



## PARP3

### Un « couteau suisse » orchestrant la réparation de l'ADN, l'agressivité tumorale et la différenciation cellulaire

Zuleyha Yildirim , Françoise Dantzer

Poly(ADP-ribose)ation et intégrité du génome, Laboratoire d'excellence Medalis, CNRS et université de Strasbourg UMR7242, Institut de recherche de l'école de biotechnologie de Strasbourg, Illkirch, France.  
[francoise.dantzer@unistra.fr](mailto:francoise.dantzer@unistra.fr)

> La poly(ADP-ribose) polymérase 3 (PARP3) est le troisième membre caractérisé de la famille des PARP, qui en contient 17. C'est une PARP ADN-dépendante, comme PARP1 et PARP2, dont elle se distingue cependant par son activité enzymatique, car elle catalyse la mono(ADP-ribose)ation, définie par l'addition d'un seul résidu ADP-ribose sur des protéines acceptrices ou sur l'ADN, tandis que PARP1 et PARP2 catalysent la poly(ADP-ribose)ation, c'est-à-dire l'addition de plusieurs unités d'ADP-ribose sur leurs cibles [1] (Figure 1). Dans l'espèce humaine, le gène *PARP3* code deux isoformes issues d'un épissage alternatif du transcrit : une forme longue localisée au centrosome, et une forme courte nucléaire [2] (Figure 1). Chez la souris, seule la forme courte nucléaire est synthétisée. D'abord étudiée pour son rôle physiologique dans la réparation de l'ADN et la stabilité du génome, PARP3 a ensuite été associée à l'agressivité tumorale [3-5]. Les résultats de travaux de recherche récents permettent d'élargir le spectre fonctionnel de PARP3 au contrôle de la différenciation cellulaire dans un contexte physiologique [6, 7] (Figure 2).

#### PARP3, acteur polyvalent de la réparation de l'ADN

PARP3 est impliquée dans la réparation des cassures simple-brin et double-brin de l'ADN. Concernant les cassures simple-brin, PARP3 agit préférentielle-

ment dans le nucléosome<sup>1</sup>, où elle catalyse la mono-ADP-riboseylation des histones (par exemple H2B) : elle joue donc un rôle de senseur de cassures simple-brin dans un contexte chromatinien. Dans le modèle aviaire DT40<sup>2</sup>, l'absence de PARP3 ralentit la cinétique de réparation des cassures simple-brin induites par l'irradiation  $\gamma$  [8]. PARP3 joue un rôle déterminant dans le choix du mode de réparation des cassures double-brin, qu'elle oriente vers la jonction d'extrémités non homologues « classique » (*canonical DNA non-homologous end-joining*, c-NHEJ). En catalysant l'ADP-riboseylation du complexe protéique dimérique Ku70/Ku80, acteur central de la voie c-NHEJ, elle favorise le recrutement de ce complexe ou son maintien sur les cassures, elle active l'étape de ligation des extrémités d'ADN en coopération avec le facteur APLF (*aprataxin-and-PNK-like*), et elle limite la résection des extrémités d'ADN, une étape clé de la recombinaison homologue ou du mode « alternatif » de réparation des cassures par jonction des extrémités (*alternative end-joining*, alt-EJ) [9-11]. PARP3 est impliquée dans la réparation des cassures double-brin physiologiques de l'ADN provoquées par la cytidine

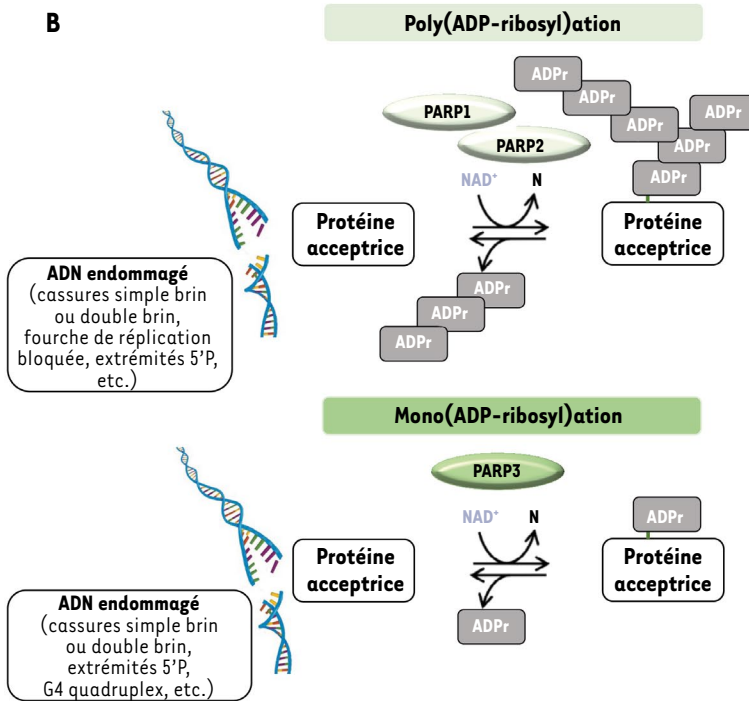
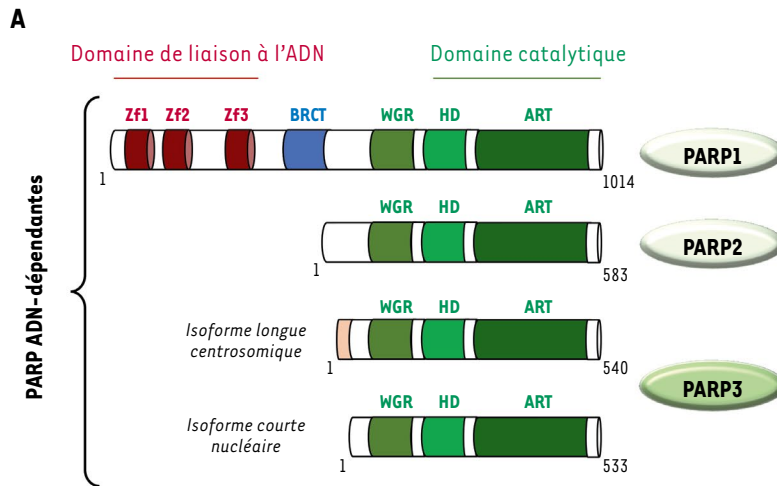
désaminase « induite par activation » (*activation-induced cytidine deaminase*, AID) lors de la commutation de classe des immunoglobulines, dans le maintien de l'intégrité des télomères, et dans la suppression de structures d'ADN « non canoniques » telles que les quadruplex de guanine (G4) lorsqu'ils sont induits chimiquement par des ligands de G4 [9, 12, 13].

#### PARP3, acteur central de l'agressivité tumorale

Les résultats de plusieurs travaux de recherche ont montré la contribution majeure de PARP3 dans l'agressivité tumorale, dans des contextes où PARP1 semble moins abondante ou moins active. Dans le cancer du sein, PARP3 est plus abondante dans des lignées de cellules tumorales dont le phénotype est mésenchymateux et invasif que dans des lignées épithéliales moins mobiles. Sa présence reste peu détectable dans une lignée de cellules mammaires normales [4]. En accord avec ces constats, PARP3 contribue aux caractéristiques des tumeurs agressives : elle facilite la transition épithélio-mésenchymateuse induite par TGF $\beta$  et les dérivés radicalaires de l'oxygène, promeut le renouvellement des cellules souches cancéreuses, et active la voie de signalisation oncogénique RICTOR (*rapamycin-insensitive companion of mTOR*) / mTORC2. La déplétion, l'inactivation, ou l'inhibition pharmacologique de PARP3 réduit l'agressivité tumorale [3, 4]. Dans

<sup>1</sup> Complexe comportant un segment d'ADN de 146 ou 147 paires de nucléotides, enroulé autour d'un cœur formé de protéines (histones). Chez les eucaryotes, le nucléosome constitue l'unité d'organisation de la chromatine (source : Wikipédia).

<sup>2</sup> Lignée de lymphoblastes B de poulet provenant d'un lymphome de la bourse de Fabricius (organe lymphoïde chez les oiseaux).



