

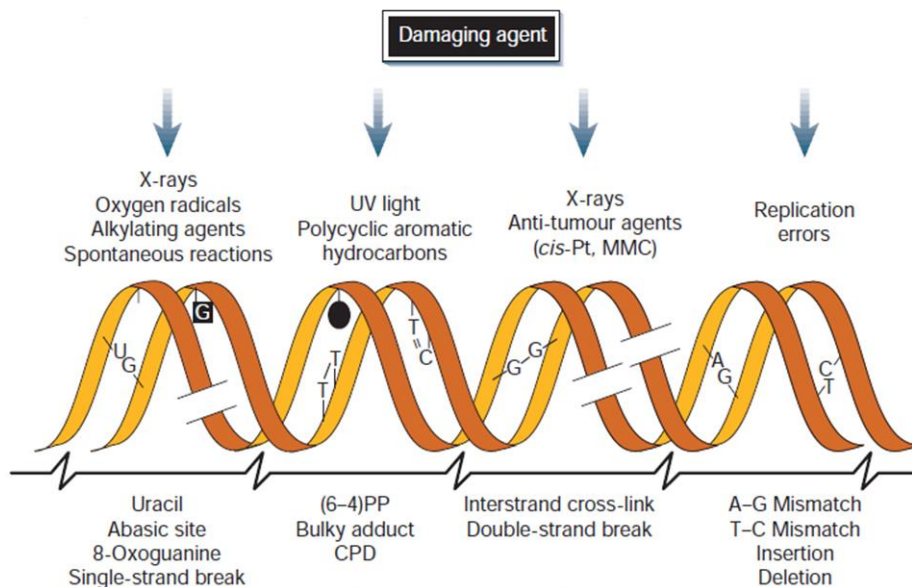
# Les maladies de la Réparation

Pierre-Marie GIRARD

Institut Curie, Centre de Recherche, Université PSL, Université Paris-Saclay, CNRS  
UMR3347, INSERM U1021, Orsay

*pierre-marie.girard@curie.fr*

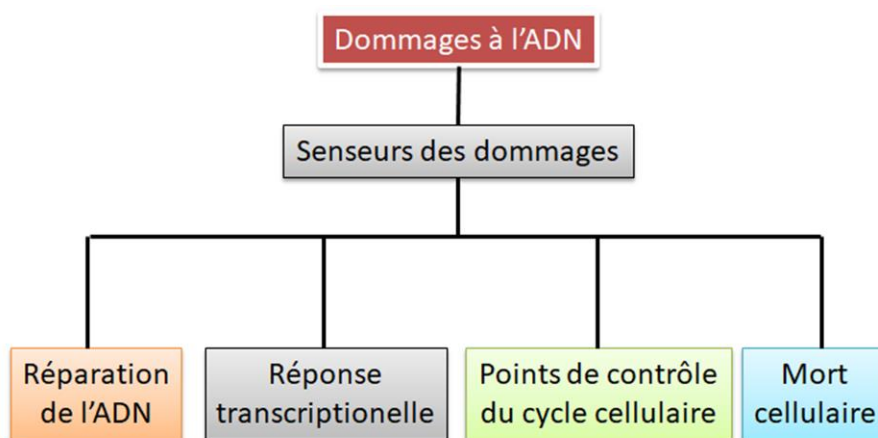
Tous les êtres vivants sont constitués de cellules, d'une seule, comme les bactéries, ou de plusieurs, environ  $10^{15}$ , comme les mammifères. Chaque cellule est le fruit de l'assemblage d'un très grand nombre de molécules biologiques, dont font partie les macromolécules que sont les protéines et les acides nucléiques (ADN et ARN). La molécule d'ADN est le support de l'information génétique qui permet le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants. Au cours de la division cellulaire, l'ADN doit être répliqué fidèlement et transmis intact et inchangé à la génération suivante. Bien que relativement stable, la molécule d'ADN est constamment le siège d'un grand nombre de modifications qui affectent sa structure et son intégrité. Les dommages de l'ADN sont la conséquence d'activités physiologiques de la cellule comme la réplication de l'ADN (*e.g.* erreur d'incorporation d'un nucléotide par les polymérase répliquatives) ou le métabolisme de l'oxygène que nous respirons (*e.g.* production d'espèces réactives de l'oxygène), mais également le résultat de l'exposition des cellules à une multitude d'agents chimiques ou physiques de notre environnement comme la fumée de cigarettes, le rayonnement solaire, les radiations ionisantes, les pesticides, etc...(**Figure 1**).



