

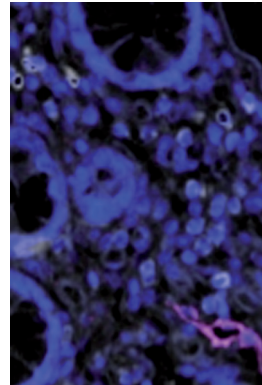
► Le gène *p53* joue un rôle fondamental dans la suppression tumorale. Ce rôle est généralement expliqué par les trois réponses (le *triumvirat*)-arrêt transitoire du cycle cellulaire, sénescence ou apoptose - induites par *p53* dans les cellules exposées à un stress génotoxique ou oncogénique. Cependant, des résultats récents indiquent que ce *triumvirat* n'est pas toujours nécessaire à la suppression tumorale. Ils suggèrent, en revanche, que la régulation du métabolisme énergétique par *p53*, plus précisément sa capacité à diminuer la glycolyse et à stimuler la phosphorylation oxydative, c'est-à-dire à inhiber l'effet Warburg, est un mécanisme important de la suppression tumorale. Une analyse de ces données suggère que les fonctions « conservatrices » de *p53*, en particulier l'inhibition de l'effet Warburg et l'activité anti-oxydante, mécaniquement reliées et plutôt associées à une faible expression de *p53*, préviennent « quotidiennement » la transformation tumorale des cellules normales. Quand cette première barrière est franchie, les fonctions « destructrices » de *p53*, déclenchées par son expression plus élevée et conduisant à la sénescence ou à l'apoptose, permettent la suppression tumorale vis-à-vis des cellules partiellement ou complètement transformées. ◀

D'innombrables données démontrent le rôle du gène *p53*¹ dans la suppression tumorale. Plusieurs oncoprotéines virales neutralisent *p53* [1, 2]. *In vitro*, l'inactivation de *p53* promeut l'immortalisation cellulaire

¹ Dans cet article, *p53* désigne le gène (humain ou murin), et *p53* son ou ses produits protéiques impliqué(s) dans l'activité biologique décrite. Pour plus de clarté, l'allèle « sauvage » (non muté) de *p53* sera parfois appelé « *p53* normal ». Dans la littérature, le gène humain est souvent désigné par *TP53* (*tumor protein 53*) et celui de souris par *trp53* (*transformation-related protein 53*).

Protéger et sévir : p53, métabolisme et suppression tumorale

Olivier Albagli



U1016 Inserm-Institut Cochin, groupe hospitalier Cochin-Port-Royal, bâtiment Cassini, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France.
olivier.albagli-curriel@inserm.fr

[3]. *In vivo*, la perturbation de la fonction de *p53* est l'anomalie la plus fréquente observée dans les cancers humains. Cette perturbation est souvent causée par des mutations ponctuelles du gène (50 à 60 % des cancers humains), ou par d'autres modifications conduisant à l'affaiblissement de sa fonction, telles que l'amplification de *mdm2* (*mouse double minute*), codant un régulateur négatif de *p53*, ou l'inactivation de *arf* (*alternative reading frame*), codant un inhibiteur de *Mdm2* [4]. La mutation germinale d'une copie de *p53* est associée au syndrome de Li-Fraumeni, caractérisé par une prédisposition à développer de nombreux types de cancers. Dans les tumeurs des patients ayant hérité d'un allèle nul de *p53*, l'autre allèle (normal) est invariablement perdu [5]. Chez la souris, l'inactivation homozygote ou même (dans une moindre mesure) hétérozygote de *p53* conduit à une impressionnante accélération de la survenue des tumeurs [1, 2]. Le développement de ces souris n'est cependant que faiblement affecté, même si la fertilité des femelles est diminuée [2]. Pour l'individu lui-même, la fonction principale de *p53* semble donc être la suppression tumorale.

Le *triumvirat*

Aux cours des trente dernières années, trois programmes ont été associés à *p53* : l'arrêt du cycle cellulaire, la sénescence et l'apoptose. Ce *triumvirat*² [6] est fondamental dans la réponse aux lésions génotoxiques. Un stress génotoxique modéré provoque l'arrêt transitoire du cycle cellulaire par *p53*, ce qui limite les lésions et permet leur réparation. Si le stress est plus intense ou prolongé, *p53* inhibe la prolifération par un mécanisme généralement irréversible (sénescence)

² Ce terme fera toujours référence à ces trois activités fondamentales de *p53*.

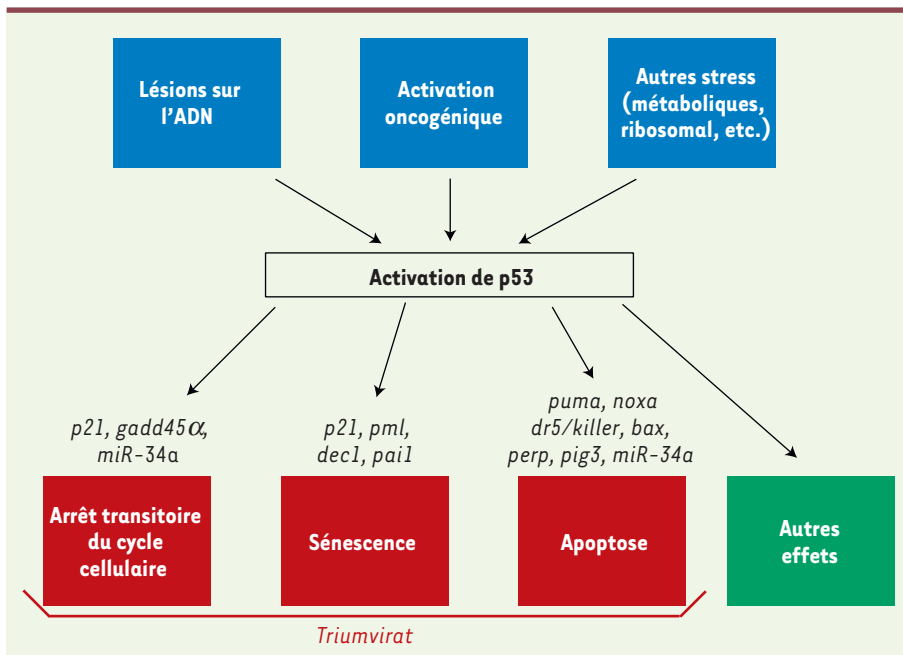


Figure 1. Le triumvirat. Trois programmes peuvent être déclenchés par l'activation de p53 : l'arrêt réversible du cycle cellulaire, la sénescence et l'apoptose. Ils constituent le *triumvirat* [6] et sont expérimentalement induits la plupart du temps par un stress génotoxique d'intensité variable. Le *triumvirat* est supposé également essentiel pour la réponse à d'autres types de stress, notamment oncogéniques. L'arrêt réversible du cycle cellulaire dépendant de p53 est obtenu par l'exposition des fibroblastes embryonnaires de souris (de génotype normal ou mutant) à de faibles doses de rayons gamma ou, parfois, à des agents génotoxiques chimiques. La sénescence dépendante de p53 est induite sur ces fibroblastes cultivés en conditions classiques, ce

qui engendre des dommages « spontanés » à l'ADN [44]. D'autres stress déclenchant la sénescence dépendante de p53 sont parfois utilisés : exposition à des agents génotoxiques chimiques, altération artificielle des télomères ou expression d'un oncogène activé (*Ha-ras*). L'apoptose dépendante de p53 est généralement déclenchée en soumettant des souris à des rayons gamma, puis en mesurant l'apoptose sur leurs thymocytes *ex vivo*. Parfois, elle est évaluée *in vitro* sur des fibroblastes embryonnaires exprimant l'oncoprotéine adénovirale E1A et traités par un agent génotoxique ou *in vivo* dans différents tissus de souris soumises à un rayonnement ionisant. Seuls certains des nombreux gènes cibles potentiellement impliqués ont été mentionnés (au-dessus des rectangles rouges correspondants). *gadd45* : *growth arrest and DNA-damage-inducible-α* ; miR : micro-ARN ; *pml* : *promyelocytic leukemia* ; *dec1* : *differentiated embryo-chondrocyte expressed gene* ; *pai1* : *plasminogen activator inhibitor* ; *pig3* : *p53-induced gene* ; *puma* : *p53-upregulated modulator of apoptosis* ; *dr5* : *death receptor* ; *perp* : *p53 apoptosis effector related to PMP-22*. Pour d'autres gènes cibles impliqués dans le *triumvirat* voir, par exemple [8, 12, 13].

ou déclenche l'apoptose [6] (Figure 1). Un point mal élucidé reste comment p53 « choisit » parmi ces trois programmes. p53 apparaît principalement comme un facteur de transcription régulant, positivement ou négativement, l'expression de nombreux ARN codants ou non codants (Figures 1 et 2) [1, 2, 4, 7]. Les cofacteurs de p53, ses modifications post-traductionnelles et sa quantité, contribuent à déterminer ses gènes cibles et l'intensité de leur modulation, sélectionnant ainsi l'un des trois programmes du *triumvirat* [8]. De plus, de nombreuses fonctions non transcriptionnelles de p53 ont été décrites et certaines sont probablement impliquées dans le *triumvirat* [9]. Enfin, il existe deux gènes apparentés à p53, p73 et p63 [55] (→), dont les rôles se superposent en partie à ceux de p53. Ces trois gènes codent pour de multiples isoformes présentant des fonctions différentes voire opposées [4, 10]. La réponse induite par p53 est donc aussi dépendante de l'équilibre entre les différentes isoformes exprimées par ces trois gènes.

