



médecine/sciences 1994 ; 10 : 951-2

LA RÉPARATION DE L'ADN AU CENTRE DE LA BIOLOGIE DE LA CELLULE

Alain Sarasin

La réparation de l'ADN connue depuis plusieurs décennies par l'existence de bactéries sensibles aux rayonnements ultraviolets n'a été découverte dans les cellules humaines qu'en 1968, lorsque Cleaver montra que des fibroblastes de peau isolés de malades hypersensibles au soleil étaient déficients dans la réparation par excision de nucléotides. Ces malades, atteints de xeroderma pigmentosum, développent dans la grande majorité des cas des tumeurs de la peau dans les zones exposées au soleil [1].

Il a fallu attendre plus de vingt ans pour que les gènes humains de la réparation de l'ADN soient clonés et leurs produits partiellement caractérisés [2]. Le mécanisme d'action de ces enzymes est conceptuellement proche de celui découvert chez *E. coli*, mais plus compliqué du fait de l'existence de deux à trois fois plus de protéines. En revanche, il existe une conservation importante de structure et de fonction entre les gènes et les protéines de réparation chez la levure et l'homme, à tel point que des gènes humains peuvent compléter certains mutants de levure.

L'une des découvertes récentes les plus étonnantes concernant ces gènes est leur implication à la fois dans l'initiation de la réparation de l'ADN au niveau de la lésion et dans le démarrage de la transcription par l'ARN polymérase II. Au moins deux ADN hélicases, codées par le gène

ERCC2 (gène muté dans le groupe D des malades atteints de xeroderma pigmentosum), et le gène *ERCC3* (muté dans le groupe B), sont impliquées dans les complexes de transcription et de réparation [3, 4]. Des expériences élégantes, en cours de publication, montrent que la microinjection des complexes de transcription, purifiés par l'équipe de J.M. Egly [3], dans certaines cellules de malades hypersensibles aux agents génotoxiques, permet de compléter le déficit de la réparation de l'ADN. Ces expériences montrent qu'au moins quatre enzymes de réparation apparaissent associées à des complexes actifs de transcription. De tels résultats pourraient permettre de définir une nouvelle classe de maladies liées à des anomalies des composants de la machinerie transcriptionnelle. Ainsi pourrait s'expliquer la réparation préférentielle des lésions de l'ADN intéressant le brin transcrit des gènes actifs, phénomène découvert initialement dans des cellules humaines. Notons que la réparation préférentielle du brin transcrit est évidemment avantageuse puisqu'elle permet à la cellule de survivre malgré la présence, sur la majorité de son génome, de lésions qui bloquent à la fois transcription et réplication. On imagine maintenant que l'absence de réparation efficace peut mener à l'induction d'un processus d'apoptose, via l'expression ou la stabilisation de la protéine p53, qui conduit à la mort de la cellule dont l'ADN est trop

ADRESSE

A. Sarasin : directeur de recherche au Cnrs, directeur de l'UPR 42. Laboratoire de génétique moléculaire, Cnrs UPR 42, Institut de recherches sur le cancer, BP n° 8, 94800 Villejuif, France.

endommagé. Le gène suppresseur de tumeur *p53* pourrait ainsi jouer un rôle de « gardien du génome » inhibant la réplication de l'ADN tant que celui-ci n'est pas réparé et évitant ainsi l'accumulation de mutations [5]. Bien que la réalité soit probablement plus compliquée, l'existence de points de contrôle du cycle cellulaire en G1/S ou G2/M, où est testée l'intégrité du matériel génétique à diviser ou à répliquer, relie efficacité de réparation, cycle cellulaire, gènes suppresseurs de tumeurs et apoptose (*m/s n° 2, vol. 10, p. 206*). L'analyse de maladies humaines associées à des déficiences partielles de l'un de ces processus permettra de mieux comprendre ces interactions.

