

L'oncogénèse entretenue par une boucle de transformation autocrine

Olivier Coqueret, Benjamin Barré

Centre de lutte contre le cancer Paul Papin, Inserm U892, 2, rue Moll, 49033 Angers, France.
olivier.coqueret@univ-angers.fr
b.barre@unimedia.fr



La notion d'« addiction oncogénique »

À la suite de mutations ou de réarrangements chromosomiques, les protéines impliquées dans les processus de division cellulaire acquièrent la capacité de transformer les cellules et d'induire un processus de cancérisation [1]. Dans la plupart des cas, cette activité anormale se traduit par une activation excessive des complexes cyclines/cdk qui induisent la progression vers la phase S. En réponse à la phosphorylation de la protéine Rb (rétinoblastome), les facteurs de transcription E2F sont activés de manière anormale, aboutissant à un déclenchement inapproprié de la réplication de l'ADN. Face à cette activité oncogénique, la cellule dispose de mécanismes de protection qui induisent la mort cellulaire *via* l'induction de la sénescence, de l'autophagie ou de l'apoptose [2-4]. Ces mécanismes sont déclenchés soit par le stress réplicatif consécutif à un fonctionnement anormal des fourches de réplication, soit par les produits du locus *INK4/Arf* [5, 6]. Ces événements aboutissent à l'activation des suppresseurs de tumeurs Rb et p53 et à l'induction de p21^{waf1} ou de la voie Puma-Bax. Dans des conditions normales, le déclenchement d'une activité oncogénique est donc un événement contrôlé qui aboutit à la mort cellulaire [7]. La progression du processus de transformation implique donc l'inactivation de ces mécanismes de protection. On pense généralement que l'échappement tumoral repose sur une pression oncogénique constante permettant

l'acquisition de modifications génétiques additionnelles et l'acquisition d'avantages sélectifs. Cette influence continue a abouti à la notion d'« addiction oncogénique » selon laquelle la viabilité d'une cellule tumorale dépend de l'activation continue d'une voie oncogénique alors que celle-ci n'est pas forcément nécessaire à la viabilité d'une cellule normale. La caractérisation pour chaque tumeur de ce mécanisme d'addiction permettrait au niveau clinique de cibler la voie essentielle à la survie des cellules tumorales. Si elle se révèle applicable, cette notion sera un enjeu majeur pour rationaliser l'utilisation des thérapies ciblées.

La compréhension des mécanismes de transformation cellulaire vient d'être approfondie de manière importante par le laboratoire de Kevin Struhl [8]. Ces travaux ont caractérisé le processus de transformation induit par l'oncogène *Src*. Cette kinase sous membranaire est connue pour être suractivée dans de nombreux cancers et sa capacité à transformer les cellules repose en partie sur l'activation directe des facteurs de transcription STAT3 [9, 10]. Ces protéines, une fois activées, migrent dans le noyau pour induire une expression anormale des gènes impliqués dans le cycle cellulaire, la survie et le processus métastatique [11]. La caractérisation initiale de ce processus a montré que la transformation cellulaire induite par v-Src repose sur une suractivation des gènes *Myc* et *Cycline D* par STAT3, aboutissant à une progression anormale de

la phase G1. Dans ce modèle, il était supposé que cette voie oncogénique était induite de manière constante et que la phosphorylation de STAT3 par Src était un phénomène direct et initiateur.