(→) Voir la synthèse de C. Caron de Fromental *et al.*, *m/s* n° 4, avril 2012, page 381

La chute du *triumvirat* ?

Les trois programmes du *triumvirat* ont en commun de limiter l'expansion de cellules lésées, et donc potentiellement mutantes et tumo-

rales. Le *triumvirat* semblait donc pouvoir expliquer la suppression tumorale. Cependant, dès 2006, des résultats suggéraient que l'apoptose et la suppression tumorale en réponse à de sévères lésions génotoxiques sont deux fonctions temporellement et génétiquement séparables de p53 [11].

L'obtention récente de plusieurs lignées de souris génétiquement modifiées a permis de tester directement si la suppression tumorale dépend du *triumvirat*. La réponse apparaît plutôt négative dans plusieurs situations expérimentales. En effet, l'inactivation de trois gènes cibles clés de p53 (*p21*, *noxa* et *puma*) abolit sa capacité à induire l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire (et même en partie la sénescence), mais n'affecte pas la suppression tumorale, en tout cas vis-à-vis de la tumorigenèse spontanée [12]. De même, différents mutants de p53 incapables d'induire une, voire deux, des trois réponses du *triumvirat*, conservent la propriété de suppression tumorale, au moins vis-à-vis de la tumorigenèse spontanée précoce (avant 6 mois) (Figure 3). Restait cependant envisageable une redondance complète entre les trois programmes,

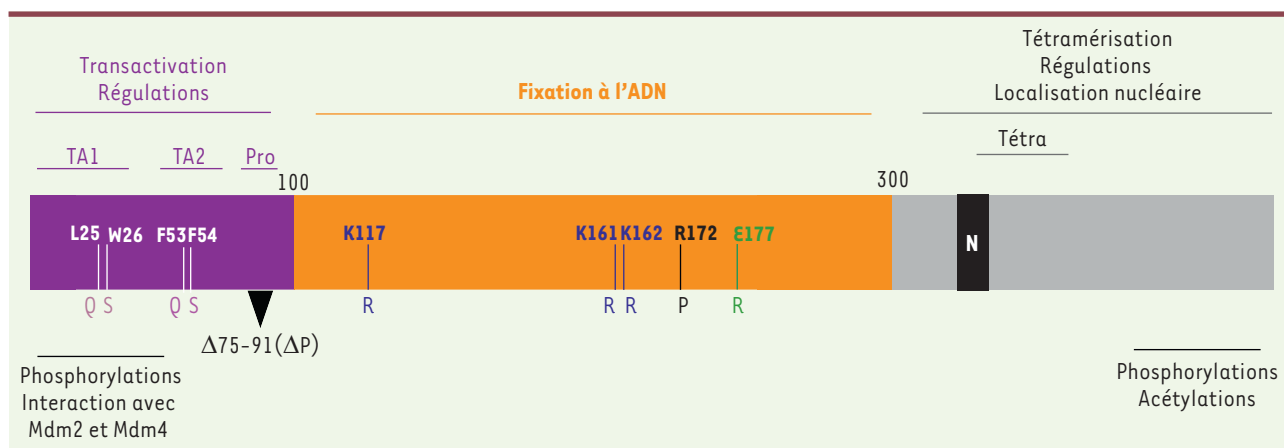


Figure 2. Domaines fonctionnels de p53 et mutants partiellement ou complètement incapables d'induire le triumvirat. p53 est un facteur de transcription constitué : (1) d'un domaine central liant l'ADN sur une séquence spécifique ; (2) d'un domaine amino-terminal contenant deux domaines transactivateurs TA1 et TA2 et un domaine riche en proline (Pro) ; le domaine TA1 est également impliqué dans la régulation de l'activité et la stabilité de p53, en particulier par phosphorylation et interaction avec Mdm2 et Mdm4 ; et (3) d'un domaine carboxy-terminal impliqué dans l'homo-tétramérisation, le ciblage nucléaire (région N) et la régulation de l'activité de p53 par d'autres modifications post-traductionnelles, en particulier des acétylations sur résidus lysine [8, 13]. La position des mutants est indiquée, l'acide aminé à l'intérieur du rectangle est celui de la protéine sauvage. La numérotation correspond aux positions dans la protéine de souris car ces mutants ont été testés fonctionnellement par des expériences de *knock-in* dans les souris. La position des domaines provient principalement de données obtenues sur la protéine humaine. Les résidus lysine 117, 161 et 162 de la protéine murine, mutés en arginine dans le mutant p53^{3KR}, sont acétylés. Seules les lysines 117 et 161 sont conservées dans la protéine humaine [13]. De nombreuses régulations post-traductionnelles de p53 ne sont pas mentionnées dans ce schéma (voir par exemple [8]) qui ne représente que la protéine la plus longue codée par p53 (390 résidus chez la souris, 393 chez l'homme, et un poids apparent de 53 kDa sur gel de polyacrylamide-SDS, d'où son nom). Plusieurs isoformes plus courtes, car tronquées du côté amino-terminal ou carboxy-terminal existent [4].

c'est-à-dire que l'induction de n'importe lequel soit nécessaire et suffisante pour la suppression tumorale. Cette possibilité semble désormais écartée par les résultats obtenus avec des souris exprimant, à la place de p53 normale, le mutant p53^{3KR} où trois lysines (K) acétylées du domaine de liaison de la molécule à l'ADN, ont été remplacées par trois résidus non acétylables (arginine, R) (Figure 2). Dans les cellules de ces souris, p53^{3KR} s'accumule normalement sous l'effet de stress génotoxiques couramment utilisés pour activer p53, mais ne stimule l'expression d'aucun des nombreux gènes cibles sélectionnés pour leur implication dans le *triumvirat*. Il ne déclenche effectivement aucun des trois programmes. Malgré tout, les souris p53^{3KR/3KR} sont protégées (au moins) des tumeurs spontanées précoces (jusqu'à un an environ) [6, 13] (Figure 3). Ces travaux suggèrent que la suppression tumorale ne dépend pas du *triumvirat*.

L'effet Warburg

Il y a environ 90 ans, le physiologiste Otto Warburg montra qu'à l'inverse des cellules normales, les cellules tumorales privilégient la production d'ATP par glycolyse plutôt que par phosphorylation oxydative, même lorsque l'oxygène est abondant. Cette « reprogrammation métabolique », connue sous le nom d'effet Warburg (ou de glycolyse aérobie car elle est insensible à la concentration en oxygène), se manifeste par une diminution de la consommation d'oxygène, une augmentation souvent considérable de l'entrée de glucose et du

flux glycolytique et une intense production de lactate (fermentation) à partir du pyruvate détourné du cycle de Krebs [14] (→). Ces observations fondent aujourd'hui une méthode courante d'imagerie des cellules tumorales par la mesure de l'entrée du 18-fluoro-désoxyglucose (18-FDG), un dérivé radiomarqué du glucose [14]. Même si l'effet Warburg reste toujours mal compris dans ses causes et ses conséquences [15], notre perception de ce phénomène a notablement changé depuis sa découverte. Contrairement aux hypothèses initialement formulées, les mitochondries sont fonctionnelles dans les cellules tumorales et la réduction de la phosphorylation oxydative n'y est ni systématique, ni irréversible [14, 16]. De plus, l'intensification du flux glycolytique dans les cellules tumorales semble en réalité n'être qu'une manifestation de son association, plus générale, avec l'indifférenciation et la prolifération cellulaires [17]. L'effet Warburg n'apparaît donc plus comme une simple conséquence de la transformation, ou le vestige d'une adaptation métabolique des cellules tumorales à des environnements hypoxiques. Il semble, au contraire, fondamentalement lié à la production de biomasse malgré le faible rendement énergétique de la

