

3.4507.78

#199

Bulletin et Mémoires  
DE  
L'ACADÉMIE ROYALE  
DE MÉDECINE  
DE  
BELGIQUE

---

Volume 134 — Année 1979 — N° 5  
Séance du 19 mai 1979

---

*(pages 253 à 260)*

**EXTRAIT**

**CANCER ET RÉPARATION DU DNA**

par  
**W. VERLY**

---

**PALAIS DES ACADÉMIES  
1000 BRUXELLES**

## CANCER ET RÉPARATION DU DNA

par

W. VERLY (\*)

Au début du siècle déjà, se basant sur les anomalies chromosomiques que l'on trouve dans les tumeurs, Boveri avait émis l'hypothèse d'une origine génétique des cancers. La théorie de la mutation somatique, forme moderne de la même idée, est généralement acceptée même si elle n'est pas prouvée; elle est source féconde de recherches qui apprennent à mieux comprendre le mécanisme de la carcinogenèse. On trouvera, dans la suite de ce bref exposé, quelques arguments qui étayent cette séduisante théorie.

On observe une bonne corrélation entre l'effet mutagène pour une bactérie, comme *Salmonella*, et l'action cancérigène des substances chimiques (McCann *et al.*, 1975). Il existe cependant des cancérigènes qui ne sont pas directement mutagènes; ils doivent être préalablement métabolisés et c'est un métabolite (le cancérigène ultime) qui réagit avec le DNA. Dans le cas de ces cancérigènes indirects, le risque de formation d'une tumeur est plus grand dans les tissus qui sont riches en enzymes activateurs.

Les cancérigènes chimiques (nitrosamines, hydrocarbures polycycliques, etc...) et physiques (radiations ionisantes, ultra-violet) introduisent dans le DNA des altérations qu'une multiplication cellulaire transforme en mutations. On distingue deux mécanismes qui conduisent à des mutations : le mécanisme classique et le mécanisme SOS.

Dans le mécanisme classique, l'agent mutagène provoque une modification mineure d'une base du DNA qui change la nature de sa base complémentaire sans toutefois bloquer la DNA polymérase quand la chaîne qui contient la base modifiée sert de matrice pour l'élaboration d'une chaîne complémentaire. Prenons un exem-

---

(\*) Invité par le Bureau en vertu de l'article 84 du Règlement.

ple. La base complémentaire de la guanine est la cytosine, mais, après méthylation de l'O<sup>6</sup> de la guanine par la méthylnitrosourée, la base complémentaire devient la thymine (Gerchman et Ludlum, 1973). Donc, lorsque la chaîne qui contient l'O<sup>6</sup>-méthylguanine est utilisée pour la synthèse d'une chaîne complémentaire, la DNA polymérase place une thymine en face de la guanine modifiée plutôt qu'une cytosine et la réplication suivante du DNA met une adénine en face de cette thymine. C'est ainsi que le couple initial GC est finalement remplacé par AT; ce changement de l'information génétique constitue une mutation.

Dans le mécanisme SOS, l'agent mutagène produit une modification majeure de la chaîne de DNA et, lorsque cette chaîne sert de matrice pour la synthèse d'une chaîne complémentaire, la grosse déformation bloque la progression de la DNA polymérase. Ainsi les ultra-violets peuvent souder deux pyrimidines voisines de la même chaîne; les dimères de pyrimidines empêchent le passage de la DNA polymérase. Cette situation est létale pour la cellule à moins que n'intervienne le mécanisme SOS (Radman, 1975) qui permet à la DNA polymérase de franchir l'obstacle, mais en introduisant dans la nouvelle chaîne d'autres bases que celles qui auraient dû s'y trouver. Lorsque cette nouvelle chaîne sert à son tour de matrice dans un nouveau cycle de réplication du DNA, les bases introduites erronément s'apparient correctement, ce qui conduit à un DNA normal mais dont l'information génétique a été modifiée.

Quel que soit le mécanisme (classique ou SOS), la lésion (mineure ou majeure) produite par l'agent mutagène n'est pas une mutation, mais seulement une promutation, et plusieurs réplifications du DNA sont, comme on l'a vu, nécessaires pour transformer la promutation en mutation. Seraient cancérogènes les mutations atteignant des cibles particulières dans le génome de la cellule.

