HAL
open science

La guerre des clones : une compétition cellulaire antitumorale féroce

Céline de Flori, Augustin Walter, Abd El Moumen Kassoussi, Bernard Mignotte

To cite this version:

Céline de Flori, Augustin Walter, Abd El Moumen Kassoussi, Bernard Mignotte. La guerre des clones : une compétition cellulaire antitumorale féroce. Médecine/Sciences, 2017, 33 (6–7), pp.609-612. 10.1051/medsci/20173306017 . hal-02975549

HAL Id: hal-02975549

https://hal.uvsq.fr/hal-02975549v1

Submitted on 22 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

paradoxe apparent. En effet, dans des conditions cholestatiques, l'activation de S1PR2 par les acides biliaires conjugués dans différents types cellulaires semble promouvoir la destruction hépatocytaire et l'avancée de la maladie vers la fibrose. À l'inverse, l'activation du récepteur TGR5 par les acides biliaires secondaires est connue pour ses propriétés protectrices et favorisant la régénération en condition de surcharge en acides biliaires. Elle pourrait ainsi s'opposer à l'évolution vers la fibrose [4, 6] *(Figure 2)*. Selon le récepteur engagé par les différents acides biliaires, les effets de la signalisation peuvent donc apparaître comme opposés. La composition du *pool* des différents types d'acides biliaires, ainsi que les niveaux d'expression et d'activité de TGR5 et S1PR2, apparaissent donc comme des éléments déterminants dans le contrôle de l'homéostasie biliaire et la survenue de lésions du foie en condition cholestatique.

Ces récepteurs pourraient par conséquent constituer des cibles pharmacologiques intéressantes, bien que complexes, dans le traitement des cholestases. Cette étude suggère notamment que des antagonistes de S1PR2 ou des agonistes de TGR5 pourraient avoir des effets protecteurs vis-à-vis des lésions cholestastiques. Toutefois, des questions restent en suspens. Par quelle voie de signalisation S1PR2 induit-il ses effets pro-inflammatoires dans les cholangiocytes ? Quelle est l'importance relative de la signalisation de S1PR2 et de TGR5 en condition de cholestase ? Existe-il un équilibre ou des interactions entre ces deux signalisations aux effets opposés dans certains types cellulaires ? Une étude récente suggère que l'activation de TGR5 limiterait l'inflammation et la fibrose rénales en condition de néphropathie diabétique, *via* l'inhibition de l'expression de S1PR2 [10]. L'existence potentielle d'un tel mécanisme régulateur dans le foie lors d'une cholestase reste à élucider. ◊

Cholestasis-induced liver injury: the role of S1PR2

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut*2015 ; 64 : 830-41.
2. Nagahashi M, Yuza K, Hirose Y, *et al*. The roles of bile acids and sphingosine-1-phosphate signaling in the hepatobiliary diseases. *J Lipid Res* 2016 ; 57 : 1636-43.
3. Jung D, York JP, Wang L, *et al*. FXR-induced secretion of FGF15/19 inhibits CYP27 expression in cholangiocytes through p38 kinase pathway. *Plugers Arch* 2014 ; 466 : 1011-9.
4. Jourdainne V, Péan N, Doignon I, *et al*. The bile acid receptor TGR5 and liver regeneration. *Digestive Diseases* 2015 ; 33 : 319-26.
5. Reich M, Deutschmann K, Sommerfeld A, *et al*. TGR5 is essential for bile acid-dependent cholangiocyte proliferation in vivo and in vitro. *Gut* 2016 ; 65 : 487-501.
6. Péan N, Doignon I, Garcin I, *et al*. The receptor TGR5 protects the liver from bile acid overload during liver regeneration in mice. *Hepatology* 2013 ; 58 : 1451-60.
7. Liu R, Li X, Qiang X, *et al*. Taurocholate induces cyclooxygenase-2 expression via the sphingosine 1-phosphate receptor 2 in a human cholangiocarcinoma cell line. *J Biol Chem* 2015 ; 290 : 30988-1002.
8. Liu R, Zhao R, Zhou X, *et al*. Conjugated bile acids promote cholangiocarcinoma cell invasive growth through activation of sphingosine 1- phosphate receptor 2. *Hepatology* 2014 ; 60 : 908-18.
9. Wang Y, Aoki H, Yang J, *et al*. The role of S1PR2 in bile acid-induced cholangiocyte proliferation and cholestasis-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2017 ; doi: 10.1002/hep.29076.
10. Yang Z, Xiong F, Wang Y, *et al*. TGR5 activation suppressed S1P/S1P2 signaling and resisted high glucose-induced fibrosis in glomerular mesangial cells. *Pharmacol Res* 2016 ; 111 : 226-36.
11. Barichon C, Correia C, Tordjmann T. La prolifération des cholangiocytes induite par les acides biliaires : place du récepteur TGR5. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 585-7.
12. Cuvillier O. Les récepteurs de la sphingosine 1-phosphate -De la biologie à la physiopathologie. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 951-7.

