

Mutation de la p53 dans les cancers humains : **existe-t-elle pour faire sauter l'obstacle** **de la sénescence cellulaire ?**

L'activation constitutive de signaux mitogènes (due à des mutations d'oncogènes) permet à une cellule tumorale d'échapper, dans un premier temps, aux contrôles extracellulaires et de se multiplier d'une façon plus ou moins autonome. En l'absence d'autres anomalies, cependant, elle se heurtera inévitablement à une deuxième barrière – la « sénescence » cellulaire – qui arrêtera la prolifération après un nombre de divisions prédéterminé selon le tissu d'origine.

Plusieurs études ont suggéré que le mécanisme de ce « compteur » de divisions serait lié au raccourcissement progressif des télomères chromosomiques, qui se produit à chaque cycle de réplication : du fait de l'absence, dans les cellules adultes somatiques, de l'enzyme télomérase, celles-ci ne peuvent pas répliquer l'extrémité 5' d'un brin de l'ADN (*m/s n° 7, vol. 8, p. 738, [1]*). On suppose que les télomères raccourcis, une fois arrivés à une longueur critique, déclenchent un signal qui arrête la progression du cycle cellulaire dans la phase G1.

Bien que la nature biochimique de ce signal reste incertaine, quelques rapports ont impliqué la protéine codée par le gène suppresseur de tumeur p53. En effet, la sénescence semble être contournée dans trois circonstances où il y a perte de fonction de la protéine p53 : (1) dans les fibroblastes de souris transgéniques avec invalidation du gène p53 (*m/s n° 5, vol. 8, p. 492, [2]*) ; (2) dans les fibroblastes des malades atteints du syndrome de Li-Fraumeni (qui contiennent un gène p53 mutant constitutionnel) (*m/s n°7, vol. 8, p. 733, [3]*) ; (3) dans des fibro-

blastes et cellules mammaires exprimant les oncogènes des virus SV40 et HPV [4]. Dans chacun de ces cas, cependant, on ne peut pas exclure l'éventualité d'autres anomalies concomitantes. En effet, les produits viraux ont d'autres cibles (comme p105^{Rb}) et, dans les cas d'anomalie constitutive de p53, des anomalies coopératives peuvent être survenues pendant la période de prolifération qui précède l'analyse des fibroblastes.

Les données récentes d'un groupe anglais [5] apportent un argument de poids en faveur de l'hypothèse que la perte de fonction de la p53, même à l'état isolé, suffit pour surmonter la sénescence, conclusion qui pourrait être importante pour notre conception du rôle de ce gène dans les cancers humains. Ces auteurs ont fait s'exprimer, dans des fibroblastes diploïdes humains, un gène p53 muté qui inhibe la protéine endogène d'une façon dominante négative. A la différence des études précédentes, cependant, ces expériences ont été faites non sur des cellules « jeunes » mais sur des cultures qu'on avait laissé pousser presque à la sénescence. Ces cellules avaient donc une durée de vie beaucoup plus courte et moins variable que les cellules « jeunes ». Toute influence de la p53 mutée était donc rendue statistiquement plus évidente car apparue dans un très bref délai, réduisant ainsi au minimum la possibilité d'événements spontanés supplémentaires.

Cette approche a été rendue possible par l'utilisation d'un vecteur rétroviral amphotropique [6] qui a permis le transfert du gène p53 muté dans des cellules quasi sénesc-

centes, résistantes aux méthodes de transfection conventionnelles. Les résultats démontrent, d'une façon convaincante, que l'expression de la protéine p53 mutante confère au fibroblaste humain normal un prolongement de la durée de vie proliférative de l'ordre de 12 à 27 divisions cellulaires (17 en moyenne), faisant conclure à un rôle essentiel dans la sénescence pour la p53 normale.

Dans une série de travaux indépendante, plusieurs groupes américains ont récemment identifié une protéine, WAF-1 (ou encore CIP-1), dont l'expression est fortement stimulée par la p53 normale, et qui est aussi surexprimée dans des cellules sénescences. Par ailleurs, WAF-1 est un inhibiteur direct d'un élément clé de la progression du cycle cellulaire au cours de la phase G1, la protéine kinase *cdk2* (*m/s n° 6-7, vol. 10, p. 744, [7, 8]*).

Tout conduit donc à l'hypothèse séduisante que le signal engendré par les télomères raccourcis passe par les protéines p53 puis WAF-1 pour freiner la prolifération. Si cette idée est correcte, elle nous conduit à une nouvelle conception du rôle de la protéine p53 dans les cancers humains.

p53 est le gène le plus fréquemment modifié dans la plupart des tumeurs humaines, les mutations survenant surtout dans des stades assez avancés [9]. Jusqu'à présent, l'explication proposée pour cette observation ne reposait que sur l'unique fonction biologique bien établie pour la protéine normale : son rôle dans l'inhibition de la prolifération qui est provoquée par des lésions d'ADN (induite par exemple par les rayons UV ou des radicaux libres d'origine

endogène) (*m/s n° 1, vol. 9, p. 100*). On suppose que l'absence d'une protéine p53 normale permet à une cellule tumorale de répliquer son ADN, même en présence de brins endommagés, favorisant ainsi le développement d'anomalies structurales permanentes. Cette notion d'un « gardien du génome » [10] explique bien l'instabilité génomique qui suit une mutation de la p53. Mais cela n'explique pas pourquoi la perte de fonction de la p53 ne devient significative que dans les stades tardifs d'un cancer, alors qu'il n'y a aucune raison évidente pour s'attendre à une augmentation du taux d'endommagement de l'ADN (ni par des agents extérieurs, ni par des facteurs intracellulaires). Les résultats décrits ci-dessus fournissent une solution nouvelle à ce problème en suggérant que l'altération génomique cruciale qui survient dans les tumeurs avancées, et qui rend nécessaire la mutation de la p53, ne serait autre que le raccourcissement critique des télomères (n'ayant rien à voir avec les lésions d'ADN