Les promutations sont réparables, tandis que les mutations ne le sont plus. Les études *in vivo* montrent la disparition des promutations à l'intervention d'un système enzymatique de réparation du DNA. Le taux de mutations et la probabilité de cancers semblent résulter d'une compétition entre la réplication du DNA qui transforme les promutations en mutations et une réparation pré-répllicative qui excise les promutations. Les agents, comme les esters de phorbol, qui stimulent la multiplication cellulaire, sont promoteurs de cancers

lorsqu'ils sont administrés après un mutagène. L'antagonisme entre réparation et réplication du DNA est aussi bien illustré dans une expérience de Craddock (1971) faite avec de la diméthylnitrosamine, cancérigène indirect qui est activé surtout dans le foie de sorte que c'est le DNA des hépatocytes qui est le plus fortement alkylé immédiatement après un traitement par la diméthylnitrosamine. Une dose unique provoque rarement un cancer hépatique chez le rat. Par contre, si l'administration de diméthylnitrosamine est accompagnée d'une hépatectomie subtotale, la réplication du DNA, qui se produit environ 20 heures après l'opération, se fait à un moment où le DNA contient encore de nombreuses promutations, ce qui entraîne l'apparition de cancers. Des doses multiples de diméthylnitrosamine conduisent aussi à des cancers hépatiques sans qu'il soit besoin de procéder à une hépatectomie subtotale, mais l'action nécosante de la substance entraîne des tentatives de régénération qui jouent le même rôle; il y aurait simultanément une inactivation du système de réparation (Pegg, 1978).

Le rôle de la réparation pour éviter les cancers est souligné par l'incidence très élevée de cancers chez les malades souffrant d'une déficience héréditaire de la réparation du DNA (*xeroderma pigmentosum*, ataxie-télangiectasie, anémie de Fanconi, etc...). Des enquêtes épidémiologiques indiquent même que les hétérozygotes, qui ne montrent cependant pas les symptômes principaux de la maladie, ont un risque de cancer significativement plus élevé que la population en général (Marx, 1978; Chen *et al.*, 1978).

La réparation des promutations jouerait aussi un rôle dans la localisation des tumeurs. La méthylnitrosourée provoque des tumeurs cérébrales chez le jeune rat; l'alkylation du DNA des cellules cérébrales par ce cancérigène direct n'est pas plus élevée que celle du DNA des autres tissus, mais les promutations, notamment l'O<sup>6</sup>-méthylguanine, sont excisées moins efficacement du DNA cérébral que de celui des autres tissus (Kleihues et Bucheler, 1977). La localisation cérébrale s'expliquerait par un défaut de réparation.

Tous ces arguments suggèrent que, dans les circonstances normales, la plupart des promutations disparaissent du DNA. La réparation du DNA apparaît ainsi comme la première ligne de défense de l'organisme contre le cancer. Il est donc de la plus haute importance de connaître les détails moléculaires de cette réparation.

L'enzymologie de la réparation pré-répllicative des dommages potentiellement mutagènes commence à être connue chez les bactéries. Prenons l'exemple de la désamination de la cytosine en uracile. La cellule bactérienne possède une uracile DNA glycosylase (Lindahl *et al.*, 1977) qui enlève l'uracile laissant un site AP (c'est-à-dire sans base = apurinique ou apyrimidinique); une AP endodésoxyribonucléase (Verly et Paquette, 1972) reconnaît le site AP et incise la chaîne près de lui; le site AP est excisé par une exonucléase et la chaîne polynucléotidique est reconstituée par une DNA polymérase et une ligase (Gossard et Verly, 1978).

La situation est plus compliquée chez les eucaryotes parce que la réparation du DNA se déroule dans le complexe chromatinien. La seule présence des enzymes intervenant dans la réparation du DNA ne suffit plus; ils doivent se trouver dans la chromatine correctement orientés pour travailler sur le DNA nucléaire. Les résultats expérimentaux montrent que certains enzymes de la réparation du DNA sont effectivement localisés dans la chromatine (Thibodeau et Verly, 1976). Par ailleurs, il semblerait que ces enzymes soient synthétisés sous la forme de précurseurs et qu'une maturation intervienne avant qu'ils puissent pénétrer dans la chromatine (Thibodeau et Verly, non publié). On voit donc que, chez l'homme notamment, une déficience de la réparation du DNA et, par conséquent, un plus grand risque de cancer pourrait résulter non seulement d'une atteinte des enzymes qui ont le DNA comme substrat, mais encore d'autres protéines nécessaires à leur maturation et leur insertion dans la chromatine.

#### RÉSUMÉ

La réparation des altérations potentiellement oncogènes avant que le DNA n'ait eu le temps de se répliquer semble constituer la première ligne de défense contre les cancers dus aux agents chimiques et aux radiations. Les mécanismes moléculaires commencent à être connus, mais le problème reste complexe parce que la réparation du DNA nucléaire se déroule dans la chromatine qui est une structure hautement organisée.

