

LA PROTEINE P53, PROTECTRICE DE L'INTEGRITE DU GENOME : ROLE DANS LA GENESE DES CANCERS

A. Bellahcene(1), M. P. Merville(2), J. Gielen(3), R. Lambotte(4), L. Simar(5)
V. Castronovo(6)

RESUME

L'homéostasie des tissus de l'organisme est le résultat d'un équilibre dynamique stable entre des facteurs de régulation positifs et négatifs. Ceux-ci contrôlent la prolifération des cellules et déterminent leur appartenance tissulaire. Des données récentes indiquent que l'apparition des cancers résulte du déséquilibre de cet état dynamique soit par l'activation de facteurs positifs désignés sous le terme d'oncogènes, soit par l'inactivation de facteurs négatifs qui sont regroupés dans la famille des gènes suppresseurs de tumeurs. Le gène codant pour la protéine p53 est un membre particulièrement important de cette dernière famille. En effet, son inactivation, par mutation et/ou délétion, est l'une des altérations génétiques la plus fréquemment détectée dans les cancers. La fonction principale attribuée à la protéine p53 consiste à préserver le génome des altérations susceptibles d'entraîner, entre autres, la cellule dans un processus de transformation maligne. C'est en permettant la réparation des altérations du DNA survenues lors de sa répllication avant la mitose ou provoquées par des agents extérieurs, que la protéine p53 semble exercer ses fonctions. Des altérations du gène p53 entraînant des perturbations de la fonction de la protéine p53 ont été identifiées au niveau de la plupart des lésions tumorales malignes. A ce titre, cette protéine semble jouer un rôle déterminant au niveau de la genèse des cancers. Aussi le gène p53 fait-il l'objet de recherches intensives qui devraient déboucher sur la mise au point de nouveaux moyens de détection et d'évaluation pronostique des cancers. D'autre part, des expériences visant à restaurer la fonction de la protéine p53 au niveau des cellules cancéreuses ouvrent de nouvelles et séduisantes perspectives thérapeutiques.

(1) Doctorante, Université de Liège, Laboratoire de Recherche sur les Métastases.

(2) Chercheur qualifié FNRS, (3) Professeur, Université de Liège, Service de Chimie médicale.

(4) Professeur, Université de Liège, Service de Gynécologie-Obstétrique.

(5) Professeur, Université de Liège, Département d'Histologie humaine.

(6) Chercheur qualifié FNRS, Université de Liège, Département d'Histologie humaine et de Gynécologie-Obstétrique.

CONTROLE DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE

L'organisme adulte est constitué d'un ensemble de tissus dont le nombre de cellules reste assez stable. Chez l'individu normal, toute cellule morte est remplacée par une nouvelle cellule issue de la division des cellules dites de remplacement. L'homéostasie de la prolifération cellulaire résulte d'un équilibre délicat entre des facteurs de contrôle positifs et négatifs. Des altérations physiologiques ou pathologiques de l'équilibre dynamique entre l'activité de ces facteurs conduisent à des modifications du nombre de cellules : soit une diminution comme par exemple dans l'atrophie, soit une augmentation comme dans l'hy-pertrophie ou les tumeurs.

Les proto-oncogènes sont des gènes impliqués dans le processus de la division cellulaire. Ils codent pour des molécules telles que des facteurs de croissance et leurs récepteurs, des seconds messagers ou des activateurs de la transcription (5). Ces protéines sont les facteurs positifs qui sont activés lorsqu'une prolifération cellulaire est nécessaire pour maintenir l'homéostasie du nombre de cellules, homéostasie qui est perturbée au niveau des cellules cancéreuses. De nombreux travaux ont montré que les proto-oncogènes peuvent être modifiés dans leur structure ou dans leur expression. Ces proto-oncogènes altérés, appelés oncogènes, sont responsables du déséquilibre de la balance homéostatique de la prolifération qui conduit à l'apparition de tumeurs. La liste des oncogènes identifiés et impliqués dans le développement des cancers ne cesse de s'allonger, illustrant la complexité des mécanismes qui contrôlent la prolifération cellulaire (tableau I).

L'inactivation de gènes qui participent à la régulation négative de la multiplication cellulaire joue également un rôle fondamental dans l'homéostasie de la prolifération des tissus normaux. Ces gènes dont la perte d'activité ou la suppression d'expression entraînent l'apparition de tumeurs sont appelés gènes suppresseurs de tumeur (tableau II).