**Figure 1. Structure modulaire des PARP ADN-dépendantes et catalyse de l'ADP-ribosylation.**

**A.** Les PARP dépendantes de l'ADN (PARP1, PARP2 et PARP3) sont représentées avec leurs domaines : ZF (zinc finger), BRCT (*BRCA1 C-terminus*), WGR (Trp-Gly-Arg), HD (domaine hélicoïdal) et ART (ADP-ribosyltransférase). Il existe deux isoformes de PARP3 : une isoforme courte nucléaire (présente chez l'Homme et la souris) et une isoforme longue centrosomique (présente uniquement chez l'Homme) possédant 7 acides aminés supplémentaires à son extrémité N-terminale. **B.** Activées par les lésions de l'ADN (cassures, fourches de réplication bloquées, G4 quadruplex, extrémités d'ADN 5'P, etc.), PARP1 et PARP2 catalysent (avec NAD<sup>+</sup> comme cosubstrat) la poly(ADP-ribosylation) pour greffer des chaînes d'ADP-ribose (ADPr) sur des protéines acceptrices, alors que PARP3 catalyse principalement la mono(ADP-ribosylation). NAD<sup>+</sup> : dinucléotide nicotinamide-adénine, forme oxydée ; N : nicotinamide.

d'identifier un inhibiteur compétitif du site de liaison de PARP3 à son cosubstrat NAD<sup>+</sup> (dinucléotide nicotinamide-adénine, forme oxydée) : la molécule ME0328 [14]. Bien que PARP3 soit inhibée par ME0328 environ sept fois plus que ne l'est PARP1 *in vitro*, cette molécule n'est active dans les cellules qu'à des concentrations submicromolaires. Il est donc nécessaire d'identifier ou de synthétiser des molécules présentant une activité inhibitrice de PARP3 plus sélective ainsi qu'une meilleure stabilité métabolique, avant d'envisager une utilisation thérapeutique.

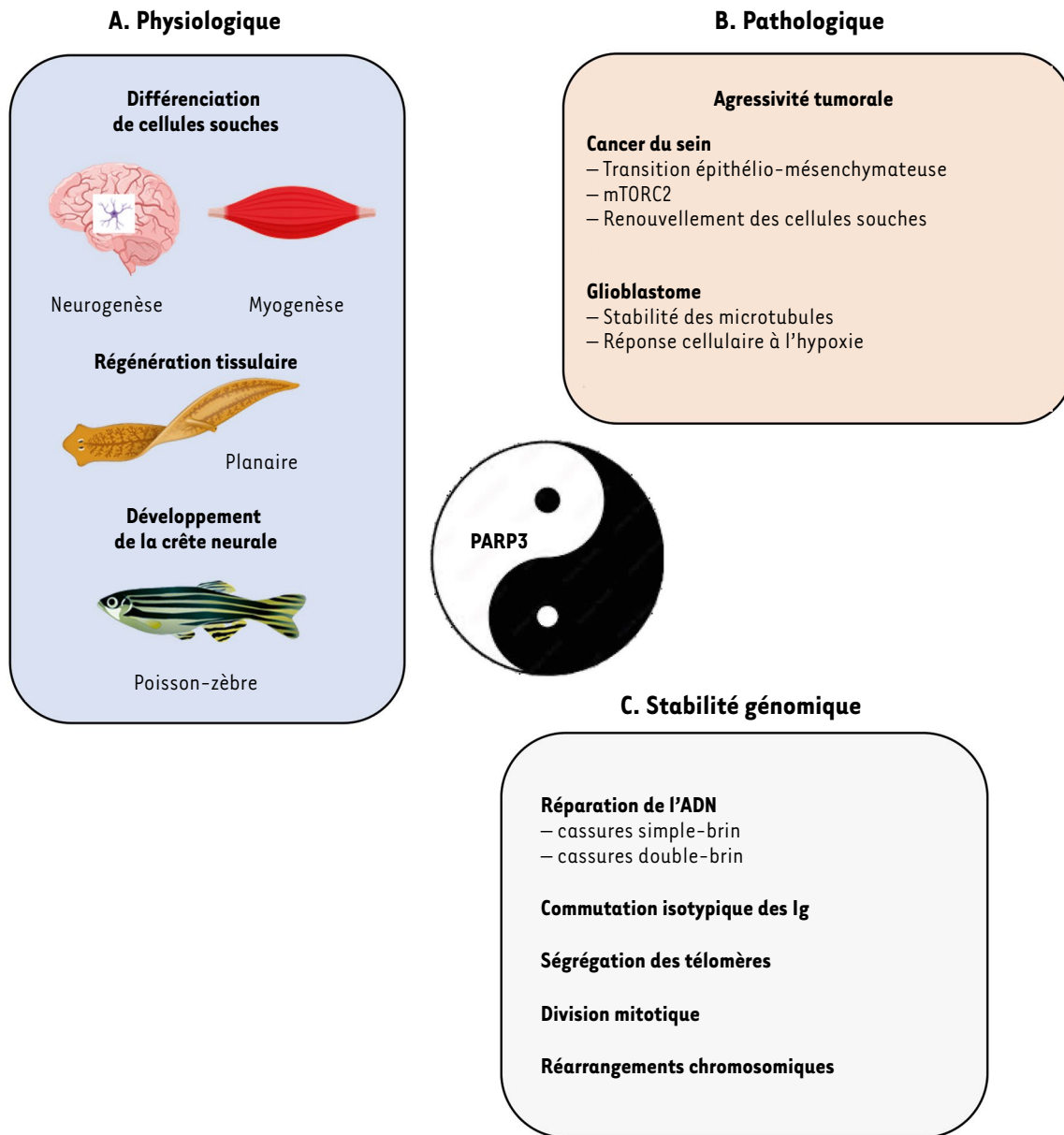
### PARP3, acteur de la différenciation cellulaire physiologique