#### SUMMARY

Repair of potentially oncogenic damages before DNA replicates appears to be the first line of defense of higher organisms against cancers produced by chemicals or radiations. The molecular details of this repair are progressively uncovered, but the problem remains very complex because the nuclear DNA is located in chromatin which is a highly organized structure.

## BIBLIOGRAPHIE

- CHEN P.C., M.F. LAVIN and C. KIDSON. Identification of ataxia-telangiectasia heterozygotes, a cancer-prone population. *Nature*, 274: 484-486 (1978).
- CRADDOCK V.M. Liver carcinoma induced in rats by single administration of dimethylnitrosamine after partial hepatectomy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 47: 899-905 (1971).
- GERCHMAN L.L. and D.B. LUDLUM. The properties of O<sup>6</sup>-methylguanine in templates for RNA polymerase. *Biochim. Biophys. Acta*, 308: 310-316 (1973).
- GOSSARD F. and W.G. VERLY. Properties of the main endonuclease specific for apurinic sites of *E. coli* (endonuclease VI). Mechanism of apurinic site excision from DNA. *Eur. J. Biochem.*, 82: 321-332 (1978).
- KLEIHUES P. and J. BUCHELER. Long-term persistence of O<sup>6</sup>-methylguanine in rat brain. *Nature*, 269: 625-626 (1977).
- LINDAHL T., S. LJUNGQUIST, W. SIEGERT, B. NYBERG and B. SPERRENS. DNA N-glycosidases. Properties of uracil DNA glucosidase from *E. coli*. *J. Biol. Chem.*, 252: 3286-3294 (1977).
- MCCANN J., E. CHOI, E. YAMASAKI and B.N. AMES. Detection of carcinogens in the *Salmonella*/microsomes test: assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sc. (US)*, 72: 5135-5139 (1975).
- MARX J.L. DNA repair: new clues to carcinogenesis. *Science*, 200: 518-521 (1978).
- PEGG A.E. Dimethylnitrosamine inhibits enzymatic removal of O<sup>6</sup>-methylguanine from DNA. *Nature*, 274: 182-184 (1978).
- RADMAN M. SOS repair hypothesis: phenomenology of an inducible DNA repair which is accompanied by mutagenesis, in « Molecular mechanisms for repair of DNA » (Hanawalt P.C. et R.B. Setlow, ed.), Plenum Publ. Corp., New York, part A, 355-367 (1975).
- THIBODEAU L. and W.G. VERLY. Endonucleases for apurinic sites in plants. *FEBS letters*, 69: 183-185 (1976).
- VERLY W.G. and Y. PAQUETTE. An endonuclease for depurinated DNA in *E. coli*. *Can. J. Biochem.*, 50: 217-224 (1972).

(Service de Biochimie, Faculté des Sciences de l'Université de Liège.)

M. le Président, au nom de l'Académie, félicite M. Verly et le remercie d'avoir bien voulu apporter à cette tribune le fruit de ses recherches particulièrement remarquables.

## Discussion

*M. Z. M. Bacq.* — J'ai été très heureux d'entendre le bel exposé de M. Verly. Il vient, bien à point, apporter un argument optimiste très important dans les âpres discussions que suscite, à l'heure actuelle, l'utilisation pacifique de l'énergie atomique. Un grand pourcentage — même peut-être une majorité — des théoriciens de la radiobiologie ne veulent pas s'écarter de la loi linéaire qui dit que toute dose de radiation ionisante absorbée est efficace, que les effets s'additionnent et qu'il n'y a pas de réparation. Il est sous-entendu que les effets des radiations ionisantes ne peuvent être que néfastes, ce qui est contesté pour les très faibles débits continus (le back-ground naturel par exemple).

Les processus de réparation du DNA (dont aucun biologiste moléculaire ne conteste l'existence) ne sont jamais pris en considération par les théoriciens de la radiobiologie parce qu'on ne peut pas, *techniquement parlant*, les faire entrer dans les équations de base qui servent à tous les calculs des effets génétiques et cancérogènes. Les mathématiciens ont besoin d'une théorie simple pour leurs calculs; la diversité des processus de réparation et leur variabilité (selon les tissus, les espèces et aussi les individus) les déconcertent; ils préfèrent les oublier. Les résultats de leurs calculs sont donc *pessimistes* puisqu'ils négligent l'influence favorable des processus de réparation.