Qu'elle résulte de l'activation d'un oncogène ou de l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, la prolifération non contrôlée des cellules n'est cependant pas pathognomonique des tumeurs malignes. Elle se retrouve également dans toute une série de lésions bénignes comme dans le fibroadénome utérin ou les polypes rectaux. Pour que le phénotype cancéreux s'exprime, il faudra que des altérations

Tableau I.
*Quelques exemples
d'oncogènes impliqués
dans les cancers
humains
(5).*

Oncogène	Tumeurs
ABL	Leucémie myéloïde chronique
ERBB-2 (NEU)	Adénocarcinome du sein, ovaire et estomac
MYC	Lymphome de Burkitt Carcinome du poumon, sein et col utérin
L-MYC	Carcinome du poumon
N-MYC	Neuroblastome Carcinome pulmonaire à petites cellules
H-RAS	Carcinome du côlon, poumon et pancréas Mélanome
K-RAS	Leucémies lymphoïde et myéloïde aiguës Carcinome de la thyroïde Mélanome
N-RAS	Carcinome du tractus uro-génital Mélanome
RET	Carcinome de la thyroïde
K-SAM	Carcinome de l'estomac

Tableau II.
*Quelques exemples
de gènes suppresseurs
de tumeurs impliqués dans l'apparition
de cancers chez l'homme (5).*

Gène	Type de cancer
RB1	Rétinoblastome Ostéosarcome Carcinome du sein, poumon et de la vessie
WT1	Tumeur de Wilms
DCC	Cancer colo-rectal
APC	Adénocarcinome colique
NF1	Neurofibromatose type 1

génétiques supplémentaires confèrent à la cellule cancéreuse des propriétés invasives et métastatiques.

LE GÈNE P53 ET LES GENES SUPPRESSEURS DE TUMEURS

C'est en 1979 que la protéine p53 fut découverte fortuitement par un groupe de chercheurs qui étudiaient les mécanismes de la transformation cellulaire induite par le virus SV40. Par transformation, on entend l'état d'une cellule dont les mécanismes de contrôle de la prolifération sont rendus en partie ou en totalité déficients. Le virus SV40 est un virus à ADN responsable de l'apparition de tumeurs chez les rongeurs. C'est l'antigène T produit par le virus SV40 qui est responsable de ses propriétés transformantes (49). Cet antigène viral est capable de se fixer à une protéine cytoplasmique de la cellule hôte ayant un poids moléculaire de 53 kilodaltons (30, 33). Cette protéine fut appelée p53. Afin de pouvoir en étudier les fonctions, des anticorps anti-p53 spécifiques ont été développés. Ils ont permis de constater que l'expression de la protéine p53 était 5 à 100 fois supérieure dans les cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales correspondantes (10). Ces observations ont conduit à considérer le gène p53 comme un nouvel oncogène. Des études destinées à caractériser la protéine p53 au niveau de cellules cancéreuses ont montré qu'elle présentait des altérations par rapport à la protéine p53 exprimée au niveau de cellules

normales (20). De manière inattendue, vu les propriétés oncogéniques initialement attribuées à la protéine (12), il fut observé que la réintroduction de p53 normale au niveau de cellules cancéreuses supprimait le phénotype transformé (1). La détection d'un taux intracellulaire élevé de protéine p53 au niveau de lésions cancéreuses humaines est associée à la présence d'altérations au niveau du gène codant pour cette protéine (3) qui, en perdant sa fonction normale, est responsable, du moins en partie, de l'apparition de cancer. Les propriétés transformantes du virus SV40 pourraient donc être attribuées à l'inactivation de la protéine p53 par l'antigène viral T (50). Le gène p53 venait ainsi s'ajouter à la famille des gènes suppresseurs de tumeurs dont le premier membre identifié avait été le gène responsable du rétinoblastome : le gène Rb (tableau II).

Le rétinoblastome est un cancer des cellules de la rétine qui apparaît chez l'enfant entre la naissance et l'âge de 4 ans. Environ la moitié des cas de rétinoblastomes revêtent un caractère sporadique. Chez ces enfants, un seul œil est habituellement touché par une tumeur unique. L'autre moitié des patients présentent des rétinoblastomes congénitaux transmis selon un mode héréditaire de type autosomique dominant. Habituellement, les deux yeux sont touchés, souvent par plusieurs tumeurs.

En 1971, Knudson qui étudiait les statistiques d'apparition des rétinoblastomes, émit l'hypothèse que l'inactivation d'un gène désigné Rb était nécessaire pour qu'il y ait apparition du rétinoblastome (28). Dans le rétinoblastome congénital, l'un des deux gènes Rb serait déjà muté à la naissance (hérité de l'un des gamètes parentaux); au cours du développement une deuxième mutation affecterait le gène intact provoquant ainsi l'apparition précoce de tumeurs touchant souvent les deux yeux. Dans le rétinoblastome sporadique, les deux allèles sont normaux à la naissance; il faudra deux mutations successives, inactivant les deux copies du gène dans une même cellule de la rétine, pour produire une inactivation de la fonction du gène Rb conduisant au développement de la tumeur. Dans ce cas, la probabilité que des mutations sporadiques touchent simultanément les deux gènes de deux cellules différentes de la rétine est quasi nulle; c'est pourquoi le rétinoblastome sporadique touche généralement un seul œil (fig. 1).

La fonction de régulation négative de la prolifération exercée par le gène Rb a été démontrée par des expériences de transfection. En effet, la réintroduction du gène Rb normal dans des cellules de rétinoblastome supprime le phénotype transformé et normalise la prolifération cellulaire (23). Le rétinoblastome est donc un exemple de tumeur survenant suite à l'inactivation d'un gène dont la fonction est de contrôler négativement la prolifération cellulaire. Une accumulation de données récentes semble indiquer que l'apparition de très nombreux cancers est liée, du moins en partie, à l'inactivation d'un autre gène suppresseur de tumeur : le gène p53.