(→) Voir la synthèse de J. Razungles et al., *m/s* n° 11, novembre 2013, page 1026

	Souris $p53^{E177R/E177R}$	Souris $p53^{R172P/R172P}$	Souris $p53^{25,26/25,26}$	Souris $p53^{\Delta P/\Delta P}$	Souris $p53^{+/+}$ $p21^{-/-}$ $noxa^{-/-}$ $puma^{-/-}$	Souris $p53^{3KR/3KR}$
Arrêt du cycle cellulaire	+/-	+/-	-	-	-	-
Sénescence	+	+/-	+	-	+/-	-
Apoptose	-	-	+ ou - *	+/-	-	-
Suppression tumorale	+ sur tumeurs spontanées précoces uniquement [38]	+ sur tumeurs spontanées précoces uniquement* [43, 52]	+ sur tumeurs induites** [26, 29]	+ sur tumeurs spontanées uniquement*** [46]	+ sur tumeurs spontanées*** [12]	+ sur tumeurs spontanées*** [13]

Figure 3. Les différents programmes du triumvirat ne sont pas toujours nécessaires à la suppression tumorale par p53. Plusieurs lignées de souris modifiées génétiquement ne peuvent induire efficacement un ou plusieurs des trois programmes du *triumvirat* en réponse à une activation de p53, mais présentent un certain degré de suppression tumorale. Toutes les souris présentées ici sont *knock-in* homozygotes (chacune de leurs deux copies de p53 a été remplacée par la version mutante indiquée) sauf les souris $p53^{+/+}$, $p21^{-/-}$, $noxa^{-/-}$, $puma^{-/-}$, qui sont triple *knock-out* (les gènes p21, noxa et puma sont invalidés, mais p53

est sauvage). Apoptose : *le mutant $p53^{25,26}$ ne peut pas induire l'apoptose sous l'effet de différents stress directement génotoxiques, mais la déclenche dans d'autres situations (carence en sérum, hypoxie). Suppression tumorale : précoce signifie jusqu'à 6 mois (âge auquel la plupart des souris $p53^{-/-}$ ont succombé, le plus souvent d'un lymphome T) sauf ***suppression tumorale jusqu'à un an environ pour les souris $p53^{3KR/3KR}$ et $p53^{\Delta P/\Delta P}$ [13, 46], et au moins 500 jours pour les souris $p53^{+/+}$, $p21^{-/-}$, $noxa^{-/-}$, $puma^{-/-}$, mais voir cependant [51]. Induite signifie que la suppression tumorale est testée vis-à-vis de tumeurs favorisées par le système expérimental : surexpression d'un oncogène, invalidation d'un gène suppresseur de tumeur (autre que p53) ou traitement par un cancérigène chimique. La suppression tumorale a été testée vis-à-vis des deux types de tumorigénèse (spontanée et induite) dans les souris des quatre premières colonnes, et d'un seul (tumorigénèse spontanée ou induite) dans les souris des deux dernières colonnes. *Les souris $p53^{R172P/R172P}$ sont protégées de la tumorigénèse induite par un dysfonctionnement des télomères, probablement grâce à l'induction de la sénescence, mais pas contre la tumorigénèse doublement induite par un dysfonctionnement télomérique combiné à un traitement par un carcinogène chimique [43, 52]. **La suppression de la tumorigénèse spontanée chez les souris $p53^{25,26/25,26}$ est controversée [29].

glycolyse comparé à celui de la phosphorylation oxydative [14, 18]. On sait à présent qu'un flux glycolytique élevé accroît la vitesse de production de l'ATP [18, 19]. Surtout, l'effet Warburg limite la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO, en anglais : ROS pour *reactive oxygen species*) et augmente la quantité de précurseurs disponibles pour la synthèse de macromolécules (lipides, acides nucléiques, protéines) nécessaires à la fabrication de nouvelles cellules [18, 19]. Si le glucose est abondant, un flux glycolytique élevé favorise donc la prolifération cellulaire [19]. Dans la suite de cette revue, on considèrera l'effet Warburg dans une acception large. Son inhibition correspondra aux régulations favorisant la production d'ATP dans les mitochondries au détriment de l'oxydation incomplète et l'utilisation anabolique des nutriments.

p53 et effet Warburg

De nombreuses connexions existent entre les altérations génétiques et métaboliques associées à la transformation tumorale. Plusieurs oncogènes induisent l'effet Warburg. Réciproquement, des gènes suppresseurs de tumeurs diminuent la probabilité de la réorientation métabolique vers la glycolyse aérobie [14].

La perte d'une ou, plus encore, des deux copies de p53 provoque une diminution de la consommation d'oxygène, reflétant celle de la phosphorylation oxydative, et une augmentation de l'entrée de glucose et de la production de lactate [20, 21]. Ces résultats indiquent



que *p53* inhibe l'effet Warburg. La corrélation positive, dans certaines tumeurs, entre la mutation de *p53* et l'augmentation de l'absorption du 18-FDG pourrait donc refléter une relation causale [19].

Le mutant *p53^{3KR}* inhibe aussi l'effet Warburg puisque les cellules *p53^{3KR/3KR}* présentent une consommation de glucose et une glycolyse plus faibles que des cellules complètement dépourvues de *p53* [13]. Cette inhibition est probablement liée au reliquat d'activité transrégulatrice du mutant *p53^{3KR}*. Une analyse transcriptomique montre en effet que la régulation de l'expression d'au moins trois gènes cibles de *p53* liés au métabolisme, n'est pas modifiée dans les souris *p53^{3KR/3KR}* par rapport aux souris de génotype normal. Il s'agit de *glut3*, d'une part, et de *gls2* et *tigar*, d'autre part, respectivement réprimé et activés par *p53^{3KR}* (et par *p53*). Ces gènes codent un transporteur de glucose (Glut3) et deux enzymes, l'une (Gls2) transformant la glutamine en glutamate dans les mitochondries, et l'autre (Tigar) déphosphorylant le fructose 2-6 biphosphate (Tableau 1). La répression de *glut3* réduit l'entrée de glucose dans les cellules tandis que Tigar diminue la quantité d'un activateur de la phosphofruktokinase, enzyme clé de la glycolyse. Réciproquement, l'augmentation de l'expression de Gls2 favorise la respiration mitochondriale en accroissant la transformation de la glutamine en glutamate, précurseur de l' α -cétoglutarate, qui alimente le cycle de Krebs [22]. *p53^{3KR}* n'induit donc aucune des réponses du *triumvirat* mais inhibe l'effet Warburg. Par conséquent, cette inhibition apparaît, au moins en partie, responsable de la suppression tumorale. Notons cependant qu'un travail très récent suggère que la suppression tumorale par *p53^{3KR}* repose aussi sur la capacité de ce mutant à réprimer l'expression du transporteur membranaire SLC7A11 (*solute carrier family 7 [anionic amino acid transporter light chain, xc- system], member 11*) et induire ainsi la ferroptose, une forme non apoptotique de mort cellulaire associée à un stress oxydant [13, 23, 56] (→).

(→) Voir la synthèse de L. Cabon et al., m/s n° 12, décembre 2013, page 1117

Autres cibles de *p53* et inhibition de l'effet Warburg

D'autres régulations exercées par *p53* renforcent cette hypothèse. En effet, comme celle qui s'exerce sur *glut3*, *tigar* et *gls2*, elles tendent souvent (au moins en théorie) à diminuer la glycolyse et à favoriser une oxydation complète du glucose (Tableau 1) [7, 24]. Le même type d'influence existe sur le métabolisme des lipides puisque *p53* favorise leur oxydation dans les mitochondries et réduit leur synthèse [7, 24-26]. *p53* agit directement sur des gènes codant des effecteurs du métabolisme énergétique, ou, plus indirectement, inhibe des promoteurs de l'effet Warburg, tels que le facteur de transcription HIF-1 (*hypoxia-inducible factor*) ou la cascade PI3K/AKT [27, 28] (Tableau 1). En stimulant la phosphorylation oxydative et la synthèse d'ATP au détriment de la production de biomasse, ces régulations pourraient participer à la suppression tumorale. Cette idée est aussi suggérée par un autre mutant, *p53^{25,26}* partiellement déficient dans ses fonctions transactivatrices (Figure 2). Des souris *p53^{25,26/25,26}* (dont les deux copies de *p53* sont remplacées par *p53^{25,26}*) sont protégées contre différents types de tumeurs [26, 29] (Figure 3). Parmi les rares

gènes cibles connus de *p53^{25,26}* figurent le suppresseur de tumeur *phlda3* (*pleckstrin homology-like domain family A member 3*), codant un inhibiteur des kinases AKT, et plusieurs gènes impliqués dans la β -oxydation des acides gras et le maintien de la phosphorylation oxydative en cas de carence en glucose. Deux mutations supplémentaires (mutant *p53^{25,26,53,54}*, Figure 2) éliminent complètement à la fois la transactivation et la suppression tumorale [26, 29]. Toutefois, *p53^{25,26}* régule d'autres suppresseurs de tumeurs et induit la sénescence, et même l'apoptose, dans certaines conditions (Figure 3) [29]. L'implication des cibles métaboliques de *p53^{25,26}* dans son action antitumorale reste donc à démontrer.

