

## **Mdm2 et p53 : une association mortelle pour mieux préserver l'intégrité de l'ADN**

Découverte en 1992, l'interaction entre les protéines p53 et Mdm2 a été très longtemps sous-estimée [1]. Plusieurs travaux récents montrent que la protéine Mdm2 est un partenaire essentiel dans le comportement des protéines p53 normales ou mutantes [2, 3]. Les premières études avaient montré que Mdm2 se fixe de façon spécifique sur la partie amino-terminale de la p53 [4]. Une étude cristallographique de ce complexe montre que la région de p53 impliquée dans cette interaction est très limitée (résidus d'acides aminés 13-29) [5]. Cette interaction bloque le domaine de transactivation de la p53 et il est possible de considérer Mdm2 comme un régulateur négatif de l'activité transcriptionnelle de p53 (*m/s n° 8-9, vol. 9, p. 998*). Plus récemment, il a été démontré que la fixation de Mdm2 sur p53 induit une dégradation de la p53 (*m/s n° 8-9, vol. 13, p. 1080*) [6, 7]. Cette découverte est extrêmement importante car on sait que l'activation biologique de la p53 passe par des mécanismes de stabilisation/déstabilisation de la protéine sans aucune variation au niveau transcriptionnel. En effet, lorsque des cellules sont traitées par un agent génotoxique, l'augmentation de la quantité de protéine p53 cellulaire peut atteindre un facteur 20 à 50. De nombreux travaux ont montré qu'il s'agit alors d'une augmentation de la demi-vie de la protéine p53 car la transcription du gène ou la stabilité des ARNm n'est pas affectée par ce traitement [8]. L'équipe de Carole Prives (Columbia University, New York, USA) vient de démontrer élégamment que c'est l'interaction p53:Mdm2 qui est la cible de ces lésions génotoxiques [3]. En utilisant un anticorps spécifique de la p53 phosphorylée au niveau du résidu Ser15, ces auteurs ont montré que l'action des agents génotoxiques conduisait à la phosphorylation spéci-