STRUCTURE DU GÈNE ET DE LA PROTÉINE P53

Le gène codant pour la protéine p53 est localisé sur le bras court du chromosome 17 (26, 37). Il code pour un polypeptide de 393 acides aminés qui possède plusieurs domaines fonctionnels (fig. 2) : un domaine activateur de la transcription (14) et des sites de phosphorylation au niveau de la région N-terminale (24), le domaine de liaison

RETINOBLASTOME HÉRÉDITAIRE

RETINOBLASTOME SPORADIQUE

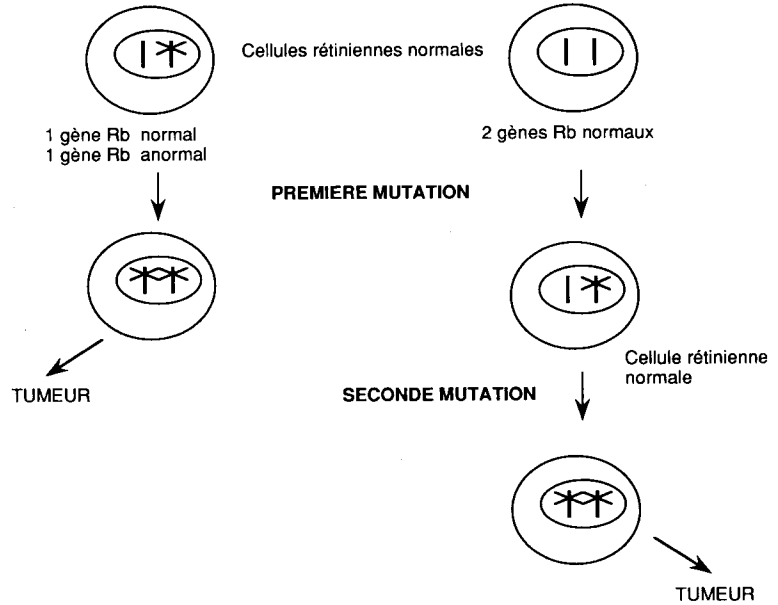
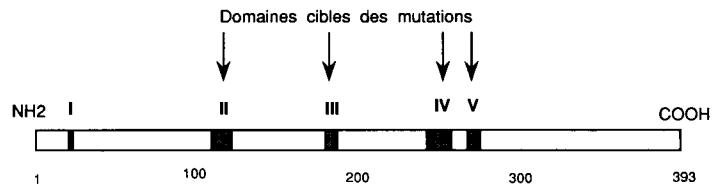


Fig. 1.
Mécanismes d'apparition
du rétinoblastome.



1-393 Acides aminés de la protéine p53.

■ Domaines hautement conservés au cours de l'évolution.

REGION AMINO-TERMINALE

- domaine activateur de la transcription
- sites de phosphorylation

REGION CENTRALE

- site de liaison de l'antigène T du virus SV40

REGION CARBOXY-TERMINALE

- site de liaison spécifique au DNA
- signaux de localisation nucléaire

Fig. 2.
Domaines fonctionnels
et domaines cibles des mutations
au niveau de la protéine p53 (7).

pour l'antigène T du virus SV40 dans la région centrale (52), des sites de liaison spécifique au DNA (16) et des signaux de localisation nucléaire dans la région C-terminale (47) (fig. 2). La protéine p53 peut s'auto-associer pour former des oligomères (29). Cette protéine est ubiquitaire et est détectée dans tous les tissus normaux étudiés à ce jour, mais à des taux intracellulaires faibles. La protéine p53 est exprimée exclusivement chez les vertébrés (7). La comparaison de la séquence de cette protéine parmi différentes espèces de vertébrés a montré l'existence de cinq domaines hautement conservés au cours de l'évolution suggérant qu'elle est impliquée dans des fonctions importantes de la cellule. Quatre de ces domaines sont la cible de 73 % des mutations du gène p53 observées au niveau des cellules cancéreuses (48). La majorité de ces altérations sont localisées entre les acides aminés 130 et 290 (34). En général, l'inactivation du gène p53 est due à une ou des mutation(s) ponctuelle(s) affectant l'une des deux copies du gène p53 alors que la seconde est perdue ou inactivée par délétion. D'autres altérations du gène comprennent des réarrangements

génomiques et des délétions homozygotes. Elles aboutissent à une absence de l'expression de la protéine p53 ou à la synthèse d'une protéine tronquée ou mutée non fonctionnelle (34).

