

[Moderation in all things: p53 deregulation, cancer and telomere syndromes]

Sara Jaber, Iva Simeonova, Franck Toledo

▶ To cite this version:

Sara Jaber, Iva Simeonova, Franck Toledo. [Moderation in all things: p53 deregulation, cancer and telomere syndromes]. Médecine/Sciences, 2013, 29 (12), pp.1071-1073. 10.1051/med-sci/20132912003. inserm-03198930

HAL Id: inserm-03198930 https://inserm.hal.science/inserm-03198930

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.

De la mesure en toute chose : dérégulation de p53, cancer et syndromes télomériques

Sara Jaber, Iva Simeonova, Franck Toledo

¹Génétique de la suppression tumorale, Institut Curie, centre de recherche, CNRS UMR 3244, UPMC Université Paris 6, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France. franck.toledo@curie.fr

Inactivation de p53 dans les cancers

p53 est l'un des facteurs de transcription les plus étudiés du fait de son importance clinique. En effet, le gène TP53 est muté dans plus de la moitié des cancers sporadiques, et la plupart des autres cancers surexpriment Mdm2 ou Mdm4, les principaux régulateurs négatifs de p53. De plus, les mutations germinales de TP53 causent le syndrome Li-Fraumeni de prédisposition au cancer [1]. En réponse à divers stress cellulaires, notamment les cassures d'ADN et les signaux oncogéniques, la protéine p53 est stabilisée et activée. Elle induit alors la transcription de multiples gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire, la sénescence, l'apoptose et diverses régulations métaboliques, qui contribuent à sa fonction de suppresseur de tumeur. Ainsi, p53 empêche la prolifération de cellules dont le génome est altéré, ce qui lui a valu le surnom de « gardien du génome » [2].

La plupart des mutations du gène *TP53* identifiées dans les cancers sont des mutations faux-sens; elles affectent une région centrale de la protéine qui correspond au domaine de liaison à l'ADN qui reconnaît les promoteurs des gènes cibles de p53. Ces mutations sont essentiellement inactivatrices: elles réduisent ou abolissent la capacité de la protéine mutante à lier l'ADN, et donc à réguler ses cibles transcriptionnelles.

La suractivation de p53 cause une dyskératose congénitale chez la souris La protéine p53 contient un second domaine de liaison à l'ADN, en son extrémité carboxy-terminale (carboxy terminal domain ou CTD) [3]. La fonction du CTD restait toutefois controversée, d'autant plus que ce domaine est sujet à de nombreuses modifications post-traductionnelles aux effets régulateurs opposés. Pour mieux comprendre le rôle du CTD in vivo, notre équipe a créé une souris qui exprime une p53 tronquée de son domaine carboxy-terminal (p53^{A31}), via l'intégration par recombinaison homologue d'une mutation non-sens au locus p53 dans des cellules souches embryonnaires [4].

L'analyse des souris $p53^{\Delta31/\Delta31}$ a clairement montré que la délétion du CTD entraîne une augmentation de l'activité de p53, indiquant ainsi que le CTD exerce essentiellement un rôle régulateur négatif. Plus intéressant encore, la plupart de ces souris meurent rapidement après la naissance, en présentant les symptômes caractéristiques d'un dysfonctionnement télomérique [4]. Ces souris souffrent notamment d'aplasie médullaire et de fibrose pulmonaire, et leurs cellules ont des télomères anormalement courts (Figure 1). En fait, ces souris présentent la plupart des signes cliniques d'une dyskératose congénitale (DC), l'archétype des syndromes télomériques (Tableau I) [5]. Ces résultats indiquent que p53 joue un rôle majeur, auparavant insoupçonné, dans la régulation du métabolisme des télomères.

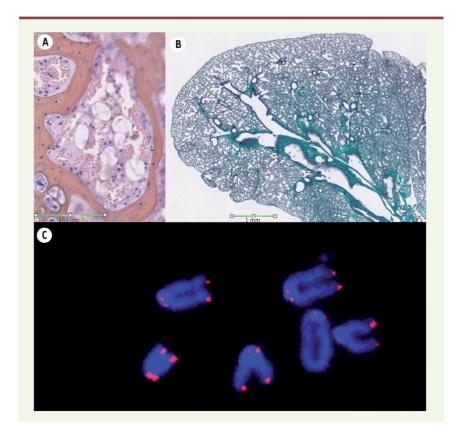
Nous avons ensuite montré que l'activation de p53 conduit à une diminution de l'expression de quatre gènes impliqués

dans le maintien des télomères : *Dyskerin* (*Dkc1*), *Rtel1*, *Tinf2* et *Terf1* [4, 6] (→).