D'autres fonctions, non directement métaboliques, de *p53* sont susceptibles de contribuer à la suppression tumorale en favorisant la phosphorylation oxydative. Il s'agit, en particulier, de son activité anti-oxydante, probablement essentielle pour la suppression tumorale [30] et nécessaire pour éviter la contre-sélection d'un métabolisme énergétiquement très efficace, mais générateur de DRO (dérivés réactifs de l'oxygène). De même, l'induction par *p53* d'une autophagie modérée réduit la toxicité et augmente l'efficacité de la phosphorylation oxydative par l'élimination des mitochondries ou des protéines mitochondriales défectueuses [31, 32].

Ce schéma explicatif semble aussi valable pour les gènes *p63* et *p73*. Moins flagrante que celle de *p53* et longtemps controversée, la suppression tumorale par *p63* et *p73* est à présent bien établie [1]. Dans un lymphome développé par des souris dépourvues de *p53*, l'activation de *p63* ou de *p73* (par élimination de leurs isoformes inhibitrices) provoque une régression tumorale accompagnée de l'induction d'un gène, baptisé *iapp* (*islet amyloid polypeptide*), dont la surexpression suffit à réduire l'entrée de glucose et la glycolyse [10] (Tableau 1). L'inhibition de l'effet Warburg pourrait donc être aussi en partie responsable de la suppression tumorale par *p63* et *p73*.

Le *duumvirat* sénescence-apoptose et les cellules transformées

Les effets métaboliques de *p53*, *p63* et *p73*, et de leur cibles, y compris *tigar* et *gls2*, sont néanmoins complexes, dépendants de leur niveau d'expression et du contexte cellulaire, et pas toujours interprétables en termes d'inhibition de l'effet Warburg [6, 7, 24, 33].

L'implication de la sénescence et de l'apoptose dans la suppression tumorale n'était pas qu'une séduisante spéculation. Des résultats expérimentaux l'étaient fortement *in vivo*. Par exemple, l'expression, dans le

Fonction		Mécanisme de la régulation	Niveau de p53 (ou p63/p73*)
Glycolyse			
Glut- 1 et Glut-4	Transporteurs du glucose	Répression transcriptionnelle directe	Surexprimée [7, 24]
Glut- 3	Transporteur du glucose	Répression transcriptionnelle indirecte	Basale [7, 13]
Tigar (<i>TP53-induced-regulator of glycolysis and apoptosis</i>)	Fructose 2-6 biphosphatase possible oncogène Anti-oxydant	Induction transcriptionnelle directe	Basale et induite [7, 24]
PGM (phosphoglycérate mutase)	Enzyme de la glycolyse Pro-W, possible oncogène	Dégradation de la protéine ?	Basale et surexprimée [7, 24]
HIF-1 α (<i>hypoxia inducible factor</i>)	Facteur de transcription stabilisé par l'hypoxie Pro-W, oncogène	Dégradation de la protéine	Basale [27]
IAPP (<i>amyline</i>) (<i>islet amyloid polypeptide</i>)	Protéine sécrétée α -W et possible suppresseur de tumeurs	Induction transcriptionnelle directe	Basale* [10]
Voie IGF/AKT			
TSC2 (<i>tuberous sclerosis complex</i>)	Inhibiteur de mTOR, suppresseur de tumeurs	Induction transcriptionnelle directe	Induite et version conditionnelle de p53 [28]
AMPK sous-unité β 1 (<i>adenosine monophosphate activated kinase</i>)	Inhibiteur de mTOR α -W, possible suppresseur de tumeurs	Induction transcriptionnelle directe	Induite et version conditionnelle de p53 [28]
Sestrine 1 et 2	Activateur de AMPK Anti-oxydant	Induction transcriptionnelle	Induite [30]
PTEN (<i>phosphatase and tensin homolog</i>)	Phospholipide phosphatase Inhibiteur de AKT, suppresseur de tumeurs	Induction transcriptionnelle directe	Induite et version conditionnelle de p53 [28]
REDD1 (<i>regulated in development and DNA-damage</i>)	Inhibiteur de mTOR	Induction transcriptionnelle directe	Induite et version conditionnelle de p53 [28]
IGFBP3 (<i>insuline-like growth factor binding protein</i>)	Inhibiteur des IGF Possible suppresseur de tumeurs	Induction transcriptionnelle directe	Induite [7, 28]
PHLDA3 (<i>pleckstrin homology-like domain family A member 3</i>)	Inhibiteur de AKT Suppresseur de tumeurs	Induction transcriptionnelle directe	Induite et version conditionnelle de p53 [29]
Cycle de Krebs			
Gls2 (glutaminase mitochondriale)	Glutaminolyse	Induction transcriptionnelle directe	Basale et induite [13, 22, 24]
Pdk2 (pyruvate déshydrogénase kinase)	Anti-oxydant, α -W, possible suppresseur de tumeurs Inhibe la pyruvate déshydrogénase pro-W, possible oncogène	Répression transcriptionnelle indirecte	Induite [19]
Secrétion/entrée du lactate			
MCT1 (SLC16A1) (<i>monocarboxylate transporter</i>)	Transporteur du lactate et d'autres monocarboxylates	Déstabilisation de l'ARNm Répression transcriptionnelle directe ?	Induite [24]

Fonction

Mécanisme de la régulation

Niveau de p53 (ou p63/p73*)

Chaîne respiratoire, phosphorylation oxydative, maintien des mitochondries

Sco2 (*synthesis of cytochrome C oxidase*)

Assemblage de la cytochrome oxydase (complexe IV) mitochondriale

Induction transcriptionnelle directe

Basale et version conditionnelle [20, 42]

Anti-oxydant, α -W, possible suppresseur de tumeurs

Assemblage/maintenance du complexe I

Induction transcriptionnelle directe

Basale (surtout) et induite [54]

α -W, médiateur de l'apoptose

Sous-unité de la cytochrome oxydase (complexe IV)

Induction transcriptionnelle directe

Version conditionnelle de p53 [24]

p53R2 (RRM2B) (*p53-inducible ribonucleotide reductase small subunit 2 homologue*)

Réplication de l'ADN mitochondrial

Induction transcriptionnelle directe

Basale et induite [24, 40]

Parkine

E3 ubiquitine ligase

Induction transcriptionnelle directe

Basale et induite [32, 41]

Expression de protéines mitochondriales

Élimination des mitochondries endommagées

Transport des lipides. Anti-oxydant, α -W, possible suppresseur de tumeurs

Élimination des protéines mitochondriales ou des mitochondries endommagées

Induction transcriptionnelle directe

Basale et induite [31]

Voie des pentoses phosphates

G6PD (glucose 6 phosphate déshydrogénase)

Enzyme limitante de la voie des pentoses phosphates

Interaction protéine/protéine inhibitrice

Basale et induite [21]

Tableau 1. Gènes ou protéines cibles de p53 (ou de p63 et p73) susceptibles de relayer l'inhibition de l'effet Warburg et la suppression tumorale. De nombreux gènes ou protéines cibles de p53 expliquent, ou sont susceptibles d'expliquer, l'inhibition de l'effet Warburg, et ainsi en partie la suppression tumorale, une partie d'entre eux est mentionnée dans ce tableau. Basale : l'expression basale de p53 influence la transcription du gène cité (ou l'activité/stabilité de son produit) c'est-à-dire, en pratique, que des expériences de neutralisation de p53 (*knock-out*, *knock-down*, expression d'un mutant dominant négatif, inhibition pharmacologique) dans des cellules non stressées mettent en évidence la régulation. Induite : la régulation est observée quand la quantité de p53 est augmentée par un stress (généralement génotoxique). Les deux régulations ne sont pas exclusives, la seconde étant souvent une amplification de la première. Version conditionnelle de p53 : expression stable d'une version therosensible de p53 ou régulation de son expression par un promoteur inducible. Surexprimée : obtenue par transfection transitoire d'un plasmide codant p53. Plusieurs des cibles de p53 citées ici sont également régulées par p63 et/ou p73. Notons que la cascade IGF/AKT, fréquemment activée dans les tumeurs, stimule la glycolyse mais aussi parfois la phosphorylation oxydative. Cette évolution métabolique est observée dans certaines cellules tumorales et correspond à une interprétation de l'effet Warburg [16]. Enfin, l'inhibition de la glucose 6 phosphate déshydrogénase et de la voie des pentoses phosphates augmente la production de lactate mais diminue l'entrée de glucose et son utilisation anabolique [21], ce qui peut être considéré comme antagoniste de l'effet Warburg. Si ce tableau souligne la régulation du métabolisme énergétique par p53, la réciproque (non montrée ici) est tout aussi vraie [7, 17, 24, 28]. α -W : inhibition de l'effet Warburg ; pro-W : promotion de l'effet Warburg ; IGF : *insulin-like growth factor* ; mTOR : *mammalian target of rapamycin*.