La protéine p53 normale exerce son activité de régulation de la prolifération au niveau du cycle cellulaire. Sa concentration intracellulaire varie en fonction du cycle cellulaire : elle est élevée en phase G1 et s'annule en phase M (46). En début de phase S, la protéine est phosphorylée par au moins quatre kinases (24). Il est probable que c'est par cette phosphorylation que sa fonction biologique est contrôlée comme cela a déjà été démontré pour la protéine exprimée par le gène Rb (21). Le cycle cellulaire possède au moins deux points de contrôle clés : l'un à la transition G1-S, l'autre à la transition G2-M (18). Pendant ces transitions, le cycle marque un temps d'arrêt pour permettre la réparation d'éventuelles anomalies de l'ADN avant qu'elles ne soient répliquées lors de la phase S de synthèse ou qu'il n'y ait ségrégation de chromosomes altérés lors de la division cellulaire en phase M de mitose. C'est en modulant la durée de la transition G1-S que la protéine p53 jouerait sa fonction régulatrice (31).

L'irradiation de cellules normales par des rayons UV, une technique classiquement utilisée pour générer des altérations au niveau du génome, induit l'accumulation de protéine p53 par un mécanisme de stabilisation post-traductionnel (36). Cette accumulation provoque l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 pendant une durée suffisante pour que l'ADN endommagé soit réparé. Si les lésions de l'ADN sont trop importantes que pour être réparées, alors la protéine p53 provoque le suicide de la cellule par apoptose (55). Ainsi la fonction principale de cette protéine pourrait être décrite comme celle d'un gardien de l'intégrité du génome des cellules assurant le respect de la transmission de l'information génétique de la cellule-mère aux cellules-filles (fig. 3) (32). Elle agit également comme un facteur de transcription au niveau de gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire (14, 45).

Les protéines p53 mutées ou tronquées possèdent des propriétés biologiques et biochimiques singulièrement différentes de celles de la protéine normale (17). Une première différence importante est la

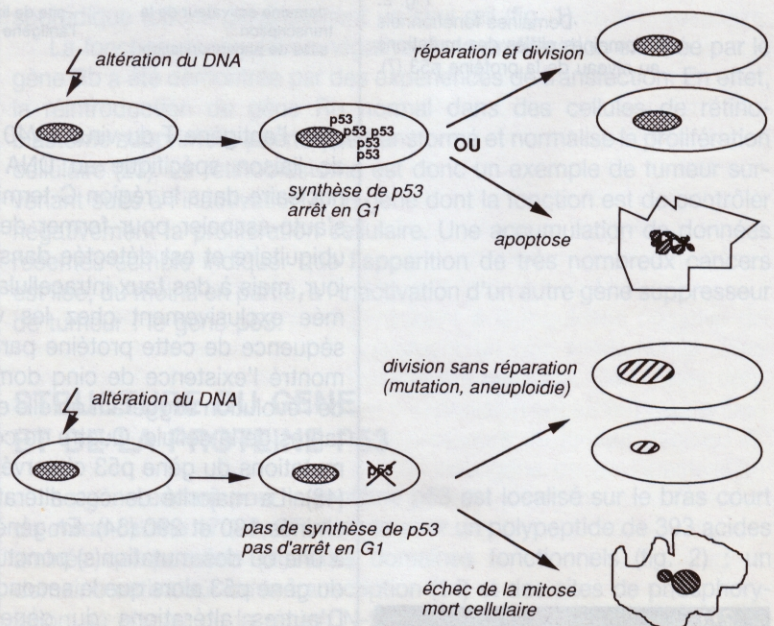


Fig. 3.
Modèle illustrant la fonction biologique
de la protéine p53 (32).

demi-vie allongée de la protéine p53 mutée due à une résistance plus importante des protéines mutées à la dégradation. Cet allongement de la demi-vie s'accompagne d'une accumulation de protéine p53 cellulaire et est responsable de sa quantité élevée dans les cellules cancéreuses. La p53 normale réintroduite au niveau de cellules cancéreuses en supprime le phénotype transformé d'une manière similaire à la réintroduction du gène Rb dans les cellules de rétinoblastome (1, 15). Les protéines p53 mutées sont dépourvues de cette fonction "suppresseur de la prolifération" et contrairement à la protéine Rb mutée, elles possèdent en plus la propriété intrinsèque de transformer des cellules normales (27, 43). Cette observation introduit donc un concept nouveau : non seulement la mutation de la protéine p53 entraîne la perte d'un facteur contrôlant négativement la prolifération mais de plus, cette protéine mutée va fonctionner comme un facteur positif de la prolifération cellulaire, c'est-à-dire comme un oncogène.

Les mutations d'un gène suppresseur de tumeur (comme par exemple le gène Rb) provoquant une perte de fonction étaient considérées comme récessives, c'est-à-dire que tant qu'un allèle était normal, le gène gardait son rôle suppresseur de tumeur et la cellule restait normale. Cependant, pour le gène p53, il existe en plus un mécanisme dominant négatif lié aux propriétés oncogéniques de la forme mutée de la protéine p53. Ce mécanisme confère à l'allèle mutant une fonction dominante vis-à-vis de l'allèle resté normal (19). Pour expliquer cet effet dominant négatif, on propose que la protéine p53 mutée se lie à la protéine normale codée par l'allèle resté intact pour former un complexe dépourvu d'activité biologique (39). La protéine p53 mutée pourrait amener la protéine p53 normale à prendre une conformation mutée (38).