NOUVELLE

La guerre des clones : une compétition cellulaire antitumorale féroce

Céline De Flori[1], Augustin Walter[1], Abd el moumen Kassoussi[1], Bernard Mignotte[2]

[1] M1 Biologie Santé, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France ;
[2] laboratoire de génétique et biologie cellulaire, EA 4589, UVSQ/Université Paris-Saclay, EPHE/ PSL Research University, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France.
defloriceline@hotmail.fr
augustin.walter@u-psud.fr
moumenkass@gmail.com
bernard.mignotte@uvsq.fr

> Chez l'homme, 80 % des cancers proviennent de la transformation de cellules épithéliales aboutissant à des carcinomes. C'est pourquoi de nombreuses études portent sur les mécanismes de transformation et d'élimination des cellules épithéliales tumorales. Des phénomènes de compétition cellulaire (un processus d'élimination de cellules qui intervient au sein d'une population cellulaire hétérogène) conduisant à l'élimination de cellules transformées par l'oncogène *ras* (*Rat Sarcoma*) ou *src* ont déjà été observés, respectivement au sein d'une monocouche de cellules épithéliales de reins de chien et dans des épithéliums d'embryons de *zebrafish* (poisson zèbre).

Cette Nouvelle fait partie d'une série de 12 Nouvelles rédigées par les étudiants du Master « Biologie Santé » de l'université Paris-Saclay, qui paraîtront dans les numéros 6-7, 8-9 et 10 (2017) de *médecine/sciences*.