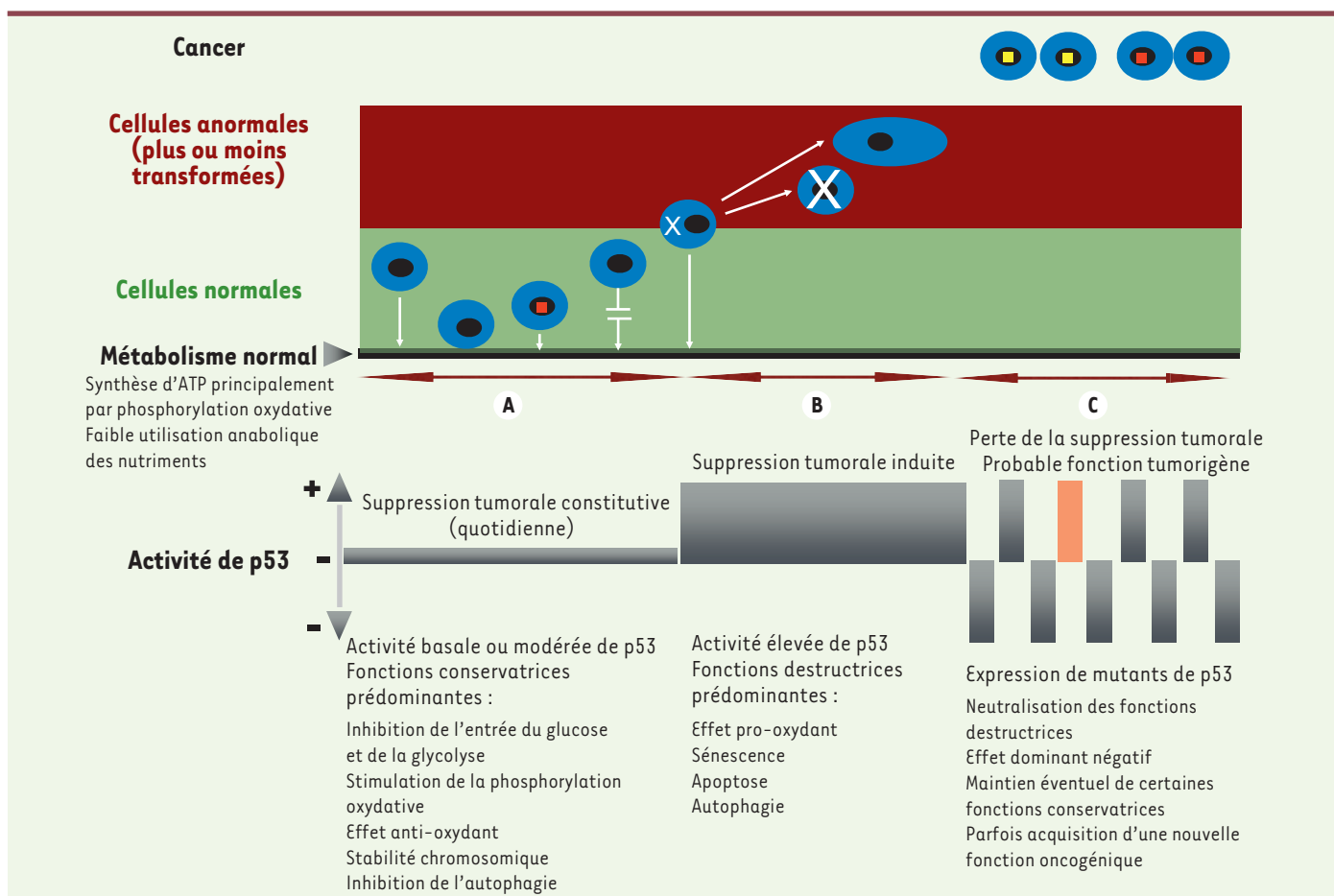


Figure 4. Fonctions conservatrices et destructrices de p53 dans la suppression tumorale. Dans des cellules normales ou quasi normales, la protéine p53 est peu exprimée (A). La suppression tumorale constitutive (« quotidienne ») repose principalement sur ses fonctions conservatrices qui agissent comme une force de rappel favorisant la production d'ATP par phosphorylation oxydative, aidant les cellules à conserver ce métabolisme en cas de carence en glucose, empêchant sa contre-sélection par la limitation du stress oxydant, et diminuant directement l'entrée de glucose et la glycolyse. Elle repose donc en particulier sur l'inhibition de l'effet Warburg et du stress oxydant. L'inhibition de l'autophagie en constitue possiblement une autre facette : liée également à une expression basale de p53 (dans le cytoplasme), elle prive les cellules d'une souplesse métabolique nécessaire pour leur survie dans des conditions fréquemment rencontrées par les tumeurs naissantes [47]. Le maintien du nombre de centrosomes et de la ploïdie contribue aussi probablement à cette suppression tumorale constitutive [43]. La normalisation des cellules peut éventuellement impliquer un arrêt réversible du cycle cellulaire (flèche brisée) si l'activité de p53 est un peu plus élevée. B. Les cellules partiellement ou complètement transformées sont sorties du « champ gravitationnel » exercé par les fonctions conservatrices de p53 : leur métabolisme ne peut plus être normalisé par ces fonctions. La suppression tumorale dépend alors surtout des activités destructrices associées à une expression élevée de p53 et en partie liées à ses effets pro-oxydants : sénescence (cellule plus grande) et apoptose (croix sur la cellule). L'induction de l'autophagie (croix dans la cellule) représente un cas intermédiaire entre A et B : elle apparaît comme une fonction conservatrice, puisque l'élimination d'organites défectueux (notamment les mitochondries) et le recyclage de leurs constituants peuvent maintenir le métabolisme oxydatif et assurer la survie des cellules dans certaines situations [31, 32]. Dans d'autres circonstances cependant, elle contribue à la sénescence ou à l'apoptose et participe donc aux fonctions destructrices responsables de la suppression tumorale « induite » [53]. C. La neutralisation des fonctions destructrices de p53 conduit à un échappement vis-à-vis de la suppression tumorale et à un cancer. Cette neutralisation est souvent la conséquence d'une mutation d'une copie de p53 et d'un effet dominant négatif (rectangles gris négatifs) du mutant sur le produit de la copie normale de p53 (souvent éliminée ensuite) et éventuellement sur ceux de p63 et p73 [1]. De telles mutations (point jaune dans le noyau [cellule en haut de la figure]), généralement sur un seul acide aminé, surviennent plutôt tardivement dans la tumorigénèse [2]. La neutralisation des fonctions destructrices de p53 peut aussi résulter de la mutation d'effecteurs ou de régulateurs de p53 et survenir éventuellement plus tôt (carré rouge) [4]. Dans les deux cas, une partie des fonctions conservatrices de p53 peut être conservée et bénéficier aux tumeurs, d'autant plus que les formes mutantes y sont souvent très exprimées (rectangles gris positifs). Plusieurs mutants de p53 gardent ainsi leur capacité à inhiber l'autophagie [9, 47]. Dans d'autres tumeurs, p53 (intact) maintient un niveau élevé de respiration mitochondriale, rendant les cellules plus résistantes à l'hypoxie [25]. Enfin, la mutation de p53 peut conduire à l'apparition de mutants « néomorphes » directement oncogéniques (rectangle orange positif). Notons cependant que dans une minorité de tumeurs, les deux copies p53 sont perdues [1, 4]. Le niveau d'activité de p53 est le résultat de plusieurs paramètres interdépendants : son niveau d'expression, ses modifications post-traductionnelles, et son interaction avec de nombreux partenaires, tout particulièrement Mdm2 et Mdm4 [2, 4, 8, 11, 13, 46].