À côté de l'excision de nucléotides, il existe de nombreux autres systèmes de réparation de l'ADN plus ou moins spécifiques d'un type de lésions. La réparation des mésappariements décrite dès 1980 chez *E. coli* est une fonction essentielle qui permet de détecter et de réparer les erreurs effectuées par les ADN polymérases au cours de la réplication [6]. Les bactéries déficientes dans ce système de surveillance, bactéries *mut*, ont une fréquence de mutations spontanées augmentée de cent à mille fois par rapport aux bactéries sauvages. La majorité de ces mutations correspondent à des substitutions d'une paire de bases, erreur effectuée par l'ADN polymérase, mais aussi à de petites insertions ou délétions de dinucléotides dans des séquences répétées. Les bactéries *mut* présentent donc un phénotype mutateur [6]. C'est exactement le phénotype que de nombreux chercheurs en cancérologie ont supposé pour expliquer la facilité avec laquelle une cellule tumorale peut modifier son propre génome au cours de la progression tumorale. Ainsi, une des hypothèses les plus plausibles est qu'une cellule normale pourrait acquérir une mutation « banale » dans un gène codant pour une protéine de réparation et devenir de ce fait incapable de maintenir son intégrité génétique. La cellule ainsi modifiée acquiert un phénotype hypermutable lui permettant alors de remanier de façon importante et

rapide la structure de son génome : une cellule tumorale est éventuellement en gestation. C'est exactement ce qui vient d'être récemment démontré puisque des mutations dans les gènes *hMSH2* et *hMLH1* [7], gènes humains homologues des gènes de levure de la réparation des mésappariements, ont été trouvées dans les cellules tumorales chez des malades atteints de cancer du côlon à transmission héréditaire (HNPCC) (*m/s n° 2, vol. 10, p. 228*). On peut imaginer que, dans cette maladie, l'existence d'une mutation germinale hétérozygote sur un gène de réparation rend les cellules non tumorales génétiquement très instables. De plus, l'action de cancérogènes endogènes ou exogènes spécifiques du tractus intestinal peut se surimposer à cette instabilité constitutive afin de conduire rapidement à la cancérisation spécifique des cellules du côlon.

L'existence de nombreux processus de réparation de l'ADN, au sens large du terme, incluant la recombinaison, permet de penser que d'autres maladies humaines ou d'autres classes de tumeurs pourraient être associées à des mutations spécifiques de gènes de réparation ou d'autres protéines pouvant moduler l'activité de réparation. La dissection de ces complexes de réparation et la compréhension de leur fonctionnement et de leur interaction avec d'autres enzymes permettront de mieux comprendre les processus fondamentaux de la vie de la cellule, plaques tournantes entre la réplication, la transcription et le maintien de l'intégrité des gènes ■

RÉFÉRENCES

1. Hanawalt PC, Sarasin A. Cancer-prone hereditary diseases with DNA processing abnormalities. *Trends Genet* 1986 ; 2 : 124-9.
2. Sarasin A. Les gènes humains de la réparation de l'ADN. *Médecine/sciences* 1994 ; 10 : 43-54.
3. Schaeffer L, Roy R, Humbert S, Moncollin V, Vermeulen W, Hoeijmakers JHJ, Chambon P, Egly JM. DNA repair helicase : a component of BTF2 (TFIIH) basic transcription factor. *Science* 1993 ; 260 : 58-63.
4. Schaeffer L, Moncollin V, Roy R, Staub A, Mezzina M, Sarasin A, Weeda G, Hoeijmakers JHJ, Egly JM. The ERCC2/DNA repair protein is associated with the class II BTF2/TFIIH transcription factor. *EMBO J* 1994 ; 13 : 2388-92.
5. Lane DP. *p53*, guardian of the genome. *Nature* 1992 ; 358 : 15-6.
6. Radman M, Wagner R. Effects of DNA methylation on mismatch repair, mutagenesis, and recombination in *E. coli*. *Curr Top Microbiol Immunol* 1984 ; 108 : 23-8.
7. Bronner EC. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologous *hMLH1* is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994 ; 368 : 258-61.

TIRÉS À PART

A. Sarasin.