« conventionnelles »). Autrement dit, la pression sélective qui rend compte de la fréquence aussi élevée de ces mutations est la nécessité d'échapper à la sénescence cellulaire. L'instabilité génomique n'en est que la conséquence secondaire. Une prédiction de cette hypothèse serait que les tumeurs qui dérivent de cellules primitives embryonnaires, qui ont une télomérase physiologiquement active (et/ou des télomères particulièrement longs), n'auraient pas besoin d'une mutation de p53 pour proliférer. Il est donc fascinant de constater que dans les tumeurs de cellules germinales (tératomes) et les cancers embryonnaires (neuroblastomes, médulloblastomes, néphroblastomes...) la fréquence de mutation de p53 est étonnamment faible [11].

D.W.-T.

1. Denis H, Lacroix JC. L'origine de la lignée germinale et de la mortalité cellulaire. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 695-702.
2. Harvey M, Sands AT, Weiss RS, Hegi ME, Wiseman RW, Pantazis P, Giovannella BC, Tainsky

MA, Bradley A, Donehower LA. *In vitro* growth characteristics of embryo fibroblasts isolated from p53-deficient mice. *Oncogene* 1993 ; 8 : 2457-67.

3. Bischoff FZ, Yim SO, Pathak S, Grant G, Siciliano MJ, Giovannella BC, Strong LC, Tainsky MA. Spontaneous abnormalities in normal fibroblasts from patients with Li-Fraumeni cancer syndrome : aneuploidy and immortalisation. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 7979-84.

4. Shay JW, Wright WE, Werbin H. Towards a molecular understanding of human breast cancer : a hypothesis. *Breast Cancer Res Treat* 1993 ; 25 : 83-94.

5. Bond JA, Wyllie FS, Wynford-Thomas D. Escape from senescence in human diploid fibroblasts induced directly by mutant p53. *Oncogene* 1994 ; 9 : 1885-9.

6. Wyllie FS, Lemoine NR, Barton CM, Dawson T, Bond J, Wynford-Thomas D. Direct growth stimulation of normal human epithelial cells by mutant p53. *Mol Carcinogenesis* 1993 ; 7 : 83-8.

7. El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Trent JM, Lin D, Mercer WE, Kinzler KW, Vogelstein B. WAF-1, a potential mediator of p53 tumour suppression. *Cell* 1993 ; 75 : 817-25.

8. Kahn A. Cycle cellulaire, cancer, sénescence et p53. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 206-7.

9. Donehower LA, Bradley A. The tumour suppressor p53. *Biochim Biophys Acta* 1993 ; 1155 : 181-205.

10. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992 ; 358 : 151-6.

11. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993 ; 74 : 957-67.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, hypertrophie cardiaque et cardiopathie ischémique (suite). Deux nouvelles études impliquent le polymorphisme d'insertion (I) et de délétion (D) comme marqueur de risque cardiaque (*m/s n° 3, vol. 10, p. 361*). Ruiz *et al.* (CEPH, hôpital Saint-Louis et Inserm U. 358 et SC7, Paris) ont exploré des diabétiques non insulino dépendants, 132 ayant une maladie coronaire (infarctus transmural ou sténose coronaire) et 184 sans angor, à ECG normal. L'allèle D est un facteur indépendant de risque coronaire dans cette population (risque relatif 1,57). Il est associé à une maladie coronaire à début précoce indépendamment du niveau de la pression artérielle et des anomalies lipidiques. Le risque relatif est plus élevé chez les diabétiques homozygotes DD que chez les diabétiques hétérozygotes DI, suggérant un effet codominant. Le géno-

type DD est un facteur de risque coronaire encore plus prédictif chez les hommes diabétiques de moins de 65 ans. Dans la population étudiée, 24 % du risque coronaire peuvent être attribués à ce génotype [1]. Dans une autre population, la même association a été trouvée avec l'hypertrophie ventriculaire gauche, appréciée par l'ECG. Schunkert *et al.*, dans une étude coopérative entre des groupes allemands et américains, ont exploré 141 femmes et 149 hommes ayant une hypertrophie ventriculaire gauche. Ce groupe de sujets a un excès de génotype DD par rapport à une population normale. L'association de ce génotype à l'hypertrophie ventriculaire gauche est plus forte chez les hommes et, fait remarquable, chez les normotendus. Cela nous rappelle qu'à côté de facteurs comme l'hypertension artérielle ou l'obésité, des facteurs génétiques contribuent au développement de l'hypertro-

phie ventriculaire gauche [2]. L'ensemble des données obtenues dans des populations différentes suggère que le génotype DD représente un marqueur de risque cardiaque. Mais comme le souligne Lindpaintner dans son éditorial [3], ces résultats doivent être considérés avec une certaine réserve : les méthodes et analyses statistiques utilisées jusqu'à présent ne permettent pas la démonstration définitive de la signification biologique du marqueur insertion-délétion ; des études prospectives plus larges sont nécessaires, incluant notamment des critères échographiques plus fiables d'hypertrophie ventriculaire gauche.

[1. Ruiz J, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 3662-5.]

[2. Schunkert H, *et al.* *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1634-8.]

[3. Lindpaintner K. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1678-9.]