médecine/sciences 1996 ; 12 : 1116-7

La p53, gardienne des familles

Le rôle de la protéine p53 dans le contrôle du cycle cellulaire, la prévention des aneuploïdies, l'amplification de gènes et des centrosomes, la réplication et la réparation de l'ADN est tel que le titre de « gardien du génome » lui a été conféré *(m/s n° 3, vol. 11, p. 491)*. Non seulement elle agit comme facteur de transcription *(m/s n° 8, vol. 6, p. 821)*, mais elle bloque la division cellulaire en présence de certains agents capables de léser l'ADN. Lorsque celui-ci est endommagé, l'activation de la p53 aboutit à une destruction cellulaire par apoptose *(m/s n° 2, vol. 10, p. 206, n° 3, vol. 11, p. 491)*. Tout comme Janus, elle a donc deux faces, elle protège ou détruit, selon les circonstances [1], à l'échelon de la cellule ou des tissus. Mais qu'en est-il à l'échelon des individus ou des générations ? Il semble qu'il en aille de même et qu'elle soit aussi la « gardienne des familles ». Elle effectuerait en effet un véritable contrôle des naissances en éliminant les enfants malformés. C'est du moins ce que démontre une récente étude japonaise sur souris gestantes irradiées [2]. Une irradiation de 2 Gy* fut effectuée à 3,5 jours de gestation (stade préimplantatoire) et à 9,5 jours (période cruciale de l'embryogenèse). Pour éviter d'éventuelles erreurs liées à l'environnement maternel, l'expérience fut réalisée par implantation de deux groupes d'embryons chez des souris identiques, normales pour la p53 : $p53^{+/+}$. Le premier groupe comportait des embryons $p53^{+/+}$, le second groupe des embryons $p53^{-/-}$, obtenus par invalidation du gène *p53* dans des lignées cellulaires embryonnaires [3]. Après irradiation, 60 % des embryons $p53^{+/+}$ étaient morts *in utero*, 20 % étaient normaux et 20 % malformés. En revanche, dans le groupe des embryons $p53^{-/-}$, on comptait 70 % de fœtus malformés et seulement 10 % de létalité fœtale *in utero*. La p53 induirait donc l'apoptose des cellules lésées. Celles-ci pourraient être remplacées par des cellules normales quand l'irradiation est modérée (0,5 Gy). Quand l'irradiation est importante (2 Gy), les cellules endommagées deviennent trop nombreuses et l'apoptose conduit à la destruction du fœtus *(figure 1)*.