La découverte d'une implication de PARP3 dans l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse de cellules cancéreuses [4], considérée comme un processus de différenciation cellulaire transitoire et réversible, et de son rôle dans la spécification de la crête

le modèle du glioblastome, l'interaction de PARP3 avec la méthyltransférase G9a limite son activité de synthèse de la marque répressive de la chromatine sur l'histone H3 (H3K9<sup>me2</sup>) pour permettre l'expression de gènes impliqués dans l'adhérence cellulaire ou dans la réponse à l'hypoxie. L'absence de PARP3 sensibilise les cellules tumorales à l'hypoxie et augmente leur sensibilité aux médicaments anticancéreux de

la famille des vinca-alcaloïdes<sup>3</sup> [5]. PARP3 est donc une cible prometteuse d'oncothérapie, en particulier contre les cancers agressifs. La production de molécules synthétiques de la famille des quinazolinones, suivie d'un profilage enzymatique sur les PARP, a permis

<sup>3</sup> Alcaloïdes isolés de différentes pervenches tropicales, surtout *Catharanthus roseus* (appelé auparavant *Vinca rosea*, d'où le nom de ces alcaloïdes). Ils représentent la plus ancienne famille d'agents anticancéreux ciblant les microtubules (source : Wikipédia).



**Figure 2. Rôles physiologiques de PARP3 et effet délétère dans un contexte tumoral : « le Yin et le Yang ».** **A.** En contexte physiologique, PARP3 favorise la régénération tissulaire chez la planaire [16], contribue à la formation de la crête neurale au cours du développement du poisson-zèbre [15], participe à la neurogenèse [7], et joue un rôle essentiel dans la myogenèse et le fonctionnement du muscle squelettique chez la souris [6]. **B.** Dans un contexte tumoral, PARP3 est un acteur clé de l'agressivité de la tumeur [3-5]. **C.** Les rôles de PARP3 dans la réparation des lésions de l'ADN [8-10, 13], la commutation isotypique des immunoglobulines (Ig) [12], la ségrégation des télomères [9], la division mitotique [9], et les réarrangements chromosomiques [13], concernent aussi bien la physiologie que la pathologie.

neurale embryonnaire chez le poisson-zèbre [15], ont motivé la recherche d'un rôle physiologique dans la différenciation cellulaire.