(→) Voir la Synthèse de T. Le Guen *et al.*, page 1138 de ce numéro Ces observations semblaient particulièrement importantes puisque chez l'homme la mutation de *Dkc1*, *Rtel1* ou *Tinf2* peut causer une dyskératose congénitale, alors que *Terf1* a été impliqué dans l'aplasie médullaire. En utilisant des souris $p53^{\Delta31/\Delta31}$ de fonds génétiques différents, nous avons également observé qu'un niveau plus élevé de Rtel1 permet d'atténuer la sévérité des symptômes des souris atteintes. Le phénotype télomérique causé par la délétion du CTD dépend donc des niveaux d'expression d'au moins l'un des gènes télomériques régulés par p53.

La suractivation de p53 peut-elle causer une dyskératose congénitale chez l'homme ?

Nos résultats chez la souris posent évidemment la question de leur pertinence en santé humaine. À ce titre, il est tout d'abord important de constater que les domaines carboxy-terminaux des protéines p53 murine et humaine sont très conservés. Par ailleurs, nous avons ciblé la mutation codant p53 $^{\Delta31}$, ainsi que trois autres mutations non-sens codant respectivement p53 $^{\Delta36}$, p53 $^{\Delta45}$ ou p53 $^{\Delta52}$, dans des fibroblastes embryonnaires murins par recombinaison homologue de type Cre/Lox. De ces quatre mutations affectant l'exon 10 du gène p53 murin, seules les deux dernières entraînent des niveaux plus faibles d'expression et d'activité de p53. Or les mutations nonsens équivalentes recensées dans les cancers humains codent également pour une p53 tronquée d'au moins 45 acides aminés [4]. Par ailleurs, une fraction importante des patients atteints de dyskératose congénitale (ou de son



variant sévère le syndrome d'Hoyeraal-Hreidarsson [6]) ont des mutations dans les gènes *DKC1* ou *RTEL1*, et nous avons montré que, comme chez la souris, l'activation de la p53 humaine entraîne une diminution de l'expression de ces deux gènes.

Étant donné que les mutations des gènes dont l'implication dans une dyskératose congénitale a été identifiée n'expliquent que 50 % des cas cliniques, il devrait être intéressant de rechercher des mutations du gène TP53 chez les patients souffrant d'un syndrome télomérique dont l'origine moléculaire reste inexpliquée.

Importance d'un dosage précis de p53

Outre sa fonction bien connue de suppresseur de tumeurs, p53 intervient dans des processus très variés tels que la longévité, la fertilité et la production de cellules souches. P53 est également impliquée dans certaines maladies comme le diabète et

différentes maladies neurodégénératives [7, 8] (→).

(→) Voir la Synthèse de M. Lacroix *et al.*, page 1125 de ce numéro Ces multiples fonctions justifient l'existence d'une régulation précise de p53 via - entre autres - ses principaux régulateurs négatifs Mdm2 et Mdm4.

De fait, plusieurs modèles murins ont révélé l'impact de variations des niveaux d'activité de p53. En l'absence de p53, toutes les souris développent des tumeurs, fatales en moins de six mois [9]. À l'inverse, chez les mutants $Mdm2^{-/-}$ ou $Mdm4^{-/-}$, l'incapacité d'inhiber p53 se traduit par une létalité embryonnaire [10]. Entre ces deux extrêmes, différents phénotypes intermédiaires ont été observés. Par exemple, la plupart des souris exprimant des p53 mutantes dont l'activité est réduite, mais non nulle (p53^{R172P} ou p $53^{\Delta P}$), développent des tumeurs dans la deuxième année de leur vie [11, 12]. Les souris Super-p53, dont l'activité de p53 est une fois et demi supérieure à la normale, développent moins de tumeurs que les souris sauvages [13]. Des souris $p53^{+/m}$, exprimant une p53 mutante avec une activité un peu plus forte, sont également

Figure 1. Les souris exprimant la p53^{A31} présentent des caractéristiques de dyskératose congénitale. A. Marquage hématoxyline et éosine d'une section de sternum. La rareté des cellules (en bleu) dans la moelle osseuse de ces souris indique un défaut d'hématopoïèse. B. Marquage au trichrome de Masson d'une section de poumon. La coloration intense du collagène (en vert) démontre une fibrose pulmonaire. C. Analyse de la longueur des télomères par FISH quantitative avec une sonde spécifique des télomères (en rouge). La faible intensité du signal indique que les chromosomes des cellules mutantes ont des télomères anormalement courts.

résistantes au développement tumoral, mais souffrent d'un vieillissement accéléré [14]. Notre étude montre que dans les souris $p53^{\Delta31/\Delta31}$, une activité de p53 encore plus élevée conduit à un raccourcissement télomérique et à une aplasie médullaire, entraînant la mort avant l'âge adulte. Il est important de noter que la plupart des souris $p53^{+/\Delta 31}$ (que nous avons observées pendant un an) ne présentent pas de phénotype notable, alors que les animaux $p53^{+/\Delta31} Mdm4^{+/-}$ présentent le même phénotype que les souris $p53^{\Delta 31/\Delta 31}$ [4]. Ces résultats révèlent qu'une variation de l'activité p53 d'un facteur deux est suffisante pour induire ou non une aplasie médullaire létale, ce qui démontre l'importance physiologique de la régulation très précise de p53.