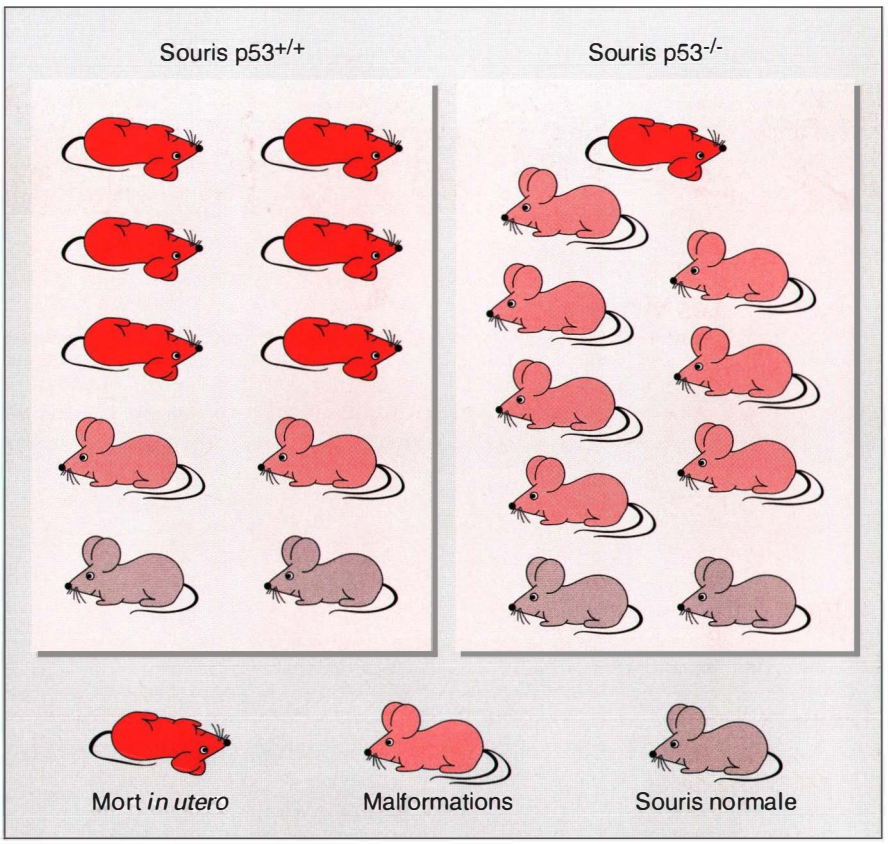

Figure 1. ***Rôle de la p53 dans la survie et le développement de fœtus irradiés.*** *Les fœtus normaux $p53^{+/+}$ irradiés* in utero *meurent pour la plupart et on compte peu de survivants malformés. En revanche, les fœtus $p53^{-/-}$ survivent et on compte un grand nombre de souris malformées. Un contrôle par la p53 des cellules lésées pourrait induire des avortements, limitant le nombre des naissances de sujets malformés. (D'après [5].)*

* Gy : gray.

Le mécanisme d'action de la p53 dans ce cas est inconnu mais on sait que l'expression de p53 active le gène *bax,* inducteur d'apoptose et des inhibiteurs du cycle cellulaire tel p21 WAF1/CIP1 *(m/s n° 6-7, vol. 10, p. 744)* [3, 4]. En outre, on dispose de plusieurs indices laissant supposer que la surveillance ne s'exerce pas seulement à l'échelle de l'ADN mais aussi à l'échelle chromosomique : (1) dans les cellules reproductrices, la disparition des trois quarts des spermatocytes au stade spermatogonie se fait probablement à l'encontre des cellules aneuploïdes [5] ; (2) les nouveau-nés porteurs d'anomalies chromosomiques (même en mosaïque) ont généralement un poids de naissance inférieur à la normale, ceci pouvant être la conséquence de la suppression d'une certaine quantité de cellules anormales au cours du développement embryonnaire ; (3) enfin, s'il est facile de comprendre l'intérêt des échanges de chromatides sœurs dans les cellules reproductrices, on s'interroge toujours pour comprendre l'utilité de ce même phénomène dans les cellules somatiques où il se produit aussi. L'hypothèse d'un système cellulaire vérifiant l'appariement normal des chromosomes homologues et provoquant l'apoptose des cellules aneuploïdes n'est pas déraisonnable.

Quoi qu'il en soit, cette étude ajoute encore aux fonctions déjà si nombreuses de la p53 et, s'il est ultérieurement prouvé qu'elle est transposable à l'homme, elle pourrait éclairer considérablement les mécanismes d'avortements spontanés et de malformations congénitales [6].

S.G.

1. Ozturk M, Soussi T. La p53 dans tous ses états : compte rendu du 8e symposium p53. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 1021-3.
2. Norimura T, Nomoto S, Katsuki M, Gondo Y, Kondo S. *p53*-dependent apoptosis suppresses radiation-induced teratogenesis. *Nature Med* 1996 ; 2 : 577-80.
3. Miyashita T, Reed JC. Tumor suppressor p53 is a direct transcription activator of the human *BAX* gene. *Cell* 1995 ; 80 : 293-9.
4. Martinou J. La mort cellulaire programmée dans le système nerveux. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 367-73.
5. Brash DE. Cellular proofreading. *Nature Med* 1996 ; 2 : 525-6.
6. Boué A, Boué J, Gropp A. Cytogenetics of pregnancy wastage. *Adv Hum Genet* 1985 ; 14 : 1-57.