PARP3 a ainsi été impliquée dans la différenciation de cellules souches

et progénitrices neurales du cerveau en astrocytes, dans un modèle murin. D'un point de vue mécanistique, PARP3 modère la production de dérivés radicalaires de l'oxygène catalysée par la NADPH oxydase NOX4, en limitant la

translocation vers le noyau du facteur de transcription NF- $\kappa$ B impliqué dans la synthèse de cette oxydase. L'absence de PARP3 déclenche localement un stress oxydant caractérisé par une surproduction de dérivés radicalaires

de l'oxygène, responsable de l'oxydation et de la dégradation du complexe RICTOR/mTORC2 par l'ubiquitine ligase FBXW7 (*Skp cullin F-box/WD repeat-containing protein 7*), spécifiquement dans le striatum<sup>4</sup>. Sur le plan fonctionnel, cela se traduit par la persistance d'astrocytes immatures et une vulnérabilité accrue à l'hypoxie cérébrale [7].

Nous avons par ailleurs montré que la présence de PARP3 est nécessaire à la différenciation de cellules souches musculaires (cellules satellites) en myotubes et au maintien de l'intégrité du muscle squelettique dans un modèle murin. Dans la lignée de cellules myoblastiques murines C2C12, un modèle de référence pour l'étude de la différenciation musculaire *in vitro*, l'inactivation de *Parp3* perturbe sévèrement la différenciation myogénique, qui s'arrête au stade de myocytes immatures caractérisés par une diminution de l'expression de marqueurs myogéniques (*MyoD*, *MyoG*), un cytosquelette d'actine désorganisé, et l'apparition de mitochondries dégénérées et de vacuoles d'autophagie. Bien que les conséquences d'une suppression de PARP3 chez la souris apparaissent plus modestes, les altérations fonctionnelles demeurent. Elles se traduisent par une faiblesse du muscle squelettique *Tibialis anterior* chez les jeunes adultes, l'accumulation de myotubes à noyaux centraux associée à une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans la régénération musculaire, et une reprogrammation de la composition de ce muscle en fibres contractiles avec une diminution du nombre des fibres à contraction rapide (fibres IIa) au profit de fibres à contraction lente (fibres IIx). Les cellules souches satellites de ces souris conservent une capacité de différenciation myogénique, mais affectée par

une diminution de l'expression de gènes impliqués dans la différenciation, tels que *MyoD*. D'un point de vue mécanistique, nos résultats indiquent l'existence d'une interaction entre PARP3 et l'histone méthyltransférase EZH2, sous-unité catalytique du complexe PRC2 (*polycomb repressive complex 2*) qui catalyse la marque épigénétique répressive H3K27<sup>me3</sup> sur l'histone H3. PARP3 catalyse l'ADP-ribosylation de EZH2 et exerce un rôle modulateur binaire sur l'enrichissement de la marque H3K27<sup>me3</sup> au contact de gènes clés de la différenciation : alors que PARP3 favorise l'abondance de cette marque répressive de la transcription pour les gènes *Igfbp3* (*Insulin-like growth factor-binding protein 3*) et *Epha7* (*Ephrin type-A receptor 7*), elle en réprime au contraire l'accumulation pour le gène *MyoD* [6].

Ces deux découvertes soulignent l'intérêt d'identifier des molécules thérapeutiques activatrices de PARP3, qui seraient utilisables contre l'ischémie cérébrale, des maladies neurodégénératives, ou des maladies musculaires.

### Perspectives

Les résultats des recherches actuelles mettent en évidence les fonctions multiples de la protéine PARP3 et son rôle ambivalent en partie dépendant du contexte : elle est promotrice de l'agressivité tumorale, tout en jouant un rôle essentiel dans la réparation des cassures de l'ADN et en contribuant à la différenciation cellulaire physiologique dans la myogenèse et la neurogenèse (Figure 2). Toutefois, une cohérence fonctionnelle semble émerger de ses propriétés moléculaires, de son rôle dans la maintenance de l'intégrité du génome, et de son interaction avec des modulateurs ou des composants de la chromatine (G9a, EZH2, H2B) afin de contrôler la plasticité cellulaire (comme en témoigne par exemple son implication dans la transition épithélio-mésenchymateuse de cellules cancéreuses). L'ensemble des résul-

tats révèle une logique structurante : la capacité de PARP3 à intégrer les signaux de l'ADN et de la chromatine pour orienter le destin cellulaire en fonction du contexte physiologique ou pathologique. Une analyse approfondie de ses mécanismes d'action ainsi que de ses partenaires et cibles moléculaires reste à faire. À cela s'ajoute la nécessité d'études translationnelles visant à identifier des molécules inhibitrices ou activatrices présentant un potentiel thérapeutique, notamment contre le cancer, les maladies neurodégénératives, ou les maladies musculaires. ♦