Conclusion

De la mesure en toute chose : cette maxime célèbre semble s'appliquer par-faitement à la régulation de p53. En effet, si une activité anormalement basse de p53 favorise l'apparition de cancers, une activité accrue peut conduire à un vieillissement accéléré, voire une létalité prépubère ou même embryonnaire. Nos résultats ont révélé que le contrôle du métabolisme télomérique est une fonction importante de p53, et qu'une régulation fine de cette fonction est nécessaire à la survie de l'animal. Ainsi, plus de

*

Caractéristiques Pourcentage phénotypiques des patients des souris $p53^{\Delta31/\Delta31}$ atteints de DC présentant ces caractérist

	atteints de DC	présentant ces caractéristiques
	Caractéristiques physiques (triade diagnostique)	
	Hyperpigmentation cutanée Dystrophie unguéale Leucoplasie orale	100 % 8 % 100 %
	Symptômes pathologiques	
	Aplasie médullaire Fibrose pulmonaire	100 % 87 %
	Phénotype moléculaire	
	Dysfonctionnement télomérique	100 %
	Autres phénotypes potentiellement associés	
	Hypertrophie cardiaque Taille réduite Atrophie testiculaire Hypoplasie cérébelleuse	100 % 63 % 91 % (des mâles) 30 %
	,	//

Tableau I. Manifestations phénotypiques de la dyskératose congénitale (DC) chez les souris $p53^{\Delta31/\Delta31}$.

30 ans après sa découverte, p53 ne cesse de nous surprendre par l'étendue de ses fonctions, et par la variété des conséquences de sa dérégulation. ♦ Moderation in all things: p53 deregulation, cancer and telomere syndromes

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

 Toledo F, Wahl GM. Regulating the p53 pathway: in vitro hypotheses, in vivo veritas. Nat Rev Cancer 2006; 6:909-23.

- 2. DP Lane. Cancer. p53, guardian of the genome. Nature 1992: 358: 15-6.
- Foord OS, Bhattacharya P, Reich Z, Rotter V. A DNA binding domain is contained in the C-terminus of wild type p53 protein. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 5191-8.
- 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.
- 5. Hoareau-Aveilla C, Henry Y, Leblanc T. La dyskératose congénitale. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 390-8.
- Le Guen T, Jullien L, Schertzer M, et al. RTEL1 (regulator of telomere elongation helicase 1), une hélicase d'ADN essentielle à la stabilité du génome. Med Sci (Paris) 2013: 29: 1138-44.
- **7.** Brady CA, Attardi LD. p53 at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123: 2527-32.
- Lacroix M, Linares LK, Le Cam L. Rôle du suppresseur de tumeur p53 dans le contrôle du métabolisme. Med Sci (Paris) 2013; 29: 1125-30.
- Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, et al. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. Nature 1992; 356: 215-21.
- Marine JC, Francoz S, Maetens M, et al. Keeping p53 in check: essential and synergistic functions of Mdm2 and Mdm4. Cell Death Differ 2006; 13: 927-34.
- Liu G, Parant JM, Lang G, et al., Chromosome stability, in the absence of apoptosis, is critical for suppression of tumorigenesis in Trp53 mutant mice. Nat Genet 2004; 36: 63-8.
- Fang M, Simeonova I, Bardot B, et al. Mdm4 loss in mice expressing a p53 hypomorph alters tumor spectrum without improving survival. Oncogene, 2013; doi: 10.1038/onc.2013.62.2013.
- **13.** García-Cao I, García-Cao M, Martín-Caballero J, *et al. EMBO I* 2002 : 21 : 6225-35.
- 14. Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. Nature 2002; 415: 45-53.

LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ



La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.

- Information et sensibilisation de la société civile.
- Recherche interdisciplinaire sur de grands projets prioritaires,
- Soins et formation des professionnels en périnatalité.

Reconnue d'utilité publique, la Fondation a été créée il y a cinq ans à l'initiative des Ministères de la Recherche et de la Santé.

Ses membres fondateurs en 2013 sont l'AP-HP, le CHI de Créteil, l'Inserm, l'IRD et les universités Paris Descartes, Paris Diderot, Pierre et Marie Curie et Paris Sud.

La Fondation regroupe un pôle de soins prenant en charge chaque année plus de 20.000 naissances (les Maternités et Services de néonatologie des hôpitaux Robert Debré, Antoine Béclère/Clamart, Armand Trousseau et Kremlin Bicêtre, du Centre Hospitalier Cochin Port-Royal et du Centre hospitalier intercommunal de Créteil) – et un pôle interdisciplinaire de 220 chercheurs coopérant sur la mère et l'enfant.

Grâce à son statut juridique particulier, cette structure d'utilité publique représente une passerelle entre le secteur public et le secteur privé et permet d'initier de grands projets de recherche interdisciplinaires sur la prématurité et le Retard de Croissance Intra Utérin notamment.





Bulletin d'abonnement page 1104 dans ce numéro de m/s