plexus choréïde de souris transgéniques, de l'antigène T du virus SV40, qui complexe et inactive p53, conduit au rapide développement de tumeurs. En revanche, un mutant de T incapable de lier p53 (mais encore capable d'inactiver les protéines de la famille pRb, *retinoblastoma gene product*), induit des tumeurs beaucoup plus lentes présentant une apoptose importante. Ces tumeurs retrouvent leur agressivité (et perdent leur apoptose) si ce même mutant est exprimé dans des cellules dépourvues de p53 [34]. De même, l'invalidation ciblée du gène suppresseur de tumeurs *pten* (*phosphatase and tensin homolog*) dans la prostate de souris conduit à des cancers invasifs après une longue latence qui est spectaculairement raccourcie si l'on invalide, en plus, p53. Cette accélération s'accompagne d'une diminution de la proportion de cellules sénescents [3]. Chez la souris toujours, différents systèmes expérimentaux permettent d'éliminer la fonction de p53 tout en maintenant la possibilité de la restaurer au moment voulu. Dans plusieurs de ces systèmes, cette restauration entraîne une régression tumorale associée à une induction de l'apoptose ou de la sénescence [3].

Plus convaincant encore, il s'avère que, parfois, l'abrogation de l'apoptose a un effet identique à celui de l'inactivation naturelle de p53 associée à la tumorigenèse. En effet, des souris transgéniques surexprimant l'oncogène *c-myc* dans les lymphocytes B, sont prédisposées à développer des lymphomes. p53 exerce une forte suppression tumorale dans ce modèle, puisque l'invalidation d'une seule copie de p53 accélère considérablement la survenue des lymphomes [35]. À nouveau, la latence est associée à une apoptose importante, contrôlée en partie par p53 [36]. Le blocage artificiel de l'apoptose, par exemple par la surexpression de *bcl2* (*B-cell CLL/lymphoma 2*), reproduit l'effet tumorigène de l'invalidation d'une copie de p53. Surtout, il abolit la pression de sélection aboutissant à la mutation ou l'inactivation complète de p53 dans les tumeurs [35, 36]. Par conséquent, dans cette lymphomagenèse, la sélection naturelle semble « vouloir » n'éliminer de p53 que sa capacité à induire l'apoptose.

Un point commun à tous ces systèmes est qu'ils reposent sur l'expression d'un oncogène ou l'invalidation d'un gène suppresseur de tumeur (en plus de p53). Le *duumvirat* sénescence-apoptose apparaît donc essentiel pour la suppression tumorale dans des situations de tumorigenèse induite, c'est-à-dire grandement facilitée par le dispositif expérimental.

Conclusion, perspectives

La suppression tumorale par p53 paraît reposer sur un nombre toujours croissant de fonctions plus ou moins interdépendantes [37]. Tentons, néanmoins, de proposer une interprétation simple pour rassembler les résultats présentés ici. La suppression tumorale dépend de deux types d'activités, les unes, conservatrices et constamment à l'œuvre dans les cellules normales, les autres, destructrices, et induites dans les cellules transformées (Figure 4).

L'avantage sélectif que peut procurer une forte activité glycolytique implique que l'équilibre d'un organisme multicellulaire dépend du maintien d'un métabolisme respiratoire et/ou de la stricte limitation

de la glycolyse dans toutes ses cellules [17-19]. Un écart trop important de l'une d'entre elles par rapport à cette règle menace en effet d'enclencher, dans la cellule déviante, une cascade de sélections positives aboutissant à une tumeur. L'inhibition de l'effet Warburg limite cet écart, et la réduction du stress oxydant diminue les lésions de l'ADN et atténue l'avantage compétitif que pourrait conférer la glycolyse aérobie. Ces deux activités, inhibition de l'effet Warburg et du stress oxydant, seraient donc principalement responsables de la suppression tumorale constitutive exercée par p53. Il est remarquable que l'expression basale de p53 permette de nombreuses régulations, impliquées dans ces deux activités, qui apparaissent de plus en partie couplées via l'induction de *gls2*, *parkin*, *sco2*, *p53R2* ou *tigar* (Tableau 1) [13, 18, 22, 24, 30, 38-42]. La suppression tumorale constitutive bloquerait la tumorigenèse spontanée qui dépend précisément de l'exagération de cet écart, premier pas vers le cancer. Le maintien de la stabilité chromosomique fait vraisemblablement partie des fonctions conservatrices responsables de la suppression tumorale constitutive [43]. L'efficacité de la suppression tumorale constitutive pourrait varier selon les espèces, en relation avec leur longévité et leur résistance au stress oxydant, et serait, par exemple, plus robuste chez l'homme que chez la souris [5, 44]. Notons d'ailleurs que p53 diverge beaucoup plus rapidement que p63 ou p73 au cours de l'évolution des vertébrés [45]. Dans des contextes d'oncogenèse induite, en revanche, les activités destructrices de p53, liées à son expression plus soutenue, seraient prééminentes pour la suppression tumorale. En effet, dans ces systèmes expérimentaux sensibilisés par ingénierie génétique, ou par un traitement par un carcinogène chimique, les cellules ont une probabilité élevée d'accomplir, voire ont d'emblée accompli, ce premier pas vers le cancer (Figure 4).

Cette interprétation s'accorde avec la prépondérance du *duumvirat* sénescence-apoptose pour la suppression tumorale dans des tumeurs déjà formées ou préformées [3, 34-36]. Elle est corroborée par le mutant *p53^{E177R}* qui empêche la tumorigenèse spontanée, grâce à sa capacité à réduire la glycolyse et le stress oxydant, et (faiblement) un type de tumorigenèse induite, par sa capacité intacte à déclencher la sénescence [38]. Elle explique l'importance de l'apoptose vis-à-vis de la tumorigenèse tardive [13, 38, 43, 46] (Figure 3) : le temps finit sans doute non seulement par reproduire les situations créées artificiellement par les modèles de tumorigenèse induite, mais aussi par révéler les limites, voire les effets pervers, de la sénescence pour la suppression tumorale [3]. Elle impliquerait que, chez les

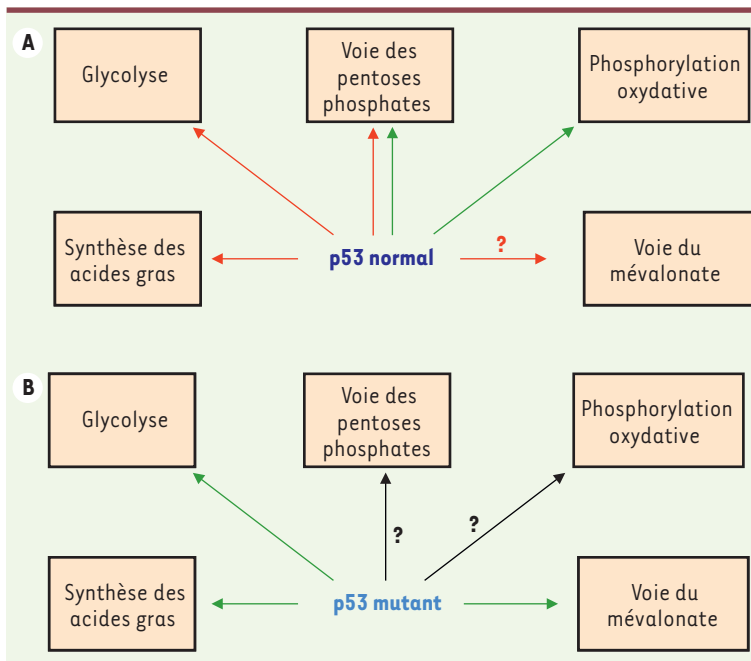


Figure 5. Régulation des voies métaboliques par p53 normal et par ses mutants oncogéniques. **A.** Le gène *p53* normal régule positivement (flèche verte) ou négativement (flèche rouge) de nombreuses voies métaboliques majeures. La régulation négative par *p53* normal de la voie du mévalonate est probable mais pas établie [7, 50]. L'effet sur la voie des pentoses phosphates est ambivalent puisque *p53* la stimule via l'activation du gène *tigar*, et la réprime via l'inhibition de la glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD). Cette ambivalence reflète peut-être le statut potentiellement à la fois anti- et pro-oncogène du NADPH produit par cette voie : cette molécule sert en effet dans les défenses anti-oxydantes et dans la production de biomasse [7]. **B.** Les mutants oncogéniques (ponctuels) de *p53* fréquemment associés aux cancers humains présentent des fonctions métaboliques profondément altérées, et souvent inversées. Plusieurs d'entre eux promeuvent en effet la glycolyse (et l'effet Warburg) en stimulant la relocalisation membranaire du transporteur de glucose, Glut1, et/ou en