**PARP3: a Swiss army knife orchestrating DNA repair, cancer aggressiveness and cell differentiation**

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

### RÉFÉRENCES

1. Dasovich M, Leung AKL. PARPs and ADP-ribosylation: Deciphering the complexity with molecular tools. *Mol Cell* 2023 ; 83 : 1552-72.
2. Augustin A, Spenlehauer C, Dumond H, et al. PARP-3 localizes preferentially to the daughter centriole and interferes with the G1/S cell cycle progression. *J Cell Sci* 2003 ; 116 : 1551-62.
3. Beck C, Rodriguez-Vargas JM, Boehler C, et al. PARP3, a new therapeutic target to alter Rictor/mTORC2 signaling and tumor progression in BRCA1-associated cancers. *Cell Death Differ* 2019 ; 26 : 1615-30.
4. Karicheva O, Rodriguez-Vargas JM, Wadier N, et al. PARP3 controls TGFβ and ROS driven epithelial-to-mesenchymal transition and stemness by stimulating a TG2-Snail-E-cadherin axis. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 64109-23.
5. Nguekeu-Zebaze L, Hanini N, Noll A, et al. PARP3 supervises G9a-mediated repression of adhesion and hypoxia-responsive genes in glioblastoma cells. *Sci Rep* 2022 ; 12 : 15534.
6. Yildirim Z, Noll A, Martin-Hernandez K, et al. Parp3 assists muscle function and skeletal muscle differentiation by selectively adjusting H3K27me3 enrichment. *iScience* 2025 ; 28 : 112267.
7. Rodriguez-Vargas JM, Martin-Hernandez K, Wang W, et al. Parp3 promotes astrocytic differentiation through a tight regulation of Nox4-induced ROS and mTorc2 activation. *Cell Death Dis* 2020 ; 11 : 954.
8. Grundy GJ, Polo LM, Zeng Z, et al. PARP3 is a sensor of nicked nucleosomes and monoribosylates histone H2B(Glu2). *Nat Commun* 2016 ; 7 : 12404.
9. Boehler C, Gauthier LR, Mortusewicz O, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 3 (PARP3), a newcomer in cellular response to DNA damage and mitotic progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 2783-8.
10. Beck C, Boehler C, Barbat JG, et al. PARP3 affects the relative contribution of homologous recombination and nonhomologous end-joining pathways. *Nucleic Acids Res* 2014 ; 42 : 5616-32.

<sup>4</sup> Noyau cérébral sous cortical majeur de la boucle mésocorticolimbique, impliqué dans les comportements moteurs, cognitifs et émotionnels.

11. Rulten SL, Fisher AEO, Robert I, et al. PARP-3 and APLF function together to accelerate nonhomologous end-joining. *Mol Cell* 2011 ; 41 : 33-45.
12. Robert I, Gaudot L, Rogier M, et al. Parp3 negatively regulates immunoglobulin class switch recombination. *PLoS Genet* 2015 ; 11 : e1005240.
13. Day TA, Layer JV, Cleary JP, et al. PARP3 is a promoter of chromosomal rearrangements and limits G4 DNA. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 15110.
14. Lindgren AE, Karlberg T, Thorsell AG, et al. A PARP inhibitor with selectivity toward ADP-ribosyltransferase ARTD3/PARP3. *ACS Chem Biol* 2013 ; 8 : 1698-703.
15. Rouleau M, Saxena V, Rodrigue A, et al. A key role for poly(ADP-ribose) polymerase 3 in ectodermal specification and neural crest development. *PLoS One* 2011 ; 6 : e15834.
16. Barghouth PG, Karabinis P, Venegas A, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-3 regulates regeneration in planarians. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21 : 875.

