

**M/S : médecine sciences**



## **FANCD1 et BRCA2, un seul et même gène ? FANCD1 and BRCA2: the same gene?**

Dora Papadopoulo et Ethel Moustacchi

Volume 18, numéro 11, novembre 2002

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/000456ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)  
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Papadopoulo, D. & Moustacchi, E. (2002). FANCD1 et BRCA2, un seul et même gène ? *M/S : médecine sciences*, 18(11), 1058–1061.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2002

Cet document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

**é**rudit

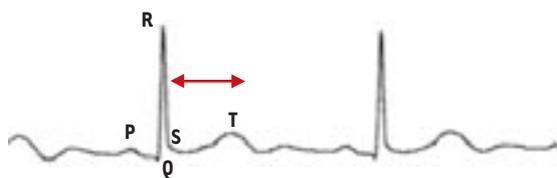
Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

## SYNDROME DU QT LONG

Le phénotype du syndrome du QT long congénital est caractérisé par un espace QT anormalement long à l'ECG. La découverte de la maladie concerne souvent des sujets jeunes. Il existe une prédominance féminine, qui a été retrouvée dans le registre international et dans plusieurs études cliniques où le critère de diagnostic était purement électrocardiographique. Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le fait que les femmes ont physiologiquement un espace QT plus long que celui des hommes. Les sujets atteints ont une bradycardie sinusale relative. Le problème majeur posé par ce syndrome est que certains sujets porteurs de l'anomalie génétique feront des syncopes par trouble du rythme ventriculaire pouvant conduire à la mort subite. Il s'agit de tachycardies ventriculaires polymorphes paroxystiques, entrecoupées de retour en rythme sinusal, ayant toutes les caractéristiques des torsades de pointes. Les syncopes apparaissent habituellement dans des situations de stress, surtout lors d'une émotion mais peuvent aussi apparaître au repos (*source: site <http://www.ifr26.nantes.inserm.fr>*).



## RÉFÉRENCES

1. Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WJ, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1500-5.
2. Marban E. Cardiac channelopathies. *Nature* 2002; 415: 213-8.
3. Towbin JA, Vatta M, Li H. Genetics of Brugada, long QT, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia syndromes. *J Electrocardiol* 2000; 33 Suppl: 11-22.
4. Naccarelli GV, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: clinical, genetic, cellular, and molecular abnormalities. *Am J Med* 2001; 110: 573-81.
5. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 1999; 23: 20-1.
6. Nerbonne JM, Nichols CG, Schwarz TL, Escande D. Genetic manipulation of cardiac K<sup>+</sup> channel function in mice: what have we learned, and where do we go from here? *Circ Res* 2001; 89: 944-56.
7. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 219-33.
8. Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. *Circ Res* 2002; 90: 939-50.
9. Gima K, Rudy Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: a model study. *Circ Res* 2002; 90: 889-96.
10. Noble D. Modeling the heart: from genes to cells to the whole organ. *Science* 2002; 295: 1678-82.

## NOUVELLE

### FANCD1 et BRCA2, un seul et même gène ?

Dora Papadopoulou, Ethel Moustacchi

Cnrs UMR 218, Institut Curie,  
Section de Recherche,  
26, rue d'Ulm,  
75248 Paris Cedex 05, France.

> L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie héréditaire autosomique récessive, caractérisée par des anomalies du développement, une pancytopenie sévère et une prédisposition aux leucémies myéloïdes aiguës. Cette maladie rare résulte de mutations bi-alléliques dans l'un des huit gènes *FANC* (*A*, *B*, *C*, *D1*, *D2*, *E*, *F* et *G*) qui reflètent huit groupes de complémentation déterminés par hybridation somatique (pour revue, voir [1]). À l'exception des gènes *B* et *D1*, tous ces gènes ont été clonés. La séquence primaire des protéines correspondantes ne révèle aucun domaine fonctionnel connu et