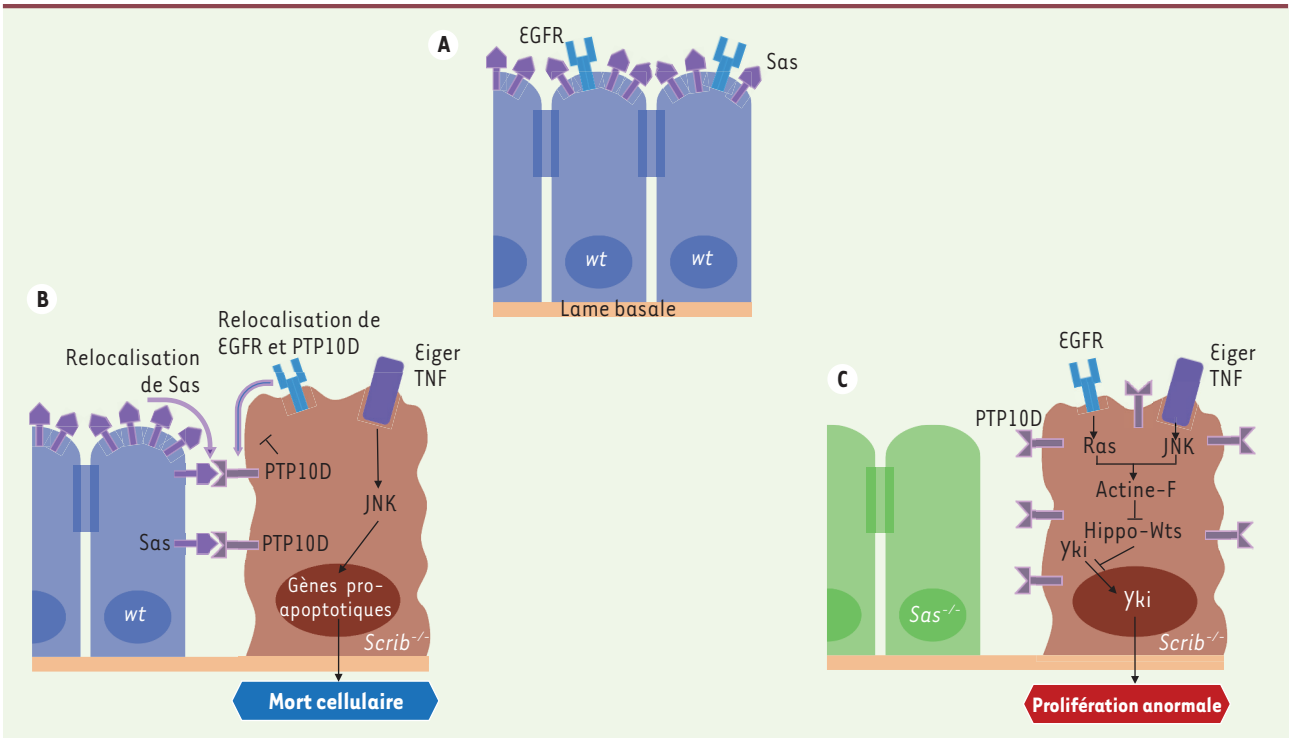

Figure 1. ***Mécanisme d'élimination par compétition cellulaire de cellules oncogéniques par les cellules sauvages voisines.*** ***A.*** Au sein d'un épithélium sauvage, les protéines Sas et EGFR ont une localisation apicale. ***B.*** Quand les cellules voisines de la cellule *scrib*$^{-/-}$ expriment le gène *sas*, la protéine Sas est relocalisée en position latérale, se lie au récepteur PTP10D de la cellule *scrib*$^{-/-}$ et active PTP10D. Il en résulte une inhibition de la voie EGF (*epithelial growth factor*) et une activation de la voie JNK, ce qui induit l'expression de gènes pro-apoptotiques. ***C.*** Quand les cellules voisines *scrib*$^{-/-}$ n'expriment pas le gène *sas*, la coactivation des voies de signalisation EGF-Ras (*EGF-RAt Sarcoma*) et Eiger-JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) - au sein des cellules *scrib*$^{-/-}$ - induit une accumulation d'actine-F qui inhibe la kinase Wts (Warts), permettant ainsi la translocation dans le noyau du facteur de transcription Yki (Yorkie) et l'induction de la transcription de gènes favorisant la prolifération cellulaire.

La compétition cellulaire est donc un processus qui permet à certaines cellules - les « *winners* » (gagnantes) - en contact avec d'autres cellules « *losers* » (perdantes) d'induire leur élimination selon différents mécanismes moléculaires. Ce phénomène de compétition est conservé des insectes aux mammifères. Chez la drosophile, une perte de fonction des gènes *scribble* (*scrib*) ou *discs large* – impliqués dans la polarité apico-basale des cellules – conduit dans les disques imaginaux de l'œil (structures larvaires à l'origine de l'œil adulte) à une élimination de ces clones devenus oncogéniques par les cellules normales voisines, *via* un mécanisme de compétition cellulaire. La voie de transduction du signal impliquant la JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), activée par Eiger, l'homologue du TNFα (*tumor necrosis factor* α) chez la drosophile, joue un rôle essentiel dans cette élimination [1] en induisant l'apoptose des cellules oncogéniques. Les travaux publiés en début d'année par l'équipe de T. Igaki ont permis d'identifier les mécanismes moléculaires mis en œuvre pour éliminer les cellules dans le cadre d'une compétition chez la drosophile [2].

À la recherche de mutants déficients pour la compétition cellulaire

Afin d'identifier les événements qui interviennent à l'interface entre les cellules normales et les cellules oncogéniques, des mutants affectant le processus de compétition cellulaire ont été recherchés. Des drosophiles mâles sauvages ont été nourries avec un milieu contenant un mutagène (EMS[1] : *éthyl methane sulfonate*) afin d'identifier les gènes requis dans l'élimination des clones de cellules affectées dans leur polarité apico-basale par les clones sauvages. Les auteurs ont utilisé le système FLP/FRT[2] qui permet d'induire la recombinaison mitotique de façon à produire une cellule homozygote mutante (-/-) et une cellule homozygote sauvage pour cette mutation (+/+) au sein d'individus hétérozygotes (+/-) [11] (➜). Ce système permet notamment de générer *in vivo* des clones cellulaires homozygotes qui peuvent être identifiés par l'expression de marqueurs comme la GFP (*green fluorescent protein*) [3] (➜). Les mâles portant

(➜) Voir la Synthèse de M. Jagut et J.R. Huynh, *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2007, page 611

(➜) Voir la Nouvelle de S. Pantalacci *et al.*, *m/s* n° 2, février 2003, page 149

[1] Composé chimique mutagène et carcinogène induisant des mutations génétiques par substitution de nucléotides.