Le mécanisme de l'inactivation de la protéine p53 n'est cependant pas le même dans tous les types de cancers. Alors que dans 70 % des cancers du côlon et du sein, les cellules ont perdu l'un des allèles p53, la fréquence de mutation de l'allèle restant est de 91 % pour les cancers du côlon contre seulement 40 % pour les cancers du sein. On pense que dans certains de ces derniers, la protéine p53 serait inactivée par un mécanisme autre que la mutation. La protéine p53 normale serait séquestrée dans le cytoplasme loin de son site d'action qui est le noyau de la cellule. Ce phénomène d'exclusion nucléaire a pu être mis en évidence au niveau de cellules de cancer du sein mais également dans le tissu mammaire normal en période de lactation. Cette dernière observation permet de suggérer que le mécanisme de séquestration cytoplasmique de la p53 est utilisé dans des situations physiologiques spécifiques pour permettre une prolifération cellulaire transitoire (40).

PROTEINE P53 ET CANCERS

L'altération génétique la plus commune trouvée dans tous les cancers qui se développent chez l'homme concerne le gène p53 (22, 34). Ces altérations génétiques conduisent soit à la suppression de la production de la protéine p53 soit à l'expression de protéines p53 mutées qui n'exercent plus cette fonction précieuse qu'est la préservation de l'intégrité du génome. Les cellules souffrant d'une telle altération présentent donc une instabilité génomique (aneuploïdie, mutations successives) qui conduira, dans des délais variables, à l'apparition du phénotype transformé. Des souris transgéniques, manipulées génétiquement pour qu'aucune de leurs cellules n'expriment la protéine p53, se développent tout à fait normalement mais l'incidence d'apparition de cancers spontanés augmente très significativement chez ces souris (11).

Ces observations confirment le rôle capital joué par le gène p53 dans la protection contre le développement de cancers.

En pathologie oncologique humaine, des mutations ponctuelles, des pertes d'allèles, des réarrangements et des délétions du gène p53 ont été détectés dans toute une variété de cancers comme par exemple dans les carcinomes du sein (4), du poumon (25, 51), du côlon (2), de la vessie (42), au niveau de plusieurs sarcomes (41) et de certaines leucémies (8). Le cancer le mieux étudié en ce qui concerne les altérations de l'expression du gène p53 est certainement le cancer colorectal (13). En effet, il a été démontré que 75 à 80 % des lésions carcino-mateuses recto-coliques présentent une perte des deux copies normales du gène p53 : l'une par délétion, l'autre par mutation ponctuelle conduisant à l'expression d'une protéine p53 altérée (2). L'analyse des mutations du gène p53 au niveau d'un grand nombre de lésions cancéreuses humaines a permis le recensement de spectres mutationnels caractéristiques d'une tumeur particulière. L'analyse de ces mutations pourrait apporter des informations importantes sur l'étiologie de ces diverses tumeurs malignes ainsi que sur la fonction de régions spécifiques de la protéine p53. Ces différences pourraient être en fait le reflet de la contribution étiologique de facteurs exogènes et endogènes participant à la carcinogenèse chez l'homme (22).

A l'instar des mutations observées dans le gène Rb au niveau de cellules germinales des patients atteints de rétinoblastome congénital, des mutations héréditaires du gène p53 ont été identifiées dans une maladie familiale prédisposant au cancer : le syndrome de Li-Fraumeni. Cette maladie est caractérisée par l'apparition de sarcomes, de cancers du sein et du système nerveux, et plus rarement de carcinomes recto-coliques (35). Les mutations du gène p53, transmises de façon héréditaire, sont retrouvées à l'état hétérozygote dans toutes les cellules de l'organisme des membres de familles atteints du syndrome de Li-Fraumeni. La présence d'un allèle muté promeut la prolifération cellulaire ce qui entraîne une augmentation du nombre de cellules portant la mutation au niveau du gène p53. Dès lors, la probabilité d'avoir une mutation sur l'allèle resté intact devient significativement plus élevée. C'est cette mutation au niveau de la seconde copie du gène p53 qui entraînera l'instabilité génomique responsable de la prédisposition de ces patients à développer des cancers avec une incidence élevée. Le syndrome de Li-Fraumeni constitue un nouvel exemple où l'altération d'un gène suppresseur de tumeur est responsable de l'apparition de cancers.

DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES APPROCHES DIAGNOSTIQUES, PRONOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES LIEES A LA PROTEINE P53

La démonstration du rôle déterminant de la protéine p53 dans la genèse des cancers ouvre des perspectives nouvelles au niveau du diagnostic, de l'évaluation pronostique des lésions cancéreuses humaines et du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques anti-cancéreuses.