ces protéines n'ont pas d'orthologues chez les procaryotes, les eucaryotes unicellulaires ou, à l'exception de *FANCD2*, chez les non vertébrés. Il a été démontré que les protéines Fanc *A*, *C*, *E*, *F* et *G* interagissent pour former un complexe nucléaire ([2] et Figure 1). Des mutations dans l'un des gènes *FANC A*, *B*, *C*, *E*, *F* et *G* empêchent la formation du complexe, dont la présence dans le noyau est nécessaire pour corriger le phénotype AF d'hypersensibilité aux agents pontant l'ADN, tels que la mitomycine C [2, 3]. Les produits des gènes *FANCD1* et *FANCD2* ne participent pas au complexe. Cependant, la

présence du complexe est nécessaire à l'activation de la protéine FancD2 en une isoforme mono-ubiquitinylée FancD2-L qui, dans les cellules normales, s'accumule dans des foyers nucléaires en réponse à des dommages spécifiques de l'ADN [4]. De plus, il a été démontré que FancD2 est phosphorylée par le produit du gène *ATM* (*ataxia telangiectasia mutated*) et cette phosphorylation est nécessaire pour le contrôle de la progression de la phase S du cycle cellulaire en présence de dommages induits par les radiations ionisantes (Figure 1) [5]. Le premier rapprochement entre des gènes

*FANCD2* et les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, impliqués dans la prédisposition familiale au cancer du sein et de l'ovaire, a été rapporté l'an dernier par l'équipe d'Alan D'Andrea. Ces auteurs ont montré que *FanCD2-L* et *Brca1* sont co-localisées dans les foyers formés au niveau de l'ADN endommagé et que les deux protéines co-immunoprécipitent. La mono-ubiquitinylation de *FanCD2* semble agir comme un signal pour l'accu-

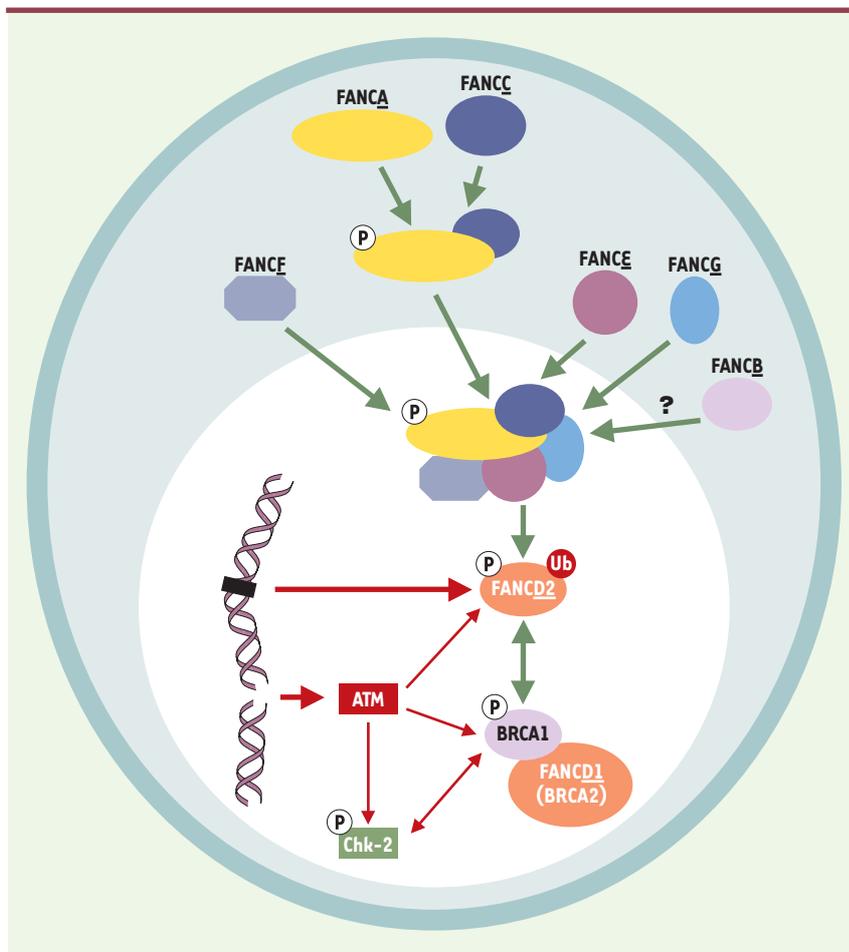
mulation de *FanCD2-L* dans les foyers [4]. L'interaction de *FanCD2* et *Brca1* suggère que ces deux protéines contrôlent une même voie métabolique de gestion de dommages spécifiques, tels que les cassures double brin et les pontages interbrin de l'ADN. En accord avec cette hypothèse, on observe que les cellules embryonnaires de souris déficientes dans les gènes essentiels *BRCA1* ou *BRCA2* (la souris n'est pas