**Figure 1:** Quelques agents endommageant l'ADN et exemples de dommages associés à ces agents (d'après [1]).

Ainsi, le nombre de dommages à l'ADN générés par jour et par cellule est estimé à plusieurs dizaines de milliers, en majorité des cassures simples brins (de 10.000 à 55.000), des pertes de bases (plus de 10.000) et des dommages de bases (quelques milliers) [2, 3]. Si ces

lésions de l'ADN ne sont pas réparées, les conséquences peuvent être désastreuses à l'échelle de la cellule mais aussi de l'organisme entier puisqu'elles peuvent être à l'origine de mutations, d'une instabilité génétique, d'une prédisposition au développement de cancers, de vieillissement prématuré. Il est important de garder à l'esprit que l'ADN est la seule macromolécule biologique qui doit être réparée, toutes les autres pouvant être remplacées par néo-synthèse (ARN lors de la transcription, protéines lors de la traduction). De ce fait, notre ADN cellulaire est constamment scruté pour prévenir la persistance de ces dommages, et toute lésion à l'ADN qui sera détectée va déclencher une cascade de réponses, communément appelée « Réponse aux Dommages de l'ADN » ou DDR (pour *DNA Damage Response*). Cette cascade est initiée par la détection des dommages et va conduire à l'activation de la réparation proprement dite, de la réponse transcriptionnelle, des points de contrôle du cycle cellulaire, et ultimement de la mort cellulaire (apoptose) (**Figure 2**) [4].



**Figure 2:** Représentation schématique de la réponse aux dommages de l'ADN. Les quatre réponses (réparation, réponse transcriptionnelle, activation des points de contrôle du cycle cellulaire, et mort cellulaire) peuvent fonctionner indépendamment les unes des autres, mais une même protéine peut intervenir dans plusieurs voies.

Tous les organismes vivants, de la bactérie à l'homme, ont donc développé des mécanismes pour prévenir l'accumulation des dommages à l'ADN. Les voies de réparation de l'ADN ont ainsi pour la plupart été conservés au cours de l'évolution. Ces mécanismes de réparation incluent la réversion directe du dommage (*direct repair*), la réparation par excision de base (BER pour *base excision repair*), la réparation par excision de nucléotide (NER pour *nucleotide excision repair*), la réparation des mésappariements (MMR pour *mismatch repair*), la réparation des cassures simple-brin (SSBR pour *single strand break repair*) et double-brin (NHEJ pour *non-homologous end-joining* et HRR pour *homologous recombination repair*) et la réparation des pontages intra et inter-brins (ICL pour *interstrand DNA crosslink repair*) [4, 5]. C'est la nature même du dommage qui va induire la voie de réparation spécifique qui sera préférentiellement utilisée [4, 5]. Ainsi, l'oxydation, l'alkylation, la dépurination et la désamination des bases seront préférentiellement prises en charge par le BER alors que les dommages induits par le rayonnement UV (photoproduits 6-4 ou 6-4PP, dimères de pyrimidine cyclobutanique ou CPDs) seront pris en charge par le NER.

Les radiations ionisantes qui génèrent aussi bien des dommages de bases que des cassures simple et double brin vont donc activer plusieurs voies de réparation (BER, NHEJ, et HR).

Le génome humain code pas moins de 150 protéines qui ont une fonction dans les processus de réparation de l'ADN [6], et on comprend bien que des mutations dans ces gènes vont affecter les voies de réparation dans lesquelles ils sont impliqués et donc le maintien de l'intégrité du génome cellulaire. Il convient ici de distinguer les mutations à l'état germinale des mutations somatiques. Pour ce qui concerne les mutations à l'état germinale, les signes cliniques mettent en avant le rôle essentiel de la réponse aux dommages de l'ADN non seulement dans la stabilité du génome mais également dans les fonctions du système immunitaire et le développement normal de l'individu. Souvent plusieurs membres d'une même famille vont développer des maladies dites « orphelines » (*e.g.* l'ataxie télangiectasie ou AT, le xeroderma pigmentosum ou XP, le syndrome cassant de Nijmegen ou NBS, l'anémie de Fanconi ou FA, le syndrome de Bloom) prédisposant à de multiples cancers apparaissant à un jeune âge [7]. Néanmoins, c'est l'étude de ces syndromes rares qui a permis de mieux caractériser les voies moléculaires dans lesquelles ces protéines mutées sont impliquées et d'identifier les mutations somatiques (non-héritées) présentes dans la majorité de cancers sporadiques [8]. Car il est un fait que "Réponse aux dommages de l'ADN" et "Biologie des Cancers" sont intimement liés [9, 10]. En effet, l'instabilité génétique est au cœur du processus de développement du cancer dans la mesure où des lésions non réparées ou mal réparées vont être à l'origine de mutations initiatrices du processus tumoral et l'instabilité génétique inhérente aux cellules tumorales va contribuer à la progression de la tumeur et la résistance au traitement.

Bien qu'il existe un certain degré de redondance fonctionnelle entre les différentes voies de réparation de l'ADN, les caractéristiques cliniques particulières liées à un défaut de réparation peuvent permettre de prédire la voie de réparation affectée dans la pathologie. A ce jour, des mutations affectant des gènes impliqués dans toutes les voies de réparation connues chez l'homme ont été identifiées. Lorsque ces mutations sont transmises génétiquement, elles donnent lieu à des maladies autosomiques récessives et, dans un grand nombre de cas, ces mutations sont à l'origine de maladies associées à une prédisposition au développement de cancers. Par exemple, des mutations bi-alléliques du gène *MUTY* (voie du BER) augmente le risque de développer des polypes multiples adénomateux au niveau du côlon et donc de développer un cancer colorectal, des mutations dans les gènes *XPA* à *XPG* (syndrome XP pour xeroderma pigmentosum - voie du NER) confèrent une prédisposition aux cancers de la peau, des mutations dans les gènes *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS1*, et *PMS2* (voie du MMR) confèrent une prédisposition au cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC pour *hereditary non-polyposis colorectal cancer*), et des mutations dans les gènes du groupe de complémentarité FANC (13 gènes à l'origine, lorsqu'ils sont mutés, de l'anémie de Fanconi ou FA – ICL repair) confèrent une prédisposition aux cancers épidermoïdes de la tête et du cou, aux cancers gynécologiques (vulve, col de l'utérus, vagin) et aux leucémies aiguës [11].