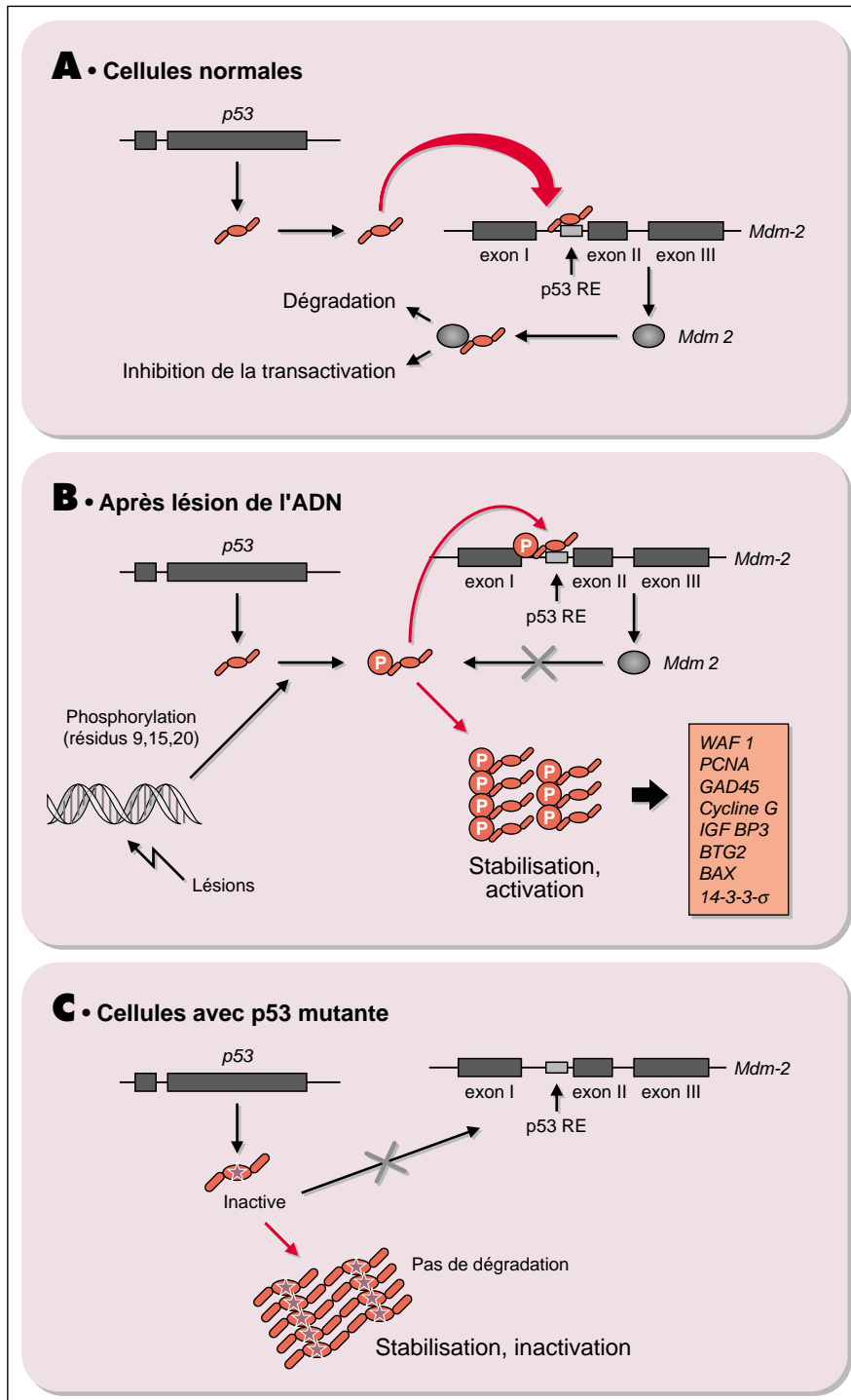
fique de la Sérine 15 située dans la partie amino-terminale de la p53. Cette phosphorylation bloque l'interaction p53:Mdm2. Il en résulte donc une accumulation de la protéine p53 par diminution de sa dégradation dépendante de Mdm2 [3]. A la suite d'autres modifications post-traductionnelles, la p53 devient compétente au niveau transcriptionnel pour transactiver ses divers gènes cibles afin, soit d'inhiber la division cellulaire, soit d'induire l'apoptose. D'après Kastan *et al.* (Baltimore, MD, USA) cette phosphorylation pourrait aussi servir au recrutement de facteurs de transcription qui favoriseraient cette activation transcriptionnelle [9]. Parmi les gènes dont la transcription est activée par p53, se trouve le gène *Mdm2*. Il en résulte donc une rétro-inhibition qui va conduire à la diminution du *pool* intranucléaire de p53, Mdm2 jouant un peu le rôle de gardien de p53. Ce rôle est d'ailleurs tout à fait en accord avec le phénotype des souris nullizygotes pour le gène *Mdm2* [10-12]. Les souris *Mdm2<sup>-/-</sup>* sont viables et ne présentent aucun phénotype particulier mais les animaux homozygotes *Mdm2<sup>-/-</sup>* meurent *in utero* à cinq jours. L'analyse des fœtus suggère qu'il s'agirait d'apoptose. Les souris homozygotes pour la double délétion des gènes *Mdm2* et *P53* (*Mdm2<sup>-/-</sup>, P53<sup>-/-</sup>*) présentent de façon surprenante un développement embryonnaire normal et leur fréquence dans les portées est conforme à une transmission sans biais apparent [10, 11]. Il est vraisemblable que la grande quantité de p53 stable dans les embryons *Mdm2<sup>-/-</sup>* soit toxique pour les embryons et induise donc cette mort embryonnaire précoce qui peut être supprimée par l'abolition de l'expression de *P53*.

L'ensemble de ces données a aussi des implications cliniques importantes. Depuis 1990, on observe que la pro-

téine p53 exprimée dans les cellules tumorales présente une très forte stabilité par rapport à celle des cellules normales [13]. Cette observation a d'ailleurs conduit au développement du diagnostic immunohistochimique des altérations du gène *P53*. Les mécanismes conduisant à cette accumulation n'ont jamais été très bien établis. Il était généralement admis qu'un changement de conformation des p53 mutantes pouvait être responsable de cette stabilisation mais aucune preuve formelle n'a pu établir ce modèle. Au vu de nos nouvelles connaissances sur les interactions p53:Mdm2, il est possible de proposer une nouvelle hypothèse pour expliquer cette accumulation de p53 dans les cellules tumorales (*figure 1*). Les p53 mutantes étant inactives pour la transactivation [2], il est impossible d'avoir une activation transcriptionnelle de la protéine Mdm2 et d'amorcer la boucle d'auto-régulation. De ce fait, la dégradation de la p53 est bloquée ce qui se traduit par cette accumulation de p53 nucléaire inactive. Plusieurs arguments appuient ce modèle. Néanmoins, il manque encore quelques expériences décisives pour trancher de façon définitive. En particulier, il serait intéressant de savoir si une sur-expression ectopique de Mdm2 dans des cellules tumorales induirait la disparition du *pool* de p53 mutante.

