

Inventaire des lésions de l'ADN et principaux mécanismes de réparation de l'ADN

Philippe Pourquier, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194,
Université de Montpellier, Institut régional du Cancer de Montpellier, 34298 Montpellier.

philippe.pourquier@inserm.fr

Le génome humain représente l'ensemble des gènes d'une cellule. Ces gènes, dont le nombre a été estimé à environ 22 000 sont portés par la double hélice d'ADN, elle-même constituée d'un enchaînement de 4 milliards de paires de bases concentrées au sein du noyau. Au cours d'une vie, le nombre moyen de divisions cellulaires que connaît notre organisme avoisine 10^{16} , ce qui laisse imaginer la quantité astronomique d'ADN qui doit être synthétisée avec la contrainte majeure du maintien de son intégrité. Outre les problèmes de manque de fidélité des ADN polymérases chargées de répliquer notre ADN, notre génome est constamment soumis à de multiples stress conduisant à un endommagement de la double-hélice, que ce soit au niveau de ses bases, que de ses résidus phosphates ou de ses sucres. Les origines de ces dommages sont souvent classées en trois catégories : (i) une origine endogène liée à la production d'espèces radicalaires de l'oxygène (ROS), à la méthylation de bases, ou à la réparation des lésions de l'ADN elle-même, qui génère certains intermédiaires pouvant être assimilés à des dommages ; (ii) une origine exogène liée essentiellement aux rayonnements (ultra-violets, rayons X, radioactivité naturelle) ou aux carcinogènes environnementaux dont il serait difficile de dresser une liste exhaustive, les plus connus étant les benzopyrènes issus du tabac et des polluants industriels ; (iii) une origine iatrogène qui concerne presque exclusivement l'utilisation des agents anticancéreux cytotoxiques dont le but est d'éliminer les cellules cancéreuses en endommageant leur ADN.

Même s'il est encore difficile de chiffrer exactement le nombre de lésions de l'ADN par cellule et par jour, une fourchette variant de 1 000 à 1 million de lésions a été avancée. Outre leur nombre, il est également difficile d'appréhender les conséquences de chaque type de lésion, étant donné la grande variabilité de leurs structures.

En tout état de cause, l'évolution a permis aux différents organismes vivants de développer des systèmes permettant de lutter contre ces dommages. Leur mise en œuvre passe généralement par une étape de reconnaissance de la lésion et une transmission du signal permettant de recruter les protéines nécessaires à la réparation et de stopper temporairement la progression du cycle cellulaire. Chez l'homme, au moins 5 grands mécanismes de réparation de l'ADN ont été décrits (Fig. 1). De manière intéressante, ces mécanismes sont plus ou moins « spécialisés » dans la réparation d'un type de dommage, même s'il est connu que certaines lésions peuvent être réparées par plus d'un mécanisme et qu'il existe également des « *cross-talk* » entre ces mécanismes. Le mécanisme de réversion directe (DR) est dédié à la réparation des bases méthylées, notamment les O⁶-méthylguanines qui sont générées par les agents alkylants comme le témozolomide. Le mécanisme du MMR (*Mismatch Repair*) est dédié à la correction des mésappariements de bases, le mécanisme BER (*Base Excision Repair*) à la réparation des bases oxydées, des sites abasiques ou des cassures simple-brins, le mécanisme NER (*Nucleotide Excision Repair*) à la réparation des adduits volumineux de l'ADN engendrés par les rayonnements ultra-violets, les carcinogènes ou les dérivés du platine. En ce qui concerne les

cassures double-brins de l'ADN, dont on admet encore aujourd'hui qu'une seule de ces cassures puisse être létale pour la cellule, elles sont prises en charge par les systèmes de recombinaison homologue ou non-homologue de l'ADN, en fonction de la phase du cycle cellulaire au cours de laquelle ces cassures se produisent. En ce qui concerne les *crosslinks*, leur élimination fait intervenir la voie FANC (*Fanconi Anemia*) et aboutit à des cassures double-brins prises en charge par les différents systèmes de recombinaison ou par le système NER.