[2] Voir l'encadré 1 de la référence [11] pour une explication du système FLT/FRP.

une mutation hétérozygote ont donc été croisés avec des femelles vierges issues d'une lignée de mutants hétérozygotes pour une perte de fonction du gène *scrib*. La descendance porte donc l'allèle muté *scrib*⁻ maternel et l'allèle *scrib*⁺ sauvage paternel ainsi que la mutation aléatoire paternelle induite par l'EMS. Grâce à la technique de recombinaison mitotique, certaines mitoses vont donc aboutir à la formation de deux cellules filles différentes, la première étant homozygote pour la mutation *scrib*$^{-/-}$ tandis que la seconde sera homozygote pour l'allèle sauvage.

Lors du crible génétique, les auteurs ont recherché les mutants présentant un défaut de compétition cellulaire et donc présentant une importante survie des clones *scrib*$^{-/-}$ dans le disque imaginal des larves. Quatre mutants appartenant au même groupe de complémentation ont été isolés. Ces mutants présentent également – au stade adulte – des tissus surnuméraires. Des expériences de génétique classique ont permis de localiser la mutation d'intérêt sur le chromosome 3R. Le séquençage de la région chromosomique concernée a permis de déterminer qu'il s'agissait d'une mutation ponctuelle non-sens introduisant un codon stop prématuré dans le gène codant la protéine transmembranaire Sas (*stranded at second protein*). Les auteurs ont finalement confirmé l'implication de Sas dans l'élimination des clones oncogéniques, à l'aide d'ARN interférents dirigés contre *Sas* dans les clones *scrib*$^{-/-}$ qui miment l'effet du mutant.

Quel est le partenaire de Sas ?

Par ailleurs, la protéine PTP10D (*protein tyrosine phosphatase 10D*) était connue dans la littérature pour être un récepteur transmembranaire de Sas notamment impliqué dans le guidage axonal lors de l'embryogenèse [4], ce qui a conduit les auteurs à étudier le rôle potentiel de PTP10D dans la compétition cellulaire relayée par Sas. Ainsi, l'absence de compétition cellulaire suite à la perte de fonction de PTP10D dans les clones *scrib*$^{-/-}$ leur a permis de révéler son implication dans ce processus d'élimination. Enfin, des expériences d'immunohistochimie ont révélé que, lors de la compétition, Sas et PTP10D - initialement présents à la membrane apicale *(Figure 1A)*, respectivement dans les clones sauvages et *scrib*$^{-/-}$, - sont relocalisés ensemble latéralement à l'interface entre les cellules sauvages et les cellules à polarité déficiente (*scrib*$^{-/-}$) *(Figure 1B)*. L'ensemble de ces résultats suggèrent que l'interaction entre Sas et PTP10D est impliquée dans l'élimination des clones *scrib*$^{-/-}$ par les clones sauvages.

Quelles voies sont mises en jeu ?

Sachant que l'absence de PTP10D dans les clones *scrib*$^{-/-}$ induit une prolifération cellulaire accrue, et que, par ailleurs, PTP10D et son orthologue mammalien PTPRJ régulent négativement la voie EGF en déphosphorylant le domaine tyrosine kinase de EGFR, les auteurs ont ensuite étudié l'implication de la voie de signalisation EGF (*epithelial growth factor*). Ils ont constaté qu'en absence de PTP10D, l'expression du facteur de transcription Capicua diminue, ce qui reflète l'activation de la voie EGF [5]. De plus, l'utilisation de deux ARNi différents ciblant, d'une part, PTP10D et, d'autre part, le récepteur à l'EGF (EGFR) rétablit la compétition cellulaire. L'ensemble de ces résultats indiquent que l'interaction Sas-PTP10D lors de la compétition aboutit à l'inhibition de la voie EGF, ce qui empêche la prolifération cellulaire des clones *scrib*$^{-/-}$ *(Figure 1C)*. Enfin, la coactivation dans les clones *scrib*$^{-/-}$ des voies EGF et JNK augmente fortement l'accumulation intracellulaire de l'actine-F, ce qui inactive la voie Hippo [6]. Cette voie est impliquée dans la suppression de tumeurs *via* l'inhibition de la translocation nucléaire de l'oncogène Yki (Yorkie) [6, 7]. La surexpression de Wts (Warts), la kinase inhibitrice de Yki, dans les clones *scrib*$^{-/-}$ *PTP10D-ARNi* rétablit leur élimination par compétition cellulaire, ce qui montre que Wts est nécessaire à l'élimination cellulaire *(Figure 1B)*.