Comme mentionné précédemment, d'autres manifestations cliniques que des prédispositions aux cancers sont associées à des mutations dans les gènes de réparation [12], telles que des maladies auto-immunes [13], des déficits immunitaires [14, 15], des syndromes neurologiques [16, 17], un vieillissement prématuré [11] démontrant ainsi l'importance d'un bon fonctionnement des machineries de réparation de l'ADN au cours du développement de l'organisme.

## Références

1. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001;411(6835):366-74. Epub 2001/05/18. doi: 10.1038/35077232. PubMed PMID: 11357144.
2. Burkart W, Jung T, Frascch G. Damage pattern as a function of radiation quality and other factors. *C R Acad Sci III*. 1999;322(2-3):89-101. Epub 1999/04/10. doi: 10.1016/s0764-4469(99)80029-8. PubMed PMID: 10196658.
3. Ward JF. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 1988;35:95-125. Epub 1988/01/01. doi: 10.1016/s0079-6603(08)60611-x. PubMed PMID: 3065826.
4. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kacmaz K, Linn S. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:39-85. Epub 2004/06/11. doi: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073723. PubMed PMID: 15189136.
5. Altieri F, Grillo C, Maceroni M, Chichiarelli S. DNA damage and repair: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(5):891-937. Epub 2008/01/22. doi: 10.1089/ars.2007.1830. PubMed PMID: 18205545.
6. Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T. Human DNA repair genes. *Science*. 2001;291(5507):1284-9. Epub 2001/02/22. doi: 10.1126/science.1056154. PubMed PMID: 11181991.
7. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071-8. Epub 2009/10/23. doi: 10.1038/nature08467. PubMed PMID: 19847258; PubMed Central PMCID: PMC2906700.
8. Spry M, Scott T, Pierce H, D'Orazio JA. DNA repair pathways and hereditary cancer susceptibility syndromes. *Front Biosci*. 2007;12:4191-207. Epub 2007/05/09. doi: 10.2741/2380. PubMed PMID: 17485367.
9. Gorgoulis VG, Vassiliou LV, Karakaidos P, Zacharatos P, Kotsinas A, Liloglou T, et al. Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions. *Nature*. 2005;434(7035):907-13. Epub 2005/04/15. doi: 10.1038/nature03485. PubMed PMID: 15829965.
10. Bartkova J, Horejsi Z, Koed K, Kramer A, Tort F, Zieger K, et al. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature*. 2005;434(7035):864-70. Epub 2005/04/15. doi: 10.1038/nature03482. PubMed PMID: 15829956.
11. Tiwari V, Wilson DM, 3rd. DNA Damage and Associated DNA Repair Defects in Disease and Premature Aging. *Am J Hum Genet*. 2019;105(2):237-57. Epub 2019/08/03. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.06.005. PubMed PMID: 31374202; PubMed Central PMCID: PMC6693886.
12. O'Driscoll M. Diseases associated with defective responses to DNA damage. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(12). Epub 2012/12/05. doi: 10.1101/cshperspect.a012773. PubMed PMID: 23209155; PubMed Central PMCID: PMC3504433.
13. Stratigopoulou M, van Dam TP, Guikema JEJ. Base Excision Repair in the Immune System: Small DNA Lesions With Big Consequences. *Front Immunol*. 2020;11:1084. Epub 2020/06/18. doi: 10.3389/fimmu.2020.01084. PubMed PMID: 32547565; PubMed Central PMCID: PMC7272602.

14. Morio T. Recent advances in the study of immunodeficiency and DNA damage response. *Int J Hematol.* 2017;106(3):357-65. Epub 2017/05/28. doi: 10.1007/s12185-017-2263-8. PubMed PMID: 28550350.
15. Slatter MA, Gennery AR. Primary immunodeficiencies associated with DNA-repair disorders. *Expert Rev Mol Med.* 2010;12:e9. Epub 2010/03/20. doi: 10.1017/S1462399410001419. PubMed PMID: 20298636.
16. McKinnon PJ. DNA repair deficiency and neurological disease. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(2):100-12. Epub 2009/01/16. doi: 10.1038/nrn2559. PubMed PMID: 19145234; PubMed Central PMCID: PMC3064843.
17. Subba Rao K. Mechanisms of disease: DNA repair defects and neurological disease. *Nature clinical practice Neurology.* 2007;3(3):162-72. Epub 2007/03/08. doi: 10.1038/ncpneuro0448. PubMed PMID: 17342192.