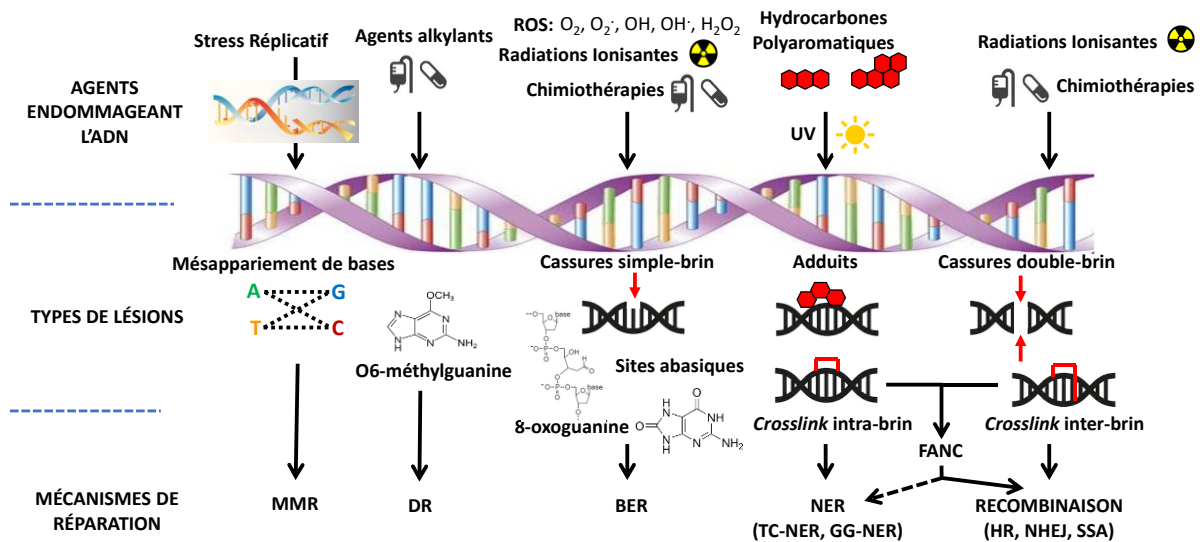


Figure 1 : les différents mécanismes de réparation de l'ADN chez l'homme en fonction de l'agent endommageant et du type de lésion qu'ils produisent (adapté de [1]). MMR : *Mismatch Repair* ; DR : *Direct Reversal* ; BER : *Base Excision Repair* ; NER: *Nucleotide Excision Repair* (TC : *Transcription Coupled*, GG : *Global Genome*); FANC: *Fanconi Anemia*; HR : *Homologous Recombination*; NHEJ : *Non-Homologous End-Joining* ; SSA: *Single-Strand Annealing*

La complexité de ces mécanismes de réparation nécessite une régulation fine faisant intervenir de multiples facteurs dont certains peuvent être impliqués dans plusieurs voies. Il est connu depuis assez longtemps que des altérations de ces facteurs clés peuvent être associées à certaines maladies, l'exemple du *Xeroderma Pigmentosum* liée à des mutations de gènes cruciaux du système NER étant probablement le plus connu.

En cancérologie, la réparation de l'ADN occupe une place particulièrement importante et la meilleure connaissance de ses différents mécanismes a permis de développer des stratégies de létalité synthétique permettant d'améliorer l'efficacité du traitement, soit en ciblant spécifiquement des tumeurs déficientes en certains systèmes de réparation (exemple des inhibiteurs de PARP chez les patients BRCA mutés), soit en utilisant des combinaisons d'agents cytotoxiques avec des inhibiteurs de facteurs clés de la réparation.

Référence :

[1] Helena JM, Joubert AM, Grobbelaar S, Nolte EM, Nel M, Pepper MS, Coetzee M, Mercier AE. Deoxyribonucleic acid damage and repair: capitalizing on our understanding of the mechanisms of maintaining genomic integrity for therapeutic purposes. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19(4) : E1148