Il est donc clair que cette interaction p53:Mdm2 joue un rôle-clé dans la régulation de l'activation de p53 après agression génotoxique. Un gène *MDM-x* a récemment été identifié qui présente une forte homologie avec le gène *Mdm2* [14]. Sachant que p53 est maintenant dotée d'un ou plusieurs grands-oncles (*m/s n° 12, vol. 13, p. 1473*), il semble donc que le jeu de ces diverses combinatoires n'a pas fini de nous étonner [15, 16].

T.S.



**Figure 1. Interactions de p53 et Mdm2.** **A.** Dans des cellules normales, non stressées, une très faible quantité de p53 est suffisante pour transactiver le gène Mdm2. En se fixant sur la p53, la protéine Mdm2 induit son inactivation en masquant le domaine de transactivation et induit également la dégradation de p53. **B.** Lors d'un stress génotoxique, la région amino-terminale de la p53 est phosphorylée. Cette modification conduit à la dissociation du complexe p53/Mdm2 et donc à l'accumulation d'une p53 stable qui va pouvoir transactiver les gènes cibles contrôlant les points de contrôle du cycle cellulaire. **C.** Dans des cellules tumorales, la p53 est totalement inactive et ne serait plus capable d'induire la synthèse de protéine Mdm2 pour assurer sa dégradation. Il y a donc une accumulation de p53 nucléaire inactive. p53RE : séquence d'ADN reconnue par la p53 sauvage.

1. Momand J, Zambetti GP, Olson DC, George D, Levine AJ. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell* 1992; 69: 1237-45.  
 2. Midgley CA, Lane DP. p53 protein stability in tumour cells is not determined by mutation but is dependent on Mdm2 binding. *Oncogene* 1997; 15: 1179-89.

3. Shieh SY, Ikeda M, Taya Y, Prives C. DNA damage-induced phosphorylation of p53 alleviates inhibition by MDM2. *Cell* 1997; 91: 325-34.  
 4. Chen JD, Marechal V, Levine AJ. Mapping of the p53 and mdm-2 interaction domains. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4107-14.  
 5. Kussie PH, Gorina S, Marechal V, Elenbaas B, Moreau J, Levine AJ, et al. Structure of the MDM2 oncoprotein bound to the p53 tumor suppressor transactivation domain. *Science* 1996; 274: 948-53.

6. Haupt Y, Maya R, Kazan A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 1997; 387: 296-9.  
 7. Kubbutat MHG, Jones SN, Vousden KH. Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature* 1997; 387: 299-303.  
 8. Fritsche M, Haessler C, Brandner G. Induction of nuclear accumulation of the tumor-suppressor protein p53 by DNA-damaging agents. *Oncogene* 1993; 8: 307-18.  
 9. Siliciano JD, Canman CE, Taya Y, Sakaguchi K, Appella E, Kastan MB. DNA damage induces phosphorylation of the amino terminus of p53. *Gene Dev* 1997; 11: 3471-81.  
 10. Luna RMD, Wagner DS, Lozano G. Rescue of early embryonic lethality in mdm2-deficient mice by deletion of p53. *Nature* 1995; 378: 203-6.  
 11. Jones SN, Roe AE, Donehower LA, Bradley A. Rescue of embryonic lethality in mdm2-deficient mice by absence of p53. *Nature* 1995; 378: 206-8.  
 12. Soussi T, Lacronique V. Nouveaux modèles murins d'étude du gène suppresseur de tumeur p53. *Med Sci* 1996; 12: 215-21.  
 13. Soussi T, Legros Y, Lubin R, Ory K, Schlichtholz B. Multifactorial analysis of p53 alteration in human cancer - a review. *Int J Cancer* 1994; 57: 1-9.  
 14. Shvarts A, Steegenga WT, Ritco N, vanLaar T, Dekker P, Bazuine M, et al. MDMX: a novel p53-binding protein with some functional properties of MDM2. *EMBO J* 1996; 15: 5349-57.  
 15. Kaghad M, Bonnet H, Yang A, Creancier L, Biscan JC, et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell* 1997; 90: 809-19.  
 16. Schmale H, Bamberger C. A novel protein with strong homology to the tumor suppressor p53. *Oncogene* 1997; 15: 1363-7.