Cette étude met en évidence l'implication de Sas et PTP10D et de leur interaction dans le mécanisme de suppression tumorale impliquant la compétition cellulaire au sein de l'épithélium imaginal de drosophile. La relocalisation latérale de Sas et PTP10D *(Figure 1A-C)* est activée spécifiquement lors de l'émergence de cellules affectées dans la polarité apico-basale dans l'épithélium imaginal. Cependant, le mécanisme sous-jacent à cette relocalisation latérale n'est pas encore connu et les auteurs ont observé des relocalisations d'autres protéines membranaires qui pourraient faire l'objet de recherches futures. Ce système impliquant Sas et PTP10D n'est cependant pas généralisable. En effet, il n'est pas requis dans d'autres types de compétition cellulaire comme la compétition en faveur des cellules exprimant des niveaux élevés de myc [8-10].

Ces résultats sont-ils transposables à l'Homme ?

Des études précédentes avaient montré que PTPRJ, l'homologue mammalien de PTP10D, agissait comme suppresseur de tumeur lors de compétitions cellulaires et régulait négativement la signalisation de l'EGFR. Cependant, à ce jour, aucun homologue de Sas n'a été découvert chez les mammifères. L'étude des ligands de PTPRJ constitue donc une piste prometteuse qui pourrait permettre de déterminer si ce potentiel mécanisme d'élimination tumoral par compétition cellulaire mis en évidence chez la drosophile est conservé chez les mammifères et en particulier chez l'homme. La connaissance de ces ligands permettrait d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles qui pourraient présenter un intérêt majeur pour manipuler la croissance tumorale. ◊

Clone war: tumour-suppressive cell competition

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Oshawa S, Sugimura K, Takino K, *et al.* Elimination of oncogenic neighbors by JNK-mediated engulfment in Drosophila. *Dev Cell* 2011 ; 20 : 315-28.
2. Yamamoto M, Ohsawa S, Kunimasa K, *et al.* The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumour-suppressive cell competition. *Nature* 2017 ; 542 : 246-50.
3. Pantalacci S, Léopold P, Tapon N. Drosophile et cancer : la preuve par sav. *Med Sci* 2003 ; 19 : 149-51.
4. Lee H, K Cording, A Vielmetter, *et al*. Interactions between a receptor tyrosine phosphatase and a cell surface ligand regulate axon guidance and glial-neuronal communication. *Neuron* 2013 ; 78 : 813-26.
5. Tseng AS, Tapon N, Kanda H, *et al.* Capicua regulates cell proliferation downstream of the receptor tyrosine kinase/Ras signaling pathway. *Curr Biol* 2007 ; 17 : 728-33 .
6. Enomoto M, Kizawa D, Ohsawa S, *et al.* JNK signaling is converted from anti- to pro-tumor pathway by Ras-mediated switch of Warts activity. *Dev Biol* 2015 ; 403 : 162-71.
7. Morata G, Ripoll P. Minutes: mutants of Drosophila autonomously affecting cell division rate. *Dev Biol* 1975 ; 42 : 211-21.
8. Bardet PL. La voie Hippo contrôle la croissance des organes au cours du développement. *Med Sci* 2009 ; 25 : 253-7.
9. Moreno E, Basler K. dMyc transforms cells into super-competitors. *Cell* 2004 ; 117 : 117-29.
10. Albagli O, Pelczar H. Myc et compétition intercellulaire chez la drosophile. *Med Sci* 2006 ; 22 : 621-5.
11. Jagut M, Huynh JR. Régulation des cellules souches de la lignée germinale. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 611-8.