines MDM2 et MDM4, serait une piste à explorer.

En corollaire de ce travail, nos résultats impliquent que, dans des cellules tumorales ayant partiellement conservé une activité de p53, la suractivation de p53 (par exemple avec la nutlin, un inhibiteur spécifique de MDM2) peut sensibiliser ces cellules à l'action de molécules provoquant des ponts inter-brins. Nous avons effectivement obtenu la preuve de ce concept [6] qui, sous réserve d'un index thérapeutique satisfaisant, pourrait s'avérer utile pour améliorer l'efficacité de certaines stratégies antitumorales. ◊

Dangerous liaisons: p53, dyskeratosis congenita and Fanconi anemia

[3] Structure secondaire qui peut être adoptée par les acides nucléiques riches en guanine, possédant quatre brins et un plateau composé de quatre guanines.

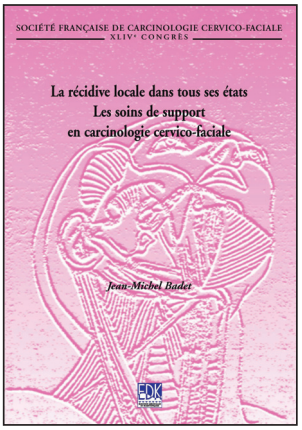
LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Chirnomas SD, Kupfer GM. The inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2013 ; 60 : 1291-310.
2. Simeonova I, Jaber S, Draskovic I, *et al.* Mutant mice lacking the p53 C-terminal domain model telomere syndromes. *Cell Rep* 2013 ; 3 : 2046-58.
3. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000 ; 408 : 307-10.
4. Brady CA, Attardi LD. p53 at a glance. *J Cell Sci* 2010 ; 123 : 2527-32.
5. Jaber S, Simeonova I, Toledo F. De la mesure en toute chose : dérégulation de p53, cancer et syndromes télomériques. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1071-3.
6. Jaber S, Toufektchan E, Lejour V, *et al.* p53 downregulates the Fanconi anaemia DNA repair pathway. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 11091.
7. Longerich S, Li J, Xiong Y, *et al.* Stress and DNA repair biology of the Fanconi anemia pathway. *Blood* 2014 ; 124 : 2812-9.
8. Joksic I, Vujic D, Guc-Scekic M, *et al.* Dysfunctional telomeres in primary cells from Fanconi anemia FANCD2 patients. *Genome Integr* 2012 ; 3 : 6.
9. Ballew BJ, Joseph V, De S, *et al.* A recessive founder mutation in regulator of telomere elongation helicase 1, RTEL1, underlies severe immunodeficiency and features of Hoyeraal Hreidarsson syndrome. *PLoS Genet* 2013 ; 9 : e1003695.
10. Uziel O, Yerushalmi R, Zuriano L, *et al.* BRCA1/2 mutations perturb telomere biology: characterization of structural and functional abnormalities in vitro and in vivo. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 2433-54.
11. Sarkar J, Liu Y. Fanconi anemia proteins in telomere maintenance. *DNA Repair (Amst)* 2016 ; 43 : 107-12.
12. Badie S, Escandell JM, Bouwman P, *et al.* BRCA2 acts as a RAD51 loader to facilitate telomere replication and capping. *Nat Struct Mol Biol* 2010 ; 17 : 1461-9.
13. Dubois EL, Béliveau M, Masson JY. Les modèles animaux de l'anémie de Fanconi. Ou comment les différences peuvent être aussi précieuses que les similitudes. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 598-605.

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4174-3 274 pages

À retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : ..... Prénom : .....
Adresse : .....
Code postal : ..... Ville : .....
Pays : .....
Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La récidive locale dans tous ses états - Les soins de support en carcinologie cervico-faciale :** 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

❒ Par chèque, à l'ordre de **EDP Sciences**
❒ Par carte bancaire : ❒ Visa ❒ Eurocard/Mastercard

Carte n° |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| Signature :

Date d'expiration : |_|_| |_|_|

N° de contrôle au dos de la carte : |_|_|_|