La question que j'aimerais poser à M. Verly est la suivante : puisque, en cas de défaillance des processus de réparation, la lésion du DNA ne donne lieu à une véritable *mutation* qu'au moment de la mitose qui suit la constitution de la lésion, il serait logique d'admettre que les substances qui bloquent *temporairement* la mitose doivent diminuer l'effet des radiations en augmentant le *temps* pendant lequel les systèmes enzymatiques de réparation peuvent agir. Nous avons M. Goutier et moi-même, suggéré en 1967 que l'inhibition mitotique provoquée par les radioprotecteurs (cysteamine, AET, etc.), pouvait être un des mécanismes d'action de ces protecteurs (*Brookhaven Symposia in Biology: Recovery and repair mechanisms in radiobiology*, 1967, n° 20, p. 241-262). Est-ce que cette possibilité d'interprétation est toujours valable?

*M. W. G. Verly.* — J'en suis persuadé. Suivant la même idée, nous avons eu longtemps deux lignes de recherches parallèles : l'une était l'étude du mécanisme de la réparation du DNA et l'autre, l'étude d'inhibiteurs de la division cellulaire ayant une spécificité tissulaire. En passant du Canada à Liège, nous avons concentré nos efforts sur l'étude du mécanisme de la réparation et nous avons abandonné

l'autre sujet. Mais nous étions convaincus qu'en utilisant des inhibiteurs spécifiques de la division cellulaire, nous aurions pu diminuer l'incidence des cancers dans le tissu où les mitoses auraient été freinées.

*M. M. Appelmans.* — Je félicite M. Verly pour ce brillant exposé.

Le *xeroderma pigmentosum* est fréquent en Afrique centrale, plus spécialement chez les Bantous albinos.

Fait curieux, alors que les radiations sont concentrées au fond d'œil, les tumeurs semblent confinées au revêtement cutanéomuqueux, et plus particulièrement aux bords libres des paupières.

*M. W. G. Verly.* — Les ultra-violetts vont-ils jusqu'au fond de l'œil ? Car ce sont les dimères de pyrimidines formés par les ultra-violetts qui ne sont pas excisés, qui sont responsables des tumeurs. L'absence de formation de dimères de pyrimidines dans le fond de l'œil pourrait expliquer qu'il n'y ait pas de tumeurs du fond de l'œil, mais exclusivement des tumeurs cutanées chez les patients atteints de *xeroderma pigmentosum*.

*M. M. Herlant.* — Je voudrais demander à M. Verly si le mécanisme d'action des virus cancérigènes s'intègre dans le processus qu'il vient de nous exposer.

*M. W. G. Verly.* — Non, je l'exclus, mais en espérant que, lorsque l'on comprendra mieux le mécanisme de l'oncogenèse virale et celle due aux mutations, on pourra établir une théorie générale qui expliquera à la fois l'une et l'autre.

*M. Ch. M. Lapière.* — Parmi les épithéliomas qui atteignent la race humaine, ceux qui sont localisés au niveau de l'épiderme sont manifestement les plus fréquents. Leur localisation aux parties découvertes indique clairement l'effet des radiations ionisantes dans leur genèse. Des radiations ultraviolettes pourraient intervenir comme agent mutagène et ultérieurement aussi comme promoteur, principalement en cas de brûlures solaires. Des agents pharmacologiques qui potentialisent fortement l'action des UVA sont les psoralènes utilisés à l'heure actuelle comme agents thérapeutiques dans le traitement du psoriasis. Que pensez-vous de leur potentialité comme agent cancérigène ?

*M. W.G. Verly.* — Le psoralène s'intercale entre les paires de bases et, après irradiation par des UV longs, forme des ponts entre les chaînes du DNA. Il s'agit là d'une lésion majeure. Lorsque le DNA essaie de se répliquer pendant la phase S du cycle cellulaire et que la DNA polymérase arrive à ce pont intercaténaire, si elle ne passe pas, la lésion est mortelle. C'est cette action cytotoxique qui est recherchée dans le traitement du psoriasis.

Mais si un mécanisme SOS, qu'il soit induit ou qu'il existe déjà dans la cellule, permet à la DNA polymérase de franchir la lésion, la probabilité d'une mutation qui peut être cancérigène n'est pas à exclure. Ce risque existe probablement même si, jusqu'à présent, on n'a pas la preuve statistique que le traitement par le psoralène soit à l'origine de cancers. Il est évident, par ailleurs, que l'on peut accepter un certain risque pour traiter une maladie qui peut être très ennuyeuse. N'en accepte-t-on pas un chaque fois que l'on se soumet à une radiographie?

\*

\*\*