

Franck Toledo

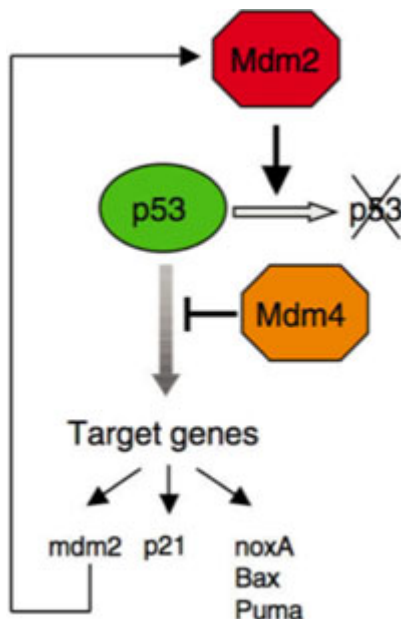
Chef d'équipe

franck.toledo@curie.fr

Tél : +33 (0)1 56 24 66 71

**La voie de p53 est altérée dans la plupart, si ce n'est la totalité, des tumeurs. Dans plus de la moitié des cancers humains, le gène p53 est muté et, dans l'autre moitié, la protéine p53 est souvent inactivée par la surexpression de l'un de ses inhibiteurs spécifiques, MDM2 ou MDM4.**

Une meilleure compréhension de la régulation de p53 pourrait conduire au développement de nouvelles stratégies anti-tumorales, applicables à de nombreux patients. Notre groupe développe des modèles murins afin de mieux comprendre la régulation de p53. Une grande partie de ce que nous savons sur cette régulation provient d'analyses biochimiques et d'études basées sur la transfection de plasmides d'expression dans des cellules en culture. Cependant, au cours des dernières années, l'analyse de plusieurs modèles de souris portant des mutations ciblées de p53 ont révélé des différences significatives entre les données *in vivo* et celles obtenues par les approches antérieures *in vitro*. Par exemple, nous avons trouvé que la mutation des résidus thréonines et prolines du domaine riche en prolines (DRP) de la p53 murine, supposées essentielles pour la régulation de la protéine, n'affecte pas ses capacités anti-tumorales, ce qui pourrait expliquer la variabilité de séquence du DRP au cours de l'évolution.



Nous avons également créé la souris mutante p53 $\Delta$ P, qui exprime une p53 dépourvue de son DRP et s'est révélée très informative. L'étude de cette souris a montré que MDM2 et MDM4 ont des rôles distincts et complémentaires dans la régulation de p53 : MDM2 régule principalement la stabilité de p53, alors que MDM4 régule son activité (Fig. 1).

De plus, nous avons montré que MDM4 est une cible prometteuse pour les stratégies anti-tumorales, et que l'utilisation combinée d'antagonistes de MDM2 et de MDM4 peut réactiver p53 dans certains cancers. Nous avons aussi récemment observé que la capacité de p53 à réprimer la transcription est un facteur important pour l'efficacité de stratégies ciblant MDM4 dans certains, mais pas tous les types de tumeurs. Ces études démontrent toute la richesse des informations acquises grâce à l'étude de la régulation de p53 *in vivo*, ainsi que le potentiel de ces approches pour le développement de thérapies efficaces.

Figure 1 : Modèle de régulation de p53 basé sur une complémentarité fonctionnelle entre Mdm2 et Mdm4.

Notre groupe poursuit l'analyse de la régulation de p53 grâce à la création de nouvelles souris mutantes. Cette approche nous a récemment permis de démontrer que le transcrite Mdm4-S, souvent surexprimé dans les tumeurs humaines, est un marqueur, plutôt qu'un acteur important de la progression tumorale.

Par ailleurs, nous avons montré qu'une mutation non-sens conduisant à la perte du domaine C-terminal de p53 entraîne une augmentation de l'activité de p53, qui conduit à une aplasie médullaire et une fibrose pulmonaire. Or, chez l'homme, l'observation combinée d'une aplasie médullaire et d'une fibrose pulmonaire est caractéristique de syndromes provoqués par des télomères anormalement courts. Cela nous a conduit à montrer que p53 est un régulateur majeur du métabolisme des télomères, via sa capacité à réguler négativement l'expression de plusieurs gènes clés, notamment DKC1 et RTEL1 (Fig. 2). De fait, notre équipe a également développé tous les outils nécessaires pour identifier les gènes directement ou indirectement régulés par p53.

