

du RTX permet l'induction de l'apoptose dans les lymphocytes B tumoraux en augmentant le flux calcique à travers les canaux Cav1.2. De plus, la résistance au RTX pourrait avoir deux origines : 1) une faible expression de la sous-unité $\alpha 1C$ du canal Cav1.2 codée par le gène CACNA1C ; 2) une surexpression de miR-363 qui réduit l'expression de la sous-unité $\alpha 1C$. Le miR-363 pourrait donc servir de biomarqueur prédictif de la résistance au traitement R-CHOP, mais aussi de cible thérapeutique. \diamond

Rituximab in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: The CACNA1C subunit of channel Cav1.2 expression linked to certain forms of resistance

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018 ; 50 : 74-87.
2. Wåsterlid T, Harrysson S, Andersson TM, et al. Outcome and determinants of failure to complete primary R-CHOP treatment for reasons other than non-response among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2020 ; 95 : 740-8.
3. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003 ; 22 : 7359-68.
4. Janas E, Priest R, Wilde JI, et al. Rituxan (anti-CD20 antibody)-induced translocation of CD20 into lipid rafts is crucial for calcium influx and apoptosis. *Clin Exp Immunol* 2005 ; 139 : 439-46.
5. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010 ; 116 : 2040-5.
6. Zhang JY, Zhang PP, Zhou WP, et al. L-type Cav 1.2 calcium channel- α -1C regulates response to rituximab in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2019 ; 25 : 4168-78.
7. Babiker HM, Glode AE, Cooke LS, Mahadevan D. Ublituximab for the treatment of CD20 positive B-cell malignancies. *Expert Opin Investig Drugs* 2018 ; 27 : 407-12.
8. Payandeh Z, Bahrami AA, Hoseinpour R, et al. The applications of anti-CD20 antibodies to treat various B cells disorders. *Biomed Pharmacother* 2019 ; 109 : 2415-26.

NOUVELLE

La protéine RREB1 intègre la signalisation du TGF- β et de RAS pour induire une transition épithélio-mésenchymateuse dépendant du contexte cellulaire

Amandine Antoine¹, Anissa Bourouis¹, Marylou Winder Bottelli¹, Michel Lepoivre²

¹M1 Biologie Santé, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France.

²Stress oxydant, protéines fer-soufre et cancer, ICSN, CNRS, UPR 2301, Université Paris-Saclay, 91198 Gif-sur-Yvette, France.

amandine.antoine@universite-paris-saclay.fr

anissa.bourouis17@gmail.com

marylou.winder-bottelli@universite-paris-saclay.fr

michel.lepoivre@u-psud.fr

La transition épithélio-mésenchymateuse et les voies de signalisation associées

La transition épithélio-mésenchymateuse est un processus morphogénétique qui permet à des cellules épithéliales d'acquies un phénotype mésenchymateux de manière transitoire et réversible. Elle est associée à une perte des jonctions intercellulaires et de l'adhérence de ces cellules à la lame basale. La transition épithélio-mésenchymateuse se caractérise par l'acquisition d'une capacité migratoire et de résistance à l'apoptose, ainsi que par la production accrue

des composants de la matrice extracellulaire. Elle est déclenchée par des facteurs de signalisation pléiotropes induisant l'expression de facteurs de transcription tels que SNAIL, ZEB et TWIST, qui modifient l'expression de protéines spécifiques à la surface cellulaire, comme les cadhérines [1, 2].

Des transitions épithélio-mésenchymateuses se produisent au cours du développement embryonnaire, au cours de la cicatrisation, de la régénération et de la fibrose tissulaires, et au cours de la dissémination métastatique des cancers [1]. Bien que ces trois formes

de transition épithélio-mésenchymateuse représentent des phénomènes biologiquement différents, elles impliquent un ensemble de mécanismes génétiques et biochimiques communs qui permettent la mise en place de programmes phénotypiques divers en fonction du contexte biologique. Le *transforming growth factor β* (TFG- β), un facteur de croissance impliqué dans l'embryogenèse et l'homéostasie des tissus, est l'un des plus puissants inducteurs de la transition épithélio-mésenchymateuse [3]. La liaison du TFG- β à son récepteur, le complexe TFG- β receptor I/II (TGF β RI/II), déclenche une cascade de signalisation



(dite « canonique ») dépendante des protéines SMAD, au cours de laquelle les protéines SMAD2/3 phosphorylées à la suite de l'activation du récepteur forment un complexe avec SMAD4, complexe qui régule la transcription de gènes cibles [4] (Figure 1). Une dérégulation de la voie TGF- β /SMAD associée à une transition épithélio-mésenchymateuse aberrante est impliquée dans la pathogenèse de la fibrose rénale ou pulmonaire et dans celle du cancer [4, 5].

L'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse par le TGF- β dépend également d'une autre voie de signalisation, la voie des *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) [6-8], impliquées dans de nombreuses fonctions cellulaires, notamment dans le contrôle de la division cellulaire. L'activation de cette voie implique la fixation d'un ligand sur un récepteur de type tyrosine kinase, activant la protéine RAS, qui induit alors une cascade de phosphorylations contrôlant l'expression de gènes cibles [9]. L'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse par le TGF- β nécessite l'activation de la protéine RAS, mais le lien moléculaire permettant la collaboration des deux voies RAS/MAPK et TGF- β /SMAD pour induire une réponse transcriptionnelle spécifique du contexte cellulaire n'avait pas encore été identifié. Or, Hendrickson et ses collaborateurs viennent de montrer que la protéine RREB1 (*RAS-responsive element-binding protein 1*) est un intégrateur essentiel des signaux TGF- β /SMAD et RAS/MAPK au cours de la transition épithélio-mésenchymateuse, dans trois contextes différents : le cancer, associé ou non à la fibrose, et le développement [10].

La protéine RREB1 est nécessaire à l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse, à l'intersection des voies TGF- β /SMAD et RAS/MAPK

Les mutations oncogéniques du gène *KRAS* sont fréquentes dans l'adénocarcinome pancréatique. À l'aide d'un modèle d'organoïde épithélial pan-

créatique¹, les auteurs de l'article [10] ont montré que ces mutations potentialisent fortement l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse par le TGF- β [11]. Ils ont ensuite utilisé un modèle cellulaire d'adénocarcinome pancréatique inductible pour le mutant oncogénique *KRAS*_{Gly12Asp} afin d'étudier la collaboration fonctionnelle entre les voies RAS/MAPK et TGF- β /SMAD dans l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse. Une expérience de co-immunoprécipitation de la chromatine ciblant SMAD2/3, suivie d'un séquençage (ChIP-seq), en utilisant des cellules d'adénocarcinome pancréatique, après induction du mutant *KRAS*, a révélé une association de SMAD2/3 avec des éléments de réponses d'effecteurs transcriptionnels de la voie RAS/MAPK, dont le facteur de transcription RREB1, déjà connu pour être régulé par la voie RAS/MAPK [12]. Ces résultats faisaient de RREB1 un candidat pour l'intégration des deux voies de signalisation RAS/MAPK et TGF- β /SMAD. Une co-immunