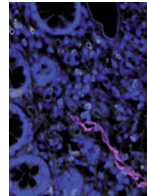


# Pourquoi n'avoir que deux copies du gène P53 ?

Jean-Claude Weill

► Dans cet article, nous développons l'idée que le génome humain n'est pas équipé pour nous protéger après l'âge de la reproduction contre certaines maladies comme le cancer et les maladies neuro-dégénératives. Nous prenons comme exemple le cancer et montrons que l'ajout d'un gène suppresseur de tumeur dans son contexte génomique (en utilisant un chromosome artificiel bactérien, ou BAC, pour la transgénèse) protège les souris contre l'apparition de cancers spontanés et induits. Nous montrons également que chez certaines espèces présentant une résistance à l'apparition de cancers, une amplification de gènes suppresseurs de tumeurs est observée. ◀



Institut Necker-Enfants Malades, Inserm U1151, CNRS UMR 8253, faculté de Médecine-site Broussais, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 14, rue Maria Helena Vieira Da Silva 75993 Paris Cedex 14, France. [jean-claude.weill@inserm.fr](mailto:jean-claude.weill@inserm.fr)

2. Il y aurait un équilibre entre les effets protecteurs contre le cancer que pourraient apporter plus de gènes suppresseurs de tumeurs, comme le gène *TP53*, et les effets négatifs dus à un excès de signalisation qu'ils provoqueraient et qui entraîneraient la mort cellulaire dans de nombreux tissus lors du développement.

C'est en fait la deuxième hypothèse qui a prévalu initialement, de nombreux auteurs ayant montré qu'une surexpression de la protéine p53 exerçait un effet antitumoral, mais induisait également un vieillissement prématuré chez les souris surexprimant p53 [5-7]. Cependant, le rôle de la protéine p53 dans le syndrome de Li-Fraumeni a été confirmé chez l'animal, les souris ayant une seule copie du gène *TP53* présentant une plus grande incidence de cancers comme dans ce syndrome [8].

Je décidais de reposer cette question, un peu naïve, en collaboration avec Manuel Serrano qui travaillait à Madrid (*Spanish national cancer research center Madrid, Espagne*) sur le cancer et la sénescence. Manuel proposa d'ajouter un gène *TP53* dans le génome de souris, mais sous la forme d'un transgène BAC<sup>1</sup> d'environ 100 kilobases (kb), ce qui permettait de le maintenir dans son contexte de régulation génomique habituel, contrairement aux souris transgéniques précédentes

Cette question me vint à l'esprit en découvrant une situation pathologique : le syndrome de Li-Fraumeni. Dans ce syndrome décrit en 1969, des enfants qui naissent avec seulement une copie fonctionnelle du gène *TP53* (*tumor protein 53*) développent un ou plusieurs cancers avant l'âge de 45 ans [1, 2]. Or, dans la population générale, le pic d'apparition des cancers se situe autour de 70 ans [3].

Le gène *TP53* est un gène suppresseur de tumeur. Il est muté sur les 2 allèles dans environ 50 % des cancers [4] (→) ; la quasi-totalité des autres cancers chez l'homme sont associés à une inactivation de l'un des trois autres gènes suppresseurs de tumeurs présents au locus p15<sup>INK4b</sup>-p14<sup>ARF</sup>-p16<sup>INK4a</sup>. Ma question était donc la suivante : pourquoi n'avons-nous pas plus de copies de ces gènes suppresseurs de tumeur, en particulier de *TP53*, repoussant ainsi l'âge d'apparition de cancers à un âge très avancé ?

On peut envisager deux réponses à cette question :

1. L'évolution n'est pas concernée par ce qui nous arrive après l'âge de la reproduction, ce qui expliquerait la plus grande incidence de cancers et de maladies neuro-dégénératives chez les personnes âgées.

(→) Voir la Synthèse de O. Albagli, m/s n° 10, octobre 2015, page 869

Vignette (Photo © Inserm - Jérôme Galon).

<sup>1</sup> Un transgène BAC (*bacterial artificial chromosome*) consiste en l'introduction dans un génome eucaryote d'un large fragment de chromosome de plusieurs dizaines de milliers de paires de base, déjà annoté, et permettant ainsi d'introduire outre le gène d'intérêt lui-même, toutes les séquences régulatrices qui peuvent jouxter celui-ci, parfois localisées à de grandes distances. Le contrôle de l'expression du gène se rapproche donc alors du contrôle exercé sur cette expression dans des conditions physiologiques normales.



dans lesquelles le gène *TP53* était activé de façon constitutive. Cette approche fit toute la différence. En effet, les souris BAC *TP53* montrèrent une résistance aux cancers spontanés et induits, sans aucun signe de vieillissement accéléré ni de destruction cellulaire [9]. Manuel Serrano et ses collègues construisirent ensuite une souris avec un troisième locus p14-p16, également sous forme de transgène BAC. Ils observèrent à nouveau une résistance accrue à l'apparition de tumeurs [10]. Les souris les plus remarquables en termes de phénotype furent alors celles contenant les deux transgènes p53 et p14-p16<sup>2</sup>. En effet, ces souris montrèrent une résistance aux cancers spontanés et induits, sans aucune lésion tissulaire détectable. De plus, ces souris présentaient une longévité légèrement supérieure à celle de souris contrôle (de 17 %), ce phénotype étant probablement causé par une surexpression des protéines anti-oxydantes, les sestrines [11]. Plus récemment, il a été montré que, dans ces souris, la présence de gènes additionnels codant les protéines p53 et ARF conduisait à une protection des cellules souches neuronales, apportant ainsi une explication supplémentaire à leur longévité [12].

L'étape suivante a été de vérifier *in natura*, si une amplification de gènes suppresseurs de tumeurs était associée à des cas spécifiques de résistance au cancer. Nous avons analysé les locus *TP53* et *CDKN2A* (*cyclin dependent kinase inhibitor 2A*) chez 31 personnes âgées de 80 à 90 ans et ne montrant pas de lésion cancéreuse sur le plan clinique. Nous n'avons observé aucune amplification de ces gènes (F. Delbos et J.C. Weill, résultats non publiés). Ce résultat évoquait le fait que l'absence de tumeurs chez ces personnes avait pour origine d'autres mécanismes de résistance qu'il reste à élucider, et que ce phénomène d'amplification de gènes suppresseurs de tumeurs n'a pas été testé et fixé au cours de l'évolution humaine.

D'autres exemples de résistance au cancer ont été néanmoins décrits. Les patients atteints d'un syndrome de Down (ou trisomie 21) présentent très peu de tumeurs solides en comparaison avec les sujets sains du même âge. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'ils portent trois copies du gène codant le facteur de transcription *Ets2* (*v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 2*) qui active le promoteur du gène *INK4a* (l'un des trois gènes du locus P14-P16) [13]. De plus, dans un modèle murin de syndrome de Down, la trisomie réprime les tumeurs intestinales induites par *APC<sup>Min</sup>* (*adenomatous polyposis coli ; Min, multiple intestinal neoplasia*) [14]. Malheureusement, le syndrome de Down confère un risque accru de 20 fois de déclencher une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL-B), la polysomie 21 étant l'aneuploïdie somatique la plus fréquente dans cette leucémie. La triplification de la région 21q22 du chromosome 21 contribue à la transformation des lymphocytes B par l'intermédiaire de la surexpression de *hMGN1* (*high mobility group nucleosome binding domain 1*)<sup>3</sup> et de la perte de triméthylation sur la lysine 27 de l'histone H3 [15].

Dans le monde animal, l'exemple paradigmatique est le rat-taube nu qui vit 30 ans en l'absence de lésion cancéreuse. Une des causes principales de cette résistance à l'apparition de tumeurs semble être l'hypermensibilité à l'inhibition de contact observée sur des fibroblastes en culture [16]. L'inhibition de contact, dans les cellules murines et humaines, est déclenchée par l'induction de p27kip1<sup>4</sup>. À l'inverse, une inhibition précoce de contact chez le rat-taube nu est associée à l'induction de p16<sup>ink4a</sup>. L'analyse du génome du rat-taube a montré qu'il exprimait une nouvelle isoforme de p16<sup>ink4</sup> qui s'ajoutait aux formes classiques p14<sup>ARF</sup>, p15, et p16<sup>ink4a</sup> [17]. Chez cet animal, la résistance aux tumeurs est relayée par des signaux provenant de l'acide hyaluronique extracellulaire, qui induisent l'expression de p16<sup>ink4</sup>. Les auteurs ont proposé que cette nouvelle isoforme de p16<sup>ink4</sup> pourrait être responsable de l'augmentation de l'inhibition de contact observée dans ce modèle et expliquer, en partie, la résistance à l'apparition de tumeurs, ainsi que la longévité exceptionnelle de ce rongeur. Enfin, deux groupes de chercheurs ont proposé très récemment une explication à la résistance au développement de tumeurs des éléphants d'Afrique [18, 19] : les femelles peuvent se reproduire durant toute leur vie (qui atteint 60 à 80 ans) et, en dix ans, ces animaux passent de 100 à 3 000 kg, ce qui demande une prolifération cellulaire très intense qui pourrait nécessiter une protection spécifique contre l'apparition de tumeurs. Les auteurs de ces études ont ainsi montré que les éléphants possèdent, en plus des deux copies habituelles du gène *TP53*, 19 copies additionnelles sur chacun des deux chromosomes. Ces copies supplémentaires sont des rétro-gènes sans intron, mais certains d'entre eux sont transcrits et traduits. Cette expression est associée à une réponse accrue aux lésions de l'ADN. Il reste à démontrer comment ces copies additionnelles exercent cette protection, alors qu'elles codent une isoforme de p53 incapable de former des tétramères et donc de se lier aux gènes cibles dont l'expression est nécessaire à l'induction d'une réponse aux lésions de l'ADN. Une proposition des auteurs est que ces protéines sont capables de stabiliser la forme normale de p53 en formant des dimères qui, ne pouvant former des tétramères, ne pourront pas se lier à la molécule mdm2 (*murine double minute 2*)<sup>5</sup>, une

<sup>2</sup> Le gène *CDKN2A* code plusieurs protéines, issues de divers épissages alternatifs, notamment la protéine p16<sup>ink4a</sup> (*ink4a : inhibiting CDK4*) ou p16, et la protéine ARF (*alternative open reading frame*) ou p14<sup>ARF</sup>. La protéine p15 (appelée également p15<sup>ink4b</sup>) est codée par le gène *CDKN2B*, situé à proximité du gène *CDKN2A*.

<sup>3</sup> Un membre de la famille des protéines chromosomales non-histones qui joue un rôle dans le remodelage de la chromatine.

<sup>4</sup> p27Kip1 (p27) est un inhibiteur du cycle cellulaire. Il peut entraîner un arrêt de la prolifération en phase G1 du cycle cellulaire en réponse à des signaux antimotiviques.

<sup>5</sup> La protéine mdm2 est l'ubiquitine ligase E3 qui, en se fixant sur p53, induit sa dégradation par couplage de l'ubiquitine à p53 suivi d'une protéolyse par le protéasome.

enzyme responsable de la dégradation de p53 et donc inhibitrice de son activité [19].

En conclusion, il semble possible d'augmenter la résistance aux tumeurs solides sans aucun effet délétère évident chez certaines espèces. L'examen d'autres espèces de gros animaux devrait permettre de préciser le statut d'amplification de *TP53* et d'autres gènes supprimeurs de tumeurs. De vivre en bonne santé après l'âge de la reproduction représente donc un énorme défi pour les humains, puisqu'il impose de compenser ce qui n'a pas été sélectionné par des millions d'années d'évolution [20]. ♦

## SUMMARY

### Why have we only two P53 genes?

In this forum, we develop the idea that the human genome may not be equipped to protect us after the age of reproduction against certain diseases such as cancer or neuro-degenerative diseases. We take as example cancer and show that adding one tumor suppressor in the mouse genome in its genomic context (BAC transgene) provides some protection against spontaneous and induced tumors. We also show that in certain species displaying a resistance to cancer, there is an amplification of some tumor suppressor genes. ♦

## REMERCIEMENTS

Je remercie Simon Fillatreau et Sébastien Storck pour la relecture critique de cet article.

## LIENS D'INTÉRÊT

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

## RÉFÉRENCES

1. Fraumeni JF Jr, Vogel CL, DeVita VT. Familial chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1969 ; 71 : 279-84.
2. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990 ; 250 : 1233-8.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015 ; 136 : E359-86.

4. Albagli O. Protéger et sévir : p53, métabolisme et suppression tumorale. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 869-80.
5. Campisi J. Cancer and ageing: rival demons? *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 339-49.
6. Maier B, Gluba W, Bernier B, et al. Modulation of mammalian life span by the short isoform of p53. *Genes Dev* 2004 ; 18 : 306-19.
7. Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 2002 ; 415 : 45-53.
8. Donehower LA. The p53-deficient mouse: a model for basic and applied cancer studies. *Semin Cancer Biol* 1996 ; 7 : 269-78.
9. Garcia-Cao I, Garcia-Cao M, Martin-Caballero J, et al. Super p53 mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally. *EMBO J* 2002 ; 21 : 6225-35.
10. Matheu A, Pantoja C, Efeyan A, et al. Increased gene dosage of Ink4a/Arf results in cancer resistance and normal aging. *Genes Dev* 2004 ; 18 : 2736-46.
11. Matheu A, Maraver A, Klatt P, et al. Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway. *Nature* 2007 ; 448 : 375-9.
12. Carrasco-Garcia E, Arribasabalaga O, Serrano M, et al. Increased gene dosage of Ink4/Arf and p53 delays age-associated central nervous system functional decline. *Aging Cell* 2015 ; 14 : 710-4.
13. Threadgill DW. Down's syndrome: paradox of a tumour repressor. *Nature* 2008 ; 451 : 21-2.
14. Sussan TE, Yang A, Li F, et al. Trisomy represses Apc(Min)-mediated tumours in mouse models of Down's syndrome. *Nature* 2008 ; 451 : 73-5.
15. Lane AA, Chapuy B, Lin CY, et al. Triplication of a 21q22 region contributes to B cell transformation through HMGN1 overexpression and loss of histone H3 Lys27 trimethylation. *Nat Genet* 2014 ; 46 : 618-23.
16. Seluanov A, Hine C, Azpurua J, et al. Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 19352-7.
17. Tian X, Azpurua J, Ke Z, et al. INK4 locus of the tumor-resistant rodent, the naked mole rat, expresses a functional p15/p16 hybrid isoform. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : 1053-8.
18. Abegglen LM, Caulin AF, Chan A, et al. Potential mechanisms for cancer resistance in elephants and comparative cellular response to DNA damage in humans. *JAMA* 2015 ; 314 : 1850-60.
19. Sulak M, Fong L, Mika K, et al. TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *Elife* 2016 ; 5.
20. Weill JC, Radman M. How good is our genome? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004 ; 359 : 95-8.

**TIRÉS À PART**  
J.C. Weill

## Bon de commande

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex  
Tél. : 01 49 85 60 69 - 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 **Cancers de l'hypopharynx - Carcinomes épidermoïdes de la pyramide nasale** :  
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 : | | | | |