Une petite « pincée » de src suffit à enclencher un processus tumoral

Les travaux d'Iliopoulos *et al.* montrent de manière surprenante qu'une induction courte de src est suffisante pour induire la transformation de cellules mammaires [8]. Cinq minutes d'expression permettent la formation et le maintien de mammosphères¹ qui témoignent d'un processus cellulaire tumoral. Ces résultats indiquent également que l'activation de STAT3 par Src n'est probablement pas directe mais que cet effet repose sur l'activation du facteur de transcription NF-κB et sur l'induction d'une boucle autocrine de production d'IL(interleukine)-6 (Figure 1). Cette cytokine est induite en réponse à l'expression du micro(mi)ARN LIN28B qui permet la dégradation de let7. Le miARN let7 inhibe normalement la production d'IL-6 en se fixant sur la partie 3'UTR de l'ARNm de cette cytokine. La dégradation de let7 permet donc une production autocrine d'IL-6 qui va ensuite induire l'activation de STAT3 et l'expression des gènes nécessaires à la

¹ Les mammosphères sont des cellules de glande mammaire proliférant sous la forme d'agrégats cellulaires (sphères). Beaucoup de cellules de différents tissus peuvent croître sous cette forme (neurosphères, colonosphères, etc.), généralement favorisée par un milieu sans sérum et l'ajout de cytokines de type FGF et EGF.

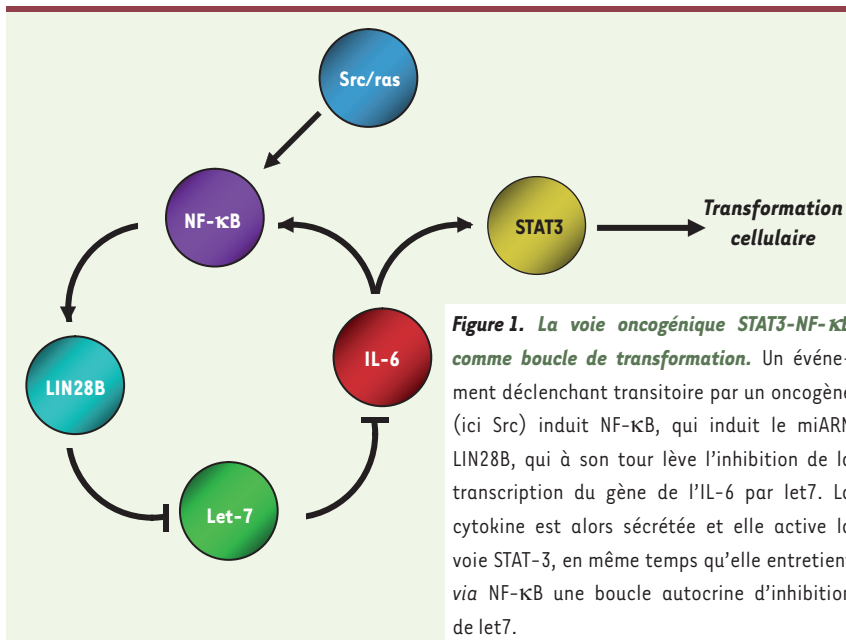


Figure 1. La voie oncogénique STAT3-NF-κB comme boucle de transformation. Un événement déclenchant transitoire par un oncogène (ici Src) induit NF-κB, qui induit le miARN LIN28B, qui à son tour lève l'inhibition de la transcription du gène de l'IL-6 par let7. La cytokine est alors sécrétée et elle active la voie STAT-3, en même temps qu'elle entretient via NF-κB une boucle autocrine d'inhibition de let7.

transformation cellulaire. L'IL-6 étant également un activateur de NF-κB, sa production autocrine réactive le facteur de transcription et l'expression du miARN LIN28B et, par voie de conséquence, maintient la perte de let7 et la boucle autocrine d'IL-6. Selon ce modèle, l'activation de STAT3 n'est plus une conséquence directe de l'activation de src mais elle est plutôt due à une production secondaire d'IL-6. Ce travail présente des perspectives cliniques intéressantes. D'une part, les conclusions obtenues semblent en partie généralisables puisque la transformation par l'oncogène ras s'appuie également sur une activation de la voie IL-6-NF-κB et sur la perte de let7. Ces résultats pourraient donc également concerner des tumeurs addictives à l'oncogène ras qui n'étaient pas vraiment connues pour reposer *a priori* sur l'activation de la voie IL-6-STAT3. D'autre part, en mesurant l'expression d'ARN messagers dans les tissus sains ou cancéreux, les auteurs montrent que les quantités de let7 dans différents types tumoraux sont inversement proportionnelles aux taux d'IL-6 détectés. La signature NF-κB⁺STAT3⁺LIN28B⁺let7⁻ pourrait donc être caractéristique de l'agressivité tumorale et pourrait éga-