inhibant l'activation de la kinase dépendante de l'AMP (AMPK) induite par un stress métabolique [48, 49]. D'autres mutants peuvent agir comme co-activateurs des facteurs de transcription SREBP (*sterol-regulatory element-binding protein*), alors que *p53* normale réprime l'expression du gène codant SREBP-1. Cette activité confère aux mutants la capacité de stimuler la voie du mévalonate et la synthèse des acides gras [7, 50]. L'effet des mutants oncogéniques de *p53* sur la phosphorylation oxydative et la voie des pentoses phosphates reste à préciser (flèches noires). Plusieurs mutants de *p53* n'inhibent pas la G6PD, ce qui suggère qu'ils ne répriment plus la voie des pentoses phosphates [21]. Certains mutants semblent stimuler de façon excessive la phosphorylation oxydative [13]. Sur l'ensemble des liens entre les fonctions métaboliques et oncosuppressives de *p53*, d'autres questions actuellement étudiées sont listées dans le *Tableau II*. Notons que le *p53* mutant de la figure est une synthèse cumulant les fonctions métaboliques de plusieurs mutants oncogéniques différents. L'un d'eux cependant, *p53*^{R273H}, stimule l'effet Warburg, la voie du mévalonate et n'inhibe pas la G6PD [21, 49, 50].

Quelle est l'importance relative des différents aspects du contrôle du métabolisme par <i>p53</i> pour la suppression tumorale ?
Quelle est l'implication de la ferroptose dans la suppression tumorale par <i>p53</i> ?
Quels rôles jouent les fonctions non nucléaires de <i>p53</i> dans la régulation du métabolisme ?
Quel est le niveau de redondance entre <i>p53</i> , <i>p63</i> et <i>p73</i> dans la régulation du métabolisme ?
Quelles fonctions conservatrices de <i>p53</i> sont maintenues ou exacerbées dans ses mutants oncogéniques ?
Quelles sont les étapes de la tumorigenèse favorisées par les fonctions conservatrices de <i>p53</i> ?
Quels sont les liens entre les fonctions métaboliques et les fonctions destructrices de <i>p53</i> ?
Quelle est l'implication de la dérégulation des cibles métaboliques de <i>p53</i> (<i>tigar</i> , <i>gls2</i> ...) dans la tumorigenèse ?
Pourquoi le gène cible de <i>p53</i> <i>gls2</i> est-il plutôt un suppresseur de tumeur alors que le gène apparenté <i>gls1</i> est plutôt un oncogène ?

Tableau II. Quelques questions actuellement étudiées concernant les liens entre *p53*, le métabolisme et la suppression tumorale.

souris *p53*^{-/-}, la régression des lymphomes T consécutive à l'activation de *p63* ou *p73* et l'expression de *iapp*, ne soit pas directement provoquée par la reprogrammation métabolique des cellules tumorales, mais par l'apoptose qui l'accompagne [10].

Une conséquence importante de la dualité fonctionnelle de *p53* est que si la cellule ne « voit » pas sa transformation oncogénique, soit

parce que celle-ci reste en dessous d'un certain seuil, soit parce que des activateurs de *p53* sont mutés, *p53* continue d'exercer ses fonctions conservatrices et peut alors favoriser paradoxalement la croissance tumorale [1, 2, 4, 11, 25, 26]. Les mutations de *p53* aggravent cette situation : elles entraînent souvent la

mise hors circuit définitive de ses fonctions destructrices, voire, par un effet dominant négatif, de celles de p63 et p73, tout en préservant (ou en exagérant) éventuellement certaines fonctions conservatrices bénéfiques aux tumeurs [1, 9, 25, 43, 47]. De plus, des allèles de p53 fréquemment associés aux cancers humains présentent de nouvelles propriétés (mutants néomorphes) participant activement à la transformation (Figure 4) [1, 4, 5]. Ainsi, plusieurs mutations ponctuelles altèrent ou inversent les fonctions métaboliques de p53 : les mutants correspondants promeuvent l'effet Warburg et/ou la voie du mévalonate et la synthèse des acides gras, ce qui contribue à leur effet tumorigène [48-50] (Tableau II) (Figure 5). Il apparaît donc que les multiples influences de p53 sur le métabolisme et la survie cellulaire, sa capacité à moduler la stabilité génétique, et sa propension à acquérir une nouvelle fonction par un seul changement d'acide aminé, en font aussi un outil de choix pour la « gymnastique oncogénétique » [15] permettant aux cellules tumorales de s'adapter et croître dans des environnements variables et souvent défavorables. ♦

SUMMARY

Punish or cherish: p53, metabolism and tumor suppression

The p53 gene is essential for tumor suppression, but how it does so remains unclear. Upon genotoxic or oncogenic stresses, increased p53 activity induces transient cell cycle arrest, senescence or apoptosis, the three cornerstones of the so-called *triumvirate*. Accordingly, it has long been thought that p53 suppresses tumorigenesis by somehow counteracting cell proliferation or survival. However, several recently described genetically modified mice indicate that p53 can suppress tumorigenesis without triggering these three responses. Rather, as an important mechanism for tumor suppression, these mutant mice point to the ability of p53 to prevent the Warburg effect, that is to dampen glycolysis and foster mitochondrial respiration. Interestingly, these metabolic functions of p53 rely, in part, on its “unstressed” (basal) expression, a feature shared by its mechanistically linked anti-oxidant function. Together, these “conservative” activities of p53 may prevent tumor initiation by promoting and maintaining a normal oxidative metabolism and hence underly the “daily” tumor suppression by p53 in most cells. Conversely, destructive activities elicited by high p53 levels and leading to senescence or apoptosis provide a shield against partially or overtly transformed cells. This last situation, although relatively infrequent throughout life, is usual in experimental settings, which could explain the disproportionately high number of data implicating the *triumvirate* in tumor suppression by p53. ♦

REMERCIEMENTS

Je remercie vivement Thierry Soussi pour sa relecture critique, d'intéressants échanges et de nombreuses suggestions, et Hélène Pelczar et Patrick Martin pour leur aide et leurs conseils.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Freed-Pastor WA, Prives C. Mutant p53: one name, many proteins. *Genes Dev* 2012 ; 26 : 1268-86.
2. Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Cell Biol* 2009 ; 9 : 749-58.
3. Bishof O, Dejean A, Pineau P. Une revue de la sénescence cellulaire : ami ou ennemi de la promotion tumorale ? *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 153-60.
4. Leroy B, Anderson M, Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Hum Mutat* 2014 ; 35 : 672-88.
5. Malkin D. Li-Fraumeni syndrome. *Genes Cancer* 2011 ; 2 : 475-84.
6. Hock AK, Vousden KH. Tumor suppression by p53: fall of the triumvirate? *Cell* 2012 ; 149 : 1183-89.
7. Lacroix M, Linares LK, Le Cam L. Rôle du suppresseur de tumeurs p53 dans le contrôle du métabolisme. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1125-30.
8. Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell* 2009 ; 137 : 413-29.
9. Green D, Kroemer G. Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. *Nature* 2009 ; 458 : 1127-30.
10. Venkatarayanan A, Raulji P, Norton W, et al. IAPP-driven metabolic reprogramming induces regression of p53-deficient tumours *in vivo*. *Nature* 2015 ; 517 : 626-30.
11. Junttila MR, Evan GI. p53: a Jack of all trades but master of none. *Nat Rev Cancer* 2009 ; 9 : 821-9.
12. Valente LZ, Gray DHD, Michalak EM, et al. p53 efficiently suppresses tumor development in the complete absence of its cell-cycle inhibitory and proapoptotic effectors p21, Puma, and Noxa. *Cell Rep* 2013 ; 3 : 1339-45.
13. Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature* 2015 ; 520 : 57-62.
14. Razungles J, Cavailles V, Jalaguier S, Teyssier C. L'effet Warburg : de la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1026-33.
15. McKnight SL. On getting there from here. *Science* 2010 ; 330 : 1338-9.
16. Brooks Robey R, Hay N. Is akt the Warburg kinase? Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009 ; 19 : 25.
17. Pacini N, Borziani F. Cancer stem cell theory and the Warburg effect, two sides of the same coin? *Int J Mol Sci* 2014 ; 15 : 8893-930.
18. Vousden KH, Ryan KM. p53 and metabolism. *Nat Rev Cancer* 2009 ; 9 : 691-700.
19. Contractor T, Harris CR. p53 negatively regulates transcription of the pyruvate dehydrogenase kinase Pdk2. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 560-7.
20. Matoba S, Kang JG, Patino WD, et al. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science* 2006 ; 312 : 1650-3.
21. Jiang P, Du W, Wang X, et al. p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Nat Cell Biol* 2011 ; 13 : 310-6.
22. Hu W, Zhang C, Wu R, et al. Glutaminase 2, a novel p53 target gene regulating energy metabolism and antioxidant function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 7455-60.
23. Lachaier E, Louandre C, Ezzoukry Z, et al. La ferroptose, une nouvelle forme de mort cellulaire applicable au traitement médical des cancers. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 779-83.
24. Berkers CR, Maddocks ODK, Cheung EC, et al. Metabolic regulation by p53 family members. *Cell Metab* 2013 ; 18 : 617-33.
25. Wang SJ, Gu W. To be, or not to be: functional dilemma of p53 metabolic regulation. *Curr Opin Oncol* 2014 ; 26 : 78-85.
26. Jiang D, LaGory EL, Kenzelmann Broz D, et al. Analysis of p53 transactivation domain mutants reveals Acad11 as a metabolic target important for p53 pro-survival function. *Cell Rep* 2015 ; 24 : 1096-109.
27. Ravi R, Mookerjee B, Bhujwala ZM, et al. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes Dev* 2000 ; 14 : 34-44.
28. Levine AJ, Feng Z, Mak TW, et al. Coordination and communication between the p53 and IGF-1-AKT-TOR signal transduction pathways. *Genes Dev* 2006 ; 20 : 267-75.
29. Jiang D, Brady CA, Johnson TM, et al. Full p53 transcriptional activation potential is dispensable for tumor suppression in diverse lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 17123-8.
30. Sablina AA, Budanov AV, Ilyinskaya GV, et al. The antioxidant function of the p53 tumor suppressor. *Nat Med* 2005 ; 11 : 1306-13.