Les altérations de la protéine p53 peuvent être mises en évidence au niveau des lésions cancéreuses humaines par plusieurs techniques. La méthode la plus utilisée est certainement la détection de la protéine

p53 par la technique d'immunohistochimie, permettant de visualiser l'augmentation du taux d'expression de la protéine mutée en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques. Par exemple, une étude portant sur une série de 255 tumeurs malignes et bénignes d'origines diverses a montré l'accumulation de la protéine p53 dans 39 % des lésions cancéreuses avec une variation importante en fonction du type de tumeur considéré (34 % des cancers du sein étaient positifs contre 92 % pour les cancers de l'ovaire). Aucun marquage n'a été observé au niveau des tumeurs bénignes, des tissus normaux adjacents aux tumeurs, ni au niveau de tissus d'origine fœtale (44). La surexpression de la protéine p53 détectée au niveau des tissus cancéreux est en rapport avec l'augmentation de sa demi-vie et est en corrélation directe avec la présence d'un gène p53 muté (3). Outre l'intérêt diagnostique de la détection de la protéine p53 au niveau des cellules cancéreuses, des informations pronostiques quant à l'agressivité d'une tumeur donnée peuvent être obtenues par le niveau d'expression de la protéine p53. Par exemple, son accumulation au niveau du cancer du sein s'est avérée être un marqueur indépendant des autres facteurs de pronostic. Une étude récente a en effet montré que les patients dont les cellules cancéreuses surexprimaient la protéine p53 avaient une survie plus courte que les patients dont les cellules cancéreuses n'exprimaient pas la p53 de manière détectable (54).

Lorsqu'une augmentation de l'expression de la protéine p53 est présente au niveau de cellules cancéreuses, il est possible de déterminer avec précision quelles sont les mutations qui ont altéré le gène p53 et conduit à la production de protéine p53 mutée. La méthode consiste à amplifier le gène p53 par une réaction d'amplification en chaîne (PCR). Après détermination de la séquence en acides nucléotidiques de l'ADN amplifié, on peut caractériser avec précision la nature de la mutation responsable de l'altération du gène p53. C'est notamment grâce à cette technique que l'existence d'un spectre mutationnel spécifique à chaque tumeur a pu être démontré.

La protéine p53 mutée contient de nouveaux épitopes antigéniques. Il n'est donc pas étonnant de voir apparaître chez les patients dont les tumeurs expriment des quantités importantes de p53 mutée, des anticorps dirigés contre ces épitopes (6, 9). Ceux-ci peuvent être mis en évidence grâce à des techniques immunologiques de détection comme par exemple le test ELISA qui pourrait être réalisé sur des prélèvements de sang pour le diagnostic de lésions cancéreuses.

La recherche de mutations du gène p53 au niveau des cellules de patients issus de familles à risque de développer des cancers présente un intérêt médical évident. L'identification de tels individus pourrait notamment influencer la fréquence des visites de contrôle qui permettraient la détection précoce de lésions tumorales malignes.

La transfection du gène p53 normal au niveau de cellules cancéreuses présentant des mutations du gène p53 a comme conséquence la restauration du phénotype normal de ces cellules. Cette observation ouvre des perspectives très prometteuses. Des modèles thérapeutiques utilisant les techniques du génie génétique se proposent de réintroduire le gène p53 dans les cellules cancéreuses d'individus porteurs de lésions malignes dans l'espoir de rétablir l'homéostasie perturbée de la prolifération cellulaire (53).

Un des buts principaux de la recherche cancérologique actuelle est la compréhension de l'étiologie des cancers, avec comme but à long terme de réduire leur incidence et, à défaut, de traiter efficacement les

patients atteints de cette maladie. Il apparaît clairement que le cancer est le résultat d'une accumulation d'altérations du génome et nous savons maintenant que beaucoup de tumeurs, voire la majorité, présentent des lésions génétiques au niveau du gène codant pour la protéine p53. Cette protéine joue un rôle clé dans la genèse des cancers humains car elle a pour fonction normale de préserver l'intégrité de l'information contenue dans le génome pour qu'elle soit transmise sans erreur d'une génération de cellules à l'autre.