lement définir une population tumorale qui serait particulièrement sensible à des thérapies ciblées dirigées contre la voie IL-6-STAT3. Cependant, ces résultats pourraient compliquer l'utilisation des thérapies ciblées. En effet, ces dernières reposent pour la plupart sur l'idée de caractériser et d'inhiber l'oncogène addictif d'une tumeur. Selon cette étude, l'utilisation de médicaments dirigés contre src comme le dasatinib ne présenterait que peu d'intérêt dans une tumeur exprimant des formes actives de cette kinase, puisqu'elle serait devenue dépendante de NF-κB-STAT3.

Autonomisation du processus cancéreux vis-à-vis de l'oncogène déclenchant

Ces travaux montrent donc que la transformation cellulaire induite par les oncogènes ras ou src induit une boucle d'activation NF-κB-LIN28B-IL-6-STAT3 et un état de transformation cellulaire qui devient indépendant de l'induction oncogénique initiale (Figure 1). Ce travail conforte des observations récentes montrant que la coopération STAT3-NF-κB joue un rôle essentiel dans la transformation cellulaire [12]. Il est probable que l'association entre

ces deux facteurs de transcription soit également un élément clef dans ce modèle. Ces résultats suggèrent également que l'activation de STAT3 par l'oncogène Src pourrait être indirecte alors qu'on pensait que cette interaction entre la kinase et le facteur de transcription était un événement précoce et initiateur. La nécessité d'un lien direct entre STAT3 et Src devient alors moins évidente, puisque en réponse à une boucle autocrine de production d'IL-6, la phosphorylation du facteur de transcription repose normalement sur les kinases de type JAK (Janus kinase).

Il est important de noter que cette boucle d'activation permet manifestement à la cellule d'échapper aux mécanismes la protégeant d'une activité oncogénique. Comme nous le décrivons ci-dessus, une activation anormale de la voie NF-κB-STAT3 devrait se traduire par l'activation des suppresseurs de tumeurs p53 et Rb via le locus *INK4-Arf* ou par une induction du stress réplicatif. Le modèle cellulaire utilisé par les auteurs ne correspond pas à des cellules primaires mais à des cellules immortalisées présentant une délétion du chromosome 9 entraînant une inactivation du locus *INK4-Arf*. Si les protéines p14Arf et p16INK4 ne sont plus fonctionnelles dans ce modèle, il est probable que les cellules ayant la signature NF-κB⁺STAT3⁺LIN28B⁺let7⁻ ont une forte instabilité génétique due au maintien du stress réplicatif. Il sera donc particulièrement intéressant de répéter cette induction transitoire de src dans des cellules primaires pour déterminer si cette voie oncogénique peut se mettre en place dans des conditions normales ou si son apparition repose au préalable sur un événement initial de transformation. ♦