RÉFÉRENCES

31. Miyamoto Y, Kitamura N, Nakamura Y, et al. Possible existence of lysosome-like organelle within mitochondria and its role in mitochondrial quality control. *PLoS One* 2011 ; 6 : 16054.
32. Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol* 2008 ; 183 : 795-803.
33. Du W, Jiang P, Mancuso A, et al. TAp73 enhances the pentose phosphate pathway and supports cell proliferation. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 991-1000.
34. Symonds H, Krall L, Remington L. p53-dependent apoptosis suppresses tumor growth and progression *in vivo*. *Cell* 1994 ; 78 : 703-11.
35. Schmitt CA, Fridman JS, Yang M, et al. Dissecting p53 tumor suppressor functions *in vivo*. *Cancer Cell* 2002 ; 1 : 290-8.
36. Eischen CM, Roussel MF, Korsmeyer SJ, Cleveland JL. Bax loss impairs Myc-induced apoptosis and circumvents the selection of p53 mutations during Myc-mediated lymphomagenesis. *Mol Cell Biol* 2001 ; 21 : 7653-62.
37. Biegging KT, Mello SS, Attardi LD. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 2014 ; 14 : 359-70.
38. Timofeev O, Schlereth K, Wanzel M, et al. p53 DNA binding cooperativity is essential for apoptosis and tumor suppression *in vivo*. *Cell Rep* 2013 ; 3 : 1512-25.
39. Kang MY, Kim HB, Piao C, et al. The critical role of catalase in prooxidant and antioxidant function of p53. *Cell Death Differ* 2013 ; 20 : 117-29.
40. Bourdon A, Rotig A. p53R2 : réparation de l'ADN ou synthèse de l'ADN mitochondrial ? *Med Sci (Paris)* 2007 ; 10 : 803-5.
41. Zhang C, Lin M, Wu R, et al. Parkin, a p53 target gene, mediates the role of p53 in glucose metabolism and the Warburg effect. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 16259-64.
42. Sung HJ, Ma W, Wang PY, et al. Mitochondrial respiration protects against oxygen-associated DNA damage. *Nat Commun* 2010 ; 1 : 5.
43. 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* 36 : 2004 ; 63-8.
44. Parrinello S, Samper E, Krtolica A, et al. Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblasts. *Nat Cell Biol* 2003 ; 5 : 741-7.
45. Belyi V, Ak P, Markert E, et al. The origins and evolution of the p53 family of genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010 ; 2 : a001198.
46. Jaber S, Simeonova I, Toledo F. De la mesure en toute chose : dérégulation de p53, cancer et syndromes télomériques. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 12 : 1071-3.
47. Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, et al. Anti- and pro-tumor functions of autophagy. *Biochim Biophys Acta* 2009 ; 1793 : 1524-32.
48. Zhou G, Wang J, Zhao M, et al. Gain-of-function mutant p53 promotes cell growth and cancer cell metabolism via inhibition of AMPK activation. *Mol Cell* 2014 ; 54 : 960-74.
49. Zhang C, Liu J, Liang Y, et al. Tumor-associated mutant p53 drives the Warburg effect. *Nat Commun* 2013 ; 4 : 2935.
50. Freed-Pastor WA, Mizuno H, Zhao X, et al. Mutant p53 disrupts mammary tissue architecture via the mevalonate pathway. *Cell* 2012 ; 148 : 244-58.
51. Martin-Caballero M, Flores JM, Garcia-Palencia P. Tumor susceptibility of p21^{Waf1/Cip1}-deficient mice. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 6234-8.
52. Cosme-Blanco W, Shen MF, Lazar AJ, et al. Telomere dysfunction suppresses spontaneous tumorigenesis *in vivo* by initiating p53-dependent cellular senescence. *EMBO Rep* 2007 ; 8 : 497-503.
53. Kenzelmann Broz D, Spano Mello S, Biegging KT, et al. Global genomic profiling reveals an extensive p53-regulated autophagy program contributing to key p53 responses. *Genes Dev* 2013 ; 27 : 1016-31.
54. Stambolsky P, Weisz L, Shats I, et al. Regulation of AIF expression by p53. *Cell Death Differ* 2006 ; 13 : 2140-9.
55. Caron de Fromental C, Aberdam E, Aberdam D. Les deux visages de p63, Janus de la famille p53. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 381-7.
56. Cabon L, Martinez-Torres AC, Susin SA. La mort cellulaire programmée ne manque pas de vocabulaire. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 1117-24.

TIRÉS À PART

O. Albagli



Le Dr Laury Tellock-Etcheberry, lauréate du Prix 2015, en compagnie des professeurs Jean Paul Renard (Membre du Jury) et Jean-François Korobelnick (Président de la SFO et Président du Jury), et du Dr Eric Sellem (Membre du Jury) sur le stand Allergan pendant le 121^e congrès de la SFO

LE PRIX GLAUCOME DE LA SFO 2015

**Avec le soutien d'ALLERGAN
attribué au Dr Laury Tellouck-Etcheberry (CHU Pellegrin - Bordeaux)**

Le Prix Glaucome de la SFO 2015, avec le soutien du laboratoire Allergan, a été attribué au **Dr Laury Tellouck-Etcheberry** (CHU Pellegrin – Bordeaux ; Service du Pr Jean François Korobelnick), pour un travail original intitulé : « Étude du Nerf optique et des voies visuelles en IRM 3T dans le glaucome (Étude ENVOL) ».

Ce prix a été décerné pendant le congrès de la SFO, le mardi 12 mai 2015.

Le Prix Glaucome de la SFO, soutenu par les laboratoires Allergan, récompense à hauteur de 5 000 €, un travail de recherche original pharmacologique, clinique, para-clinique ou thérapeutique réalisé par un ophtalmologiste dans le domaine du Glaucome.

Le comité Scientifique 2015 était composé des Professeurs

- Christophe Baudouin (CHNO des Quinze Vingts - Paris),
- Philippe Denis (Hôpital de la Croix Rousse - Lyon),
- Jean Philippe Nordmann (CHNO des Quinze Vingts - Paris) ;
- Jean-Paul Renard (Hôpital du Val de Grâce - Paris),
- Jean-François Rouland (Hôpital Claude Hurriez - CHU de Lille)

et du Docteur Eric Sellem (Centre Ophtalmologique Kléber - Lyon).

Sous la présidence du Pr Jean François Korobelnick (CHU Pellegrin - Bordeaux), président de la Société Française d'Ophtalmologie.