viable si l'un de ces deux gènes est inactivé) présentent un phénotype similaire à celui des cellules AF, c'est-à-dire qu'elles sont hypersensibles aux agents pontant l'ADN et aux radiations ionisantes et montrent une augmentation importante des anomalies chromosomiques.

Le gène *BRCA1* fait partie d'un complexe multiprotéique, *BASC* (*Brca1 associated genome surveillance complex*), qui comporte plusieurs protéines de la réparation de l'ADN. Ainsi, on trouve dans ce complexe le produit du gène *ATM*, impliqué dans la reconnaissance et/ou la signalisation des cassures de l'ADN, des hélicases telles que *BLM*, *WRN*, *BACH1*, des protéines de réparation des mésappariements, *Msh2*, *Msh6*, *Mlh1* et les produits des gènes *RAD50*, *MRE11*, *NBS1* participant à la réparation des cassures double brin de l'ADN [6]. Ce complexe participerait à la détection et/ou à la signalisation des structures anormales de l'ADN et coordonnerait le choix du mécanisme de réparation.

Le gène *BRCA2* est localisé sur le chromosome 13q12-13 et comporte 27 exons qui codent pour une protéine de 3418 aa (Figure 2). Celle-ci contient, dans sa partie centrale, dans l'exon 11 qui code pour la moitié de la protéine, 8 répétitions d'environ 40 aa, appelées motifs BRC. Six de ces répétitions s'associent à la protéine Rad51, impliquée dans la recombinaison homologue. *Brca2* co-localise avec *Brca1* dans les foyers nucléaires en présence de dommages de l'ADN et une interaction directe entre les deux protéines a été mise en évidence [7]. Alors que l'inactivation de *BRCA2* dans les cellules embryonnaires de souris conduit, comme on l'a mentionné plus haut, à une mort embryonnaire précoce, une délétion de la partie C-terminale de la protéine permet le développement de l'animal [8]. Or, les souris portant cette délétion présentent un phénotype qui rappelle celui de patients AF.

Cet ensemble d'observations a conduit Howlett *et al.* [9] à rechercher des mutations dans *BRCA1* et *BRCA2* dans les cellules AF des groupes de complémentation B et D1 dont les gènes ne sont pas encore clonés. Aucune mutation n'a été décelée dans



**Figure 1. Représentation schématique de la voie Fanc/Brca.** *FanCD2* fonctionne à l'intersection de deux voies de signalisation. Les dommages de l'ADN activent la mono-ubiquitinylation de *FanCD2* qui est dépendante de la présence du complexe Fanc (*A/C/G/E/F*) et de *Brca1*. Le produit du gène *FANCB*, le seul gène *FANCD* non identifié à ce jour, semble être aussi dans le complexe (1,4). La présence de *FanCD1* (*Brca2*) pourrait être nécessaire soit pour la mono-ubiquitinylation de *FanCD2*, soit pour le recrutement de la machinerie de la réparation. La mono-ubiquitinylation de *FanCD2* semble agir comme signal pour l'accumulation de *FanCD2* et de *Brca1* dans des foyers nucléaires aux sites de l'ADN endommagé où la réparation pourrait avoir lieu. La présence des cassures de l'ADN (produites par les radiations ionisantes ou au cours de l'incision de pontages interbrins de l'ADN) active la protéine *ATM* qui phosphoryle *FanCD2*, *Brca1*, *Chk2* et d'autres protéines qui vont coopérer pour arrêter la progression de la phase S du cycle cellulaire afin que les dommages aient le temps d'être réparés efficacement.