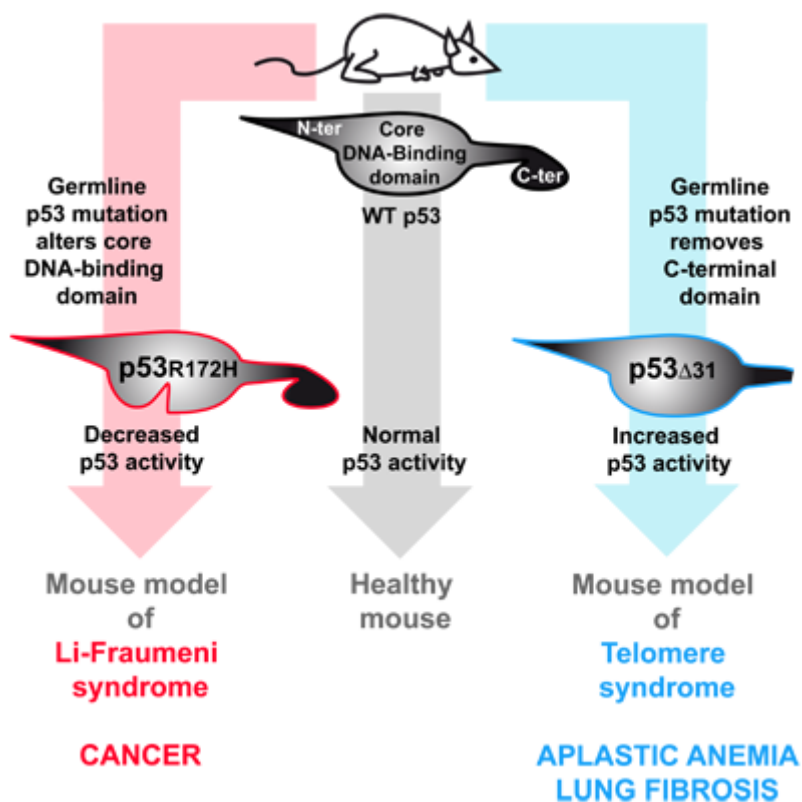


Figure 2: Schéma montrant les conséquences radicalement différentes d'une mutation faux-sens de p53 affectant le domaine central de liaison à l'ADN (à gauche), ou d'une mutation non-sens au niveau du domaine C-terminal (à droite).

## Publications clés

Année de publication : 2016

Sara Jaber, Eléonore Toufektchan, Vincent Lejour, Boris Bardot, Franck Toledo (2016 Apr 2)

**p53 downregulates the Fanconi anaemia DNA repair pathway.**

Nature communications : 11091 : [DOI : 10.1038/ncomms11091](https://doi.org/10.1038/ncomms11091)

Année de publication : 2015

Bardot B, Bouarich-Bourimi R, Leemput J, Lejour V, Hamon A, Plancke L, Jochemsen AG, Simeonova I, Fang M, Toledo F. (2015 May 28)

**Mice engineered for an obligatory Mdm4 exon skipping express higher levels of the Mdm4-S isoform but exhibit increased p53 activity.**

*Oncogene* : DOI : [doi:10.1038/onc.2014.230](https://doi.org/10.1038/onc.2014.230)

Année de publication : 2013

---

Iva Simeonova, Sara Jaber, Irena Draskovic, Boris Bardot, Ming Fang, Rachida Bouarich-Bourimi, Vincent Lejour, Laure Charbonnier, Claire Soudais, Jean-Christophe Bourdon, Michel Huerre, Arturo Londono-Vallejo, Franck Toledo (2013 Feb 15)

**Mutant mice lacking the p53 C-terminal domain model telomere syndromes.**

*Cell reports* : 2046-58 : DOI : [10.1016/j.celrep.2013.05.028](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.05.028)

Année de publication : 2012

---

Iva Simeonova, Vincent Lejour, Boris Bardot, Rachida Bouarich-Bourimi, Aurélie Morin, Ming Fang, Laure Charbonnier, Franck Toledo (2012 Nov 23)

**Fuzzy tandem repeats containing p53 response elements may define species-specific p53 target genes.**

*PLoS genetics* : e1002731 : DOI : [10.1371/journal.pgen.1002731](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002731)

Année de publication : 2009

---

Franck Toledo, Boris Bardot (2009 Jul 24)

**Cancer: Three birds with one stone.**

*Nature* : 466-7 : DOI : [10.1038/460466a](https://doi.org/10.1038/460466a)