Transient transformation as a permanent oncogenic loop

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



RÉFÉRENCES

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000 ; 100 : 57-70.
2. Bartkova J, Horejsi Z, Koed K, et al. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature* 2005 ; 434 : 864-70.
3. Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. *Cell* 2009 ; 137 : 1062-75.
4. Collado M, Gil J, Efeyan A, et al. Tumour biology: senescence in premalignant tumours. *Nature* 2005 ; 436 : 642.
5. Gorgoulis VG, Vassiliou LV, Karakaidos P, et al. Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions. *Nature* 2005 ; 434 : 907-13.
6. Sherr CJ. The INK4a/ARF network in tumour suppression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 ; 2 : 731-7.
7. Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell* 2009 ; 136 : 823-37.
8. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF-kappaB, Lin28, Let-7 microRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell* 2009 ; 139 : 693-706.
9. Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, et al. Stat3 as an oncogene. *Cell* 1999 ; 98 : 295-303.
10. Bromberg JF, Horvath CM, Besser D, et al. Stat3 activation is required for cellular transformation by v-src. *Mol Cell Biol* 1998 ; 18 : 2553-8.
11. Barré B, Vigneron A, Perkins N, et al. The STAT3 oncogene as a predictive marker of drug resistance. *Trends Mol Med* 2007 ; 13 : 4-11.
12. Lee H, Herrmann A, Deng JH, et al. Persistently activated Stat3 maintains constitutive NF-kappaB activity in tumors. *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 283-93.

NOUVELLE

Un nouveau mode d'agrégation des récepteurs nicotiques via une protéine sécrétée à domaines CCP (*complement control protein*)

Marie Gendrel

ENS, département de biologie, Inserm U789, Biologie cellulaire de la synapse, 46, rue d'Ulm, 75005 Paris, France. mgendrel@biologie.ens.fr

► La synapse est une structure spécialisée capable d'assurer une transmission rapide et efficace de l'influx nerveux entre deux cellules excitables. Cette transmission synaptique est possible grâce à l'apposition de la zone présynaptique contenant les vésicules synaptiques chargées en neurotransmetteur et du domaine postsynaptique où les récepteurs du neurotransmetteur sont agrégés. Le recrutement de ces récepteurs constitue donc une phase essentielle pour assurer une neurotransmission efficace. L'agrégation des récepteurs à la membrane se fait par l'intermédiaire de protéines sous-membranaires interagissant avec la région cytoplasmique des récepteurs. De tels processus ont été décrits pour l'agrégation (1) des récepteurs nicotiques à la jonction neuromusculaire des vertébrés (pour revue, voir [1]), (2) des récepteurs du GABA (acide γ aminobutyrique) et de la glycine par la géphyrine aux synapses inhibitrices (pour revue, voir [2]) et

(3) des récepteurs du glutamate par les protéines de la famille MAGUK (*membrane-associated guanylate kinase*) (pour revue, voir [3]). À côté de ces échafaudages cytoplasmiques, il a été démontré que les pentraxines neuronales ont un rôle dans le recrutement des récepteurs ionotropiques du glutamate à travers des interactions extracellulaires [4], mais ces complexes extracellulaires semblent jouer plutôt un rôle modulateur que central dans l'organisation des domaines postsynaptiques [5].

C. elegans, un modèle d'étude des synapses

Afin de comprendre les mécanismes d'agrégation des récepteurs ionotropes aux synapses, nous cherchons à identifier par une approche génétique des protéines impliquées dans l'agrégation des récepteurs nicotiques à la jonction neuromusculaire du nématode *Caenorhabditis elegans*, un ver non parasite pour l'homme. Les propriétés biologi-

ques de *C. elegans* en font un excellent système modèle. Il mesure 1 mm à l'âge adulte, est transparent, possède un cycle de vie court (3,5 jours), et donne naissance à une descendance abondante. Le nématode possède un système nerveux simple composé de 302 neurones et de 7 000 synapses. Chacun de ces neurones est identifiable individuellement sur la base d'une combinaison unique de propriétés telles que leur morphologie, leur connectivité et leur position. La plupart des composants du système nerveux ne sont pas nécessaires au développement, à la survie et à la reproduction des animaux dans les conditions de culture du laboratoire. Cela permet l'isolement de mutants viables chez lesquels les fonctions neurophysiologiques sont néanmoins très altérées. Les outils génétiques puissants disponibles chez *C. elegans* (comme la transgénèse ou l'ARN interférence) font de cet organisme un excellent modèle pour étudier la fonction ou la formation des synapses. La plupart des