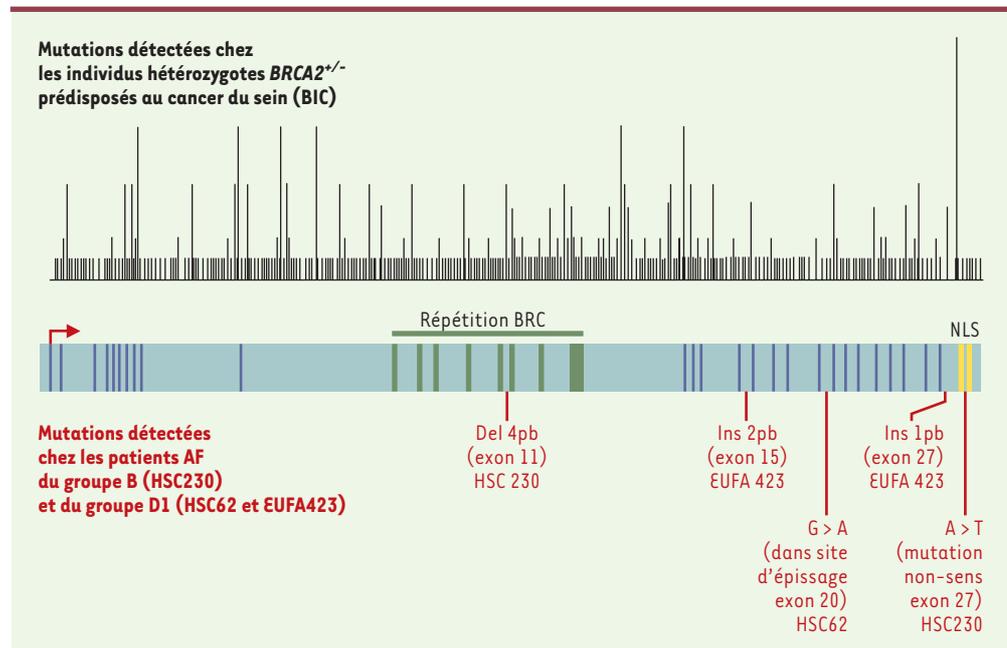
*BRCA1*, alors que, fait important, des mutations bi-alléliques ont été trouvées dans *BRCA2* (Figure 2). Ainsi, dans les cellules AF-D1 (lignée HSC62), les deux allèles de *BRCA2* sont mutés; ils présentent une mutation faux-sens dans le site d'épissage précédant l'exon 20, ce qui résulte en une délétion de 4 aa dans la partie C-terminale de la protéine Brca2. Dans l'étude très complète de cellules provenant d'un autre patient du même groupe génétique de complémentation D1 (EUFA423), il a également été mis en évidence des mutations bi-alléliques dans l'exon 15 et dans l'exon 27 de *BRCA2*, mutations qui engendrent des délétions dans la partie C-terminale de la protéine. Ces dernières mutations ont été précédemment détectées chez des individus hétérozygotes *BRCA2*<sup>+/-</sup> prédisposés ou ayant développé un cancer du sein (banque de données BIC, *breast cancer information core*). L'étude quantitative, par Western blot, de l'expression de Brca2 dans la lignée EUFA423 révèle la présence de protéines tronquées. De plus, l'analyse au niveau protéique des cellules des parents et de la fratrie non affectée de ce patient, indique également la présence d'une protéine tronquée de provenance paternelle (mutation dans l'exon 15) ou maternelle (mutation dans l'exon 27). Il est également montré que la fréquence d'aberrations chromosomiques, élevée après traitement à la mitomycine C des cellules EUFA423, est diminuée par introduction d'un vecteur d'expression portant le cDNA de *BRCA2* et revient à un niveau normal après transfert du chromosome 13 humain.