C'est dans la compréhension des mécanismes moléculaires aboutissant à l'inactivation de la fonction de la protéine p53 que résident probablement certaines bases des thérapeutiques anticancéreuses de demain.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAKER, S., MARKOWITZ, S., FEARON, E. R., WILSON, J. K. V., VOGELSTEIN, B. — Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science*, 1990, **249**, 912-915.
2. BAKER, S. J., FEARON, E. R., NIGRO, J. M., HAMILTON, S. R., PREISINGER, A. C., JESSUP, J. M., VAN TUINEN, P., LEDBETTER, D. H., BARKER, D. F., NAKAMURA, Y., WHITE, R., VOGELSTEIN, B. — Chromosome 17 deletions and p53 oncogene mutations in colorectal carcinomas. *Science*, 1989, **244**, 217-221.
3. BARTEK, J., BARTKOVA, J., VOJTESEK, B. — Patterns of expression of the p53 tumour suppressor gene in human breast tissues and tumours in situ and in vitro. *Int. J. Cancer*, 1990, **46**, 839-844.
4. BARTEK, J., IGGO, R., GANNON, J., LANE, D. P. — Genetic and immunochemical analysis of mutant p53 in human breast cancer cell lines. *Oncogene*, 1990, **5**, 893-899.
5. BISHOP, J. M. — Molecular themes in oncogenesis. *Cell*, 1991, **64**, 235-248.
6. CARON DE FROMENTEL, C., MAY-LEVIN, F., MOURIESSE, H., LEMERLE, J., CHANDRASEKARAN, K., MAY, P. — Presence of circulating antibodies against cellular protein p53 in a notable proportion of children with B-cell lymphoma. *Int. J. Cancer*, 1987, **39**, 185-189.
7. CARON DE FROMENTEL, C., SOUSSI, T., MAY, P. — La protéine p53 : de la biologie moléculaire à la clinique. *Médecine/Sciences*, 1990, **6**, 352-358.
8. CHENG, J., HAAS, M. — Frequent mutations in the p53 tumor suppressor gene in human leukemia T-cell lines. *Mol. Cell. Biol.*, 1990, **10**, 5502-5509.
9. CRAWFORD, L. V., PIM, D. C., LAMB, P. — The cellular protein p53 in human tumours. *Mol. Biol. Med.*, 1984, **2**, 261-272.
10. DE LEO, A. B., JAY, G., APPELLA, E., DUBOIS, G. C., LAW, L. W., OLD, L. J. — Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. *Proc. nat. Acad. Sci. (USA)*, 1979, **76**, 2420-2424.
11. DONEHAUER, L. A., HARVEY, M., SLAGLE, B. L., McARTHUR, M. J., MONTGOMERY Jr, C. A., BUTEL, J. S., BRADLEY, A. — Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature*, 1992, **356**, 215-221.
12. ELIYAHU, D., RAZ, A., GRUSS, P., GIVOL, D., OREN, M. — Participation of p53 cellular tumour antigen in transformation of normal embryonic fibroblasts. *Nature*, 1984, **312**, 646-649.
13. FEARON, E. R., VOGELSTEIN, B. — A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990, **61**, 759-767.
14. FIELDS, S., JANG, S. K. — Presence of a potent transcription activating sequence in the p53 protein. *Science*, 1990, **249**, 1046-1049.
15. FINLAY, C. A., HINDS, P. W., LEVIN, A. J. — The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell*, 1989, **57**, 1083-1093.
16. FOORD, O. S., BHATTACHARYA, P., REICH, Z., ROTTER, V. — A DNA binding domain is contained in the C-terminus of wild type p53 protein. *Nucl. Acids Res.*, 1991, **19**, 5191-5198.
17. HALEVY, O., MICHALOWITZ, D., OREN, M. — Different tumor-derived p53 mutants exhibit distinct biological activities. *Science*, 1990, **250**, 113-116.

18. HARTWELL, L. H., WEINERT, T. A. — Checkpoints : controls that ensure the order of cell cycle events. *Science*, 1989, **246**, 629-634.
19. HERSKOWITZ, I. — Functional inactivation of genes by dominant negative mutations. *Nature*, 1987, **329**, 219-222.
20. HINDS, P., FINLAY, C. A., LEVINE, A. J. — Mutation is required to activate the p53 gene for cooperation with the ras oncogene and transformation. *J. Virol.*, 1989, **63**, 739-746.
21. HOLLINGSWORTH, R. E. — Tumor suppressor genes : new prospects for cancer research. *J. nat. Cancer Inst.*, 1991, **83**, 91-96.
22. HOLLSTEIN, M., SIDRANSKY, D., VOGELSTEIN, B., HARRIS, C. C. — p53 mutations in human cancers. *Science*, 1991, **253**, 49-52.
23. HUANG, H.-J.S., YEE, J. K., SHEW, J. Y., CHEN, P. L., BOOKSTEIN, R., FRIEDMANN, T., LEE, E.Y.-H.P., LEE, W. H. — Suppression of the neoplastic phenotype by replacement of the retinoblastoma gene product in human cancer cells. *Science*, 1988, **242**, 1563-1566.
24. HUPP, T. R., MEEK, D. W., MIDGLEY, C. A., LANE, D. P. — Regulation of the specific DNA binding function of p53. *Cell*, 1992, **71**, 875-886.
25. IGGO, R., GATTER, K., BARTEK, J., LANE, D., HARRIS, A. — Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. *Lancet*, 1990, **335**, 675-679.
26. ISOBE, M., EMANUEL, B. S., GIVOL, D. — Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13. *Nature*, 1986, **320**, 84-85.
27. JENKINS, J. R., RUDGE, K., CURRIE, G. A. — Cellular immortalization by a cDNA clone encoding the transformation-associated phosphoprotein p53. *Nature*, 1984, **312**, 651-653.
28. KNUDSON, A. G. — Mutation and cancer - statistical study of retinoblastoma. *Proc. nat. Acad. Sci. (USA)*, 1971, **68**, 820-823.
29. KRAISS, S., QUAISER, A., OREN, M., MONIENARH, M. — Oligomerization of oncoprotein p53. *J. Virol.*, 1988, **62**, 4737-4744.
30. KRESS, M., MAY, E., CASSINGENA, R., MAY, P. — Simian virus 40-transformed cells express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum. *J. Virol.*, 1979, **31**, 472-483.
31. KUERBITZ, S. J., PLUNKETT, B. S., WALSH, W. V., K. M.B. — Wild-type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. *Proc. nat. Acad. (USA)*, 1992, **89**, 7491-7495.
32. LANE, D. P. — p53, guardian of the genome. *Nature*, 1992, **358**, 15-16.
33. LANE, D. P., CRAWFORD, L. V. — T antigen is bound to a hist protein in SV40-transformed cells. *Nature*, 1979, **278**, 261-263.
34. LEVINE, A. J., MOMAND, J., FINLAY, C. A. — The p53 tumour suppressor gene. *Nature*, 1991, **351**, 453-456.
35. MALKIN, D., LI, F. P., STRONG, L. C., FRAUMENI, J. F., NELSON, C. E., KIM, D. H., KASSEL, J., GRUKA, M. A., BISCHOFF, F. Z., TAINSKY, M. A., FRIEND, S. H. — Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science*, 1990, **250**, 1233-1238.
36. MALTZMAN, M., CZYZYK, L. — UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. *Mol. Cell. Biol.*, 1984, **4**, 1689-1694.
37. McBRIDE, O. W., MERRY, D., GIVOL, D. — The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13). *Proc. nat. Acad. Sci. (USA)*, 1986, **83**, 130-134.
38. MILNER, J., MEDCALF, E. A. — Co-translation of activated mutant p53 with wild-type p53 protein drives the wild-type p53 protein into the mutant conformation. *Cell*, 1991, **65**, 765-774.
39. MILNER, J., MEDCALF, E. A., COOK, A. C. — Tumor suppressor p53 ; analysis of wild-type and mutant p53 complexes. *Mol. Cell. Biol.*, 1991, **11**, 12-19.
40. MOLL, U. M., RIOU, G., LEVINE, A. J. — Two distinct mechanisms alter p53 in breast cancer : mutation and nuclear exclusion. *Proc. nat. Acad. Sci. (USA)*, 1992, **89**, 7262-7266.
41. MULLEGAN, L. M., MATLASHEWSKI, G. J., SCRABLE, H. J., CAVENEE, W. K. — Mechanisms of p53 loss in human sarcomas. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, 1990, **87**, 5863-5867.