Dans les cellules d'un patient du groupe de complémentation B (lignée HSC230), une mutation tronquante dans l'exon 11, mutation largement rap-

portée dans la banque de données BIC, est détectée sur l'un des allèles de *BRCA2*. L'autre allèle porte une mutation dans l'exon 27 qui aboutit à un codon stop. Cette dernière mutation est présente dans environ 1 % des individus normaux de la population des États-Unis ne présentant pas un risque particulier de cancer du sein (BIC). Des mutations bi-alléliques de *BRCA2* ont également été trouvées dans deux lignées dérivées de patients AF non encore assignés à un groupe de complémentation. Dans l'une des lignées, EUFA579, une mutation est observée dans l'exon 11 (TC > AG) pour l'un des allèles et dans l'exon 13 (G > A) pour l'autre allèle. Dans l'autre lignée, AP37P, ce sont les exons 18 et 20 qui portent les transversions G > T et C > A respectivement. Des cas isolés sont rapportés dans la banque de données BIC pour chacune de ces mutations. À l'exception de la lignée EUFA423 (groupe AF-D1) aucun essai de complémentation ou d'analyse de la protéine Brca2 ne sont rapportés. De même, le

statut de la protéine Brca2 n'a pas été examiné dans tous les autres groupes de complémentation de l'AF (A, C, E, F, G et D2). Rappelons que pour ces groupes, les gènes *FANC* ont été clonés et chacun d'eux est le seul à corriger le phénotype AF correspondant [1]. Autrement dit, pour tous les patients appartenant à ces groupes autres que B et D1, soit plus de 95 % de tous les malades AF, le gène *BRCA2* ne serait pas impliqué.

Il faut noter que les groupes B et D1 sont très rares. En effet, moins de 5 % de l'ensemble des familles porteuses de gènes *FANC* ont été assignés à ces groupes, ce qui représente, compte tenu de la fréquence globale de cette maladie (1/300 000), une fréquence de porteurs de ces gènes d'environ 1 pour 10 millions. La fréquence des hétérozygotes pour *BRCA2* est estimée à environ 0,068 % de la population [10], ce qui prédit une fréquence d'homozygotes *BRCA2* d'environ 5 pour 10 millions, plus élevée que celle observée pour les patients



**Figure 2. Représentation schématique de l'ADN du gène *BRCA2*.** *BRCA2* code pour une protéine de 3418 aa. Les 27 exons sont représentés, le codon *start* est dans l'exon 2. Les 8 motifs BRC dans la partie centrale de l'exon 11 ainsi que le signal de localisation nucléaire (NLS) dans l'exon 27 sont indiqués. Des mutations tronquantes (*frameshifts*, non-sens) détectées chez les individus hétérozygotes *BRCA2*<sup>+/-</sup> et associées à une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire sont réparties sur toute la partie codante. Les mutations bi-alléliques (*frameshifts*, non-sens) détectées chez les patients atteints d'anémie de Fanconi du groupe B et D1 sont indiquées en rouge. BIC: *breast cancer information core*.



AF de groupes B et D1. Les auteurs suggèrent que les altérations de la région 5' du gène *BRCA2* conduiraient, comme chez la souris, à une létalité embryonnaire, les cinq patients AF examinés présentant en effet des mutations bialléliques dans la région 3' du gène *BRCA2*.

Sur la base des données présentées dans l'article de Howlett *et al.* [9], il n'est pas possible de conclure que le patient AF du groupe B résulte de mutations dans le gène *BRCA2*, car l'une des mutations rapportée correspond à un polymorphisme répertorié. De même, pour les deux patients AF de groupe non encore déterminé, il n'y a pas de preuve que les mutations faux sens détectées dans *BRCA2* altèrent la fonction de cette protéine.

En conclusion, le travail de Howlett *et al.* a révélé plusieurs points remarquables: (1) fait exceptionnel, des individus viables homozygotes pour *BRCA2* ont été identifiés; (2) chez les hétérozygotes *BRCA2*<sup>+/-</sup>, les mutations sont réparties sur la totalité de la protéine alors que les mutations bi-alléliques, détectées chez les patients AF, se localisent dans la partie C-terminale de *Brca2*; (3) pour les deux patients AF-D1, il semble plausible que le gène *FANCD1* soit en

fait le gène *BRCA2*; (4) s'il en est ainsi, un même gène contrôlerait, à l'état hétérozygote, la prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, alors qu'à l'état homozygote, il conduirait à une pathologie sévère, l'AF, prédisposant aux leucémies.

Il est bien établi que la réponse au stress génotoxique requiert le fonctionnement d'un ensemble de protéines. Ce travail

montre que les produits des gènes *BRCA1*, *BRCA2/FANCD1* et tous les autres gènes *FANC* coopèrent au sein d'un même complexe pour assurer l'intégrité du génome lorsque ce dernier est gravement endommagé par des pontages inter-brins ou des cassures double brin de l'ADN. ♦

***FANCD1* and *BRCA2*: the same gene?**

## RÉFÉRENCES

- Grompe M, D'Andrea A. Fanconi anemia and DNA repair. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2253-9.
- Garcia-Higuera I, Kuang Y, Naf D, Wasik J, D'Andrea A. Fanconi anemia proteins FANCA, FANCC and FANCG/XRCC9 interact in a functional nuclear complex. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4866-73.
- Medhurst AL, Huber PAJ, Waisfisz Q, de Winter JP, Mathew CG. Direct interactions of the five known Fanconi anemia proteins suggest a common functional pathway. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 423-9.
- Garcia-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, *et al.* Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell* 2001; 7: 249-62.
- Taniguchi T, Garcia-Higuera I, Xu B, *et al.* Convergence of the Fanconi anemia and ataxia telangiectasia signaling pathways. *Cell* 2002; 109: 459-72.
- Wang Y, Cortez D, Yazdi P, Neff N, Elledge SJ, Qin J. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev* 2000; 14: 927-39.
- Chen J, Siver DP, Walpita D, *et al.* Stable interaction between the products of the BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes in mitotic and meiotic cells. *Mol Cell* 1998; 2: 3317-28.
- McAllister KA, Benett LM, Houle CD, *et al.* Cancer susceptibility of mice with a homozygous deletion in the COOH-terminal domain of the BRCA2 gene. *Cancer Res* 2002; 62: 990-4.
- Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, *et al.* Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 2002; 297: 606-9.
- Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, *et al.* A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002; 86: 76-83.

## NOUVELLE

### La relaxine : une ancienne hormone trouve enfin ses récepteurs

Nicolas Chartrel, Hubert Vaudry

> L'histoire de la relaxine commence il y a 75 ans lorsque Frederick Hisaw, en étudiant les activités hormonales du corps jaune du follicule ovarien, identifie deux principes actifs, la « corporine », qui induit des transformations de type progestatif dans l'utérus, et la « relaxine » qui provoque un relâchement de la symphyse pubienne [1]. Ce n'est que 50 ans plus tard que la structure de la molécule responsable de l'activité myorelaxante a pu être élucidée [2]. La relaxine

est une hormone polypeptidique de structure hétérodimérique appartenant à la superfamille de l'insuline (Figure 1) qui comprend également les *insulin-like growth factor-I et -II* (IGF-I et -II) et le *relaxin-like factor* (RLF ou INSL3). Chez la femme, la relaxine est essentiellement produite par le corps jaune alors que chez l'homme, la principale source de relaxine réside dans la prostate [3, 4]. Chez de nombreuses espèces de mammifères comme le porc, le

Inserm U.413, Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides n° 23, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

rat ou le cobaye, la relaxine joue un rôle essentiel dans la croissance et le remodelage des organes génitaux pendant la gestation et plus particulièrement au moment de la parturition, en provoquant l'élongation des

ligaments pelviens et le relâchement du col de l'utérus [5]. De plus, chez le rat, la relaxine inhibe les contractions spontanées ou induites par l'ocytocine du myomètre utérin. Cependant, chez la femme, la relaxine n'exerce aucune activité sur la relaxation du col de l'utérus pendant l'accouchement. En revanche, dans l'espèce humaine, un pic de relaxine circulante est observé en début de grossesse, au moment de la nidification de l'embryon, et il a été