42. OLUMI, A. F., TSAI, Y. C., NICHOLS, P. W., SKINNER, D. G., CAIN, D. R., BENDER, L. I., JONES, P. A. — Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. *Cancer Res.*, 1990, **50**, 7081-7083.
43. PARADA, L. F., LAND, H., WEINBERG, R. A., WOLF, D., ROTTER, V. — Cooperation between gene encoding p53 tumor antigen and ras in cellular transformation. *Nature*, 1984, **312**, 649-651.
44. PORTER, P. L., GOWN, A. M., KRAMP, G. S., COLTRERA, M. D. — Widespread p53 overexpression in human malignant tumors. *Amer. J. Path.*, 1992, **140**, 145-153.
45. RAYCROFT, L., WU, H., LOZANO, G. — Transcriptional activation by wild-type but not transforming mutants of the p53 anti-oncogene. *Science*, 1991, **249**, 1049-1051.
46. SAGER, R. — Tumor suppressor genes in the cell cycle. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1992, **4**, 155-160.
47. SHAULSKY, G., GOLDFINGER, N., BEN-ZE'EV, A., ROTTER, V. — Nuclear accumulation of p53 protein is mediated by several nuclear localization signals and plays a role in tumorigenesis. *Mol. Cell. Biol.*, 1990, **10**, 6565-6577.
48. SOUSSI, T., CARON DE FROMENTEL, C., MAY, P. — Structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution. *Oncogene*, 1990, **5**, 945-952.
49. STAHL, H., KNIPPERS, L. — The simian virus 40 large tumor antigen. *Biochim. biophys. Acta*, 1987, **910**, 1-10.
50. STANBRIDGE, E. J. — Human tumor suppressor genes. *Ann. Rev. Genet.*, 1990, **24**, 615-657.
51. TAKAHASHI, T., NAU, M. M., CHIBA, I., BIRRER, M. J., ROSENBERG, R. K., VINCOUR, M., LEVITT, M., PASS, H., GAZDAR, A. F., MINNA, J. D. — p53 : a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science*, 1989, **246**, 491-494.
52. TAN, T. H., WALLIS, J., LEVINE, A. J. — Identification of the p53 protein domain involved in the formation of the simian virus 40 large T-antigen-p53 protein complex. *J. Virol.*, 1986, **59**, 574-583.
53. THOMPSON, L. — At age 2, gene therapy enters a growth phase. *Science*, 1992, **258**, 744-746.
54. THOR, A. D., MOORE II, D. H., EDGERTON, S. M., KAWASAKI, E. S., REIHSBUS, E., LYNCH, H. T., MARCUS, J. N., SCHWARTZ, L., CHEN, L. C., MAYALL, B. H., SMITH, H. S. — Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein : an independent marker of prognosis in breast cancers. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1992, **84**, 845-854.
55. YONISH-ROUACH, E., RESNITZKY, D., LOTEM, J., SACHS, L., KIMCHI, A., OREN, M. — Wild-type p53 induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by interleukin-6. *Nature*, 1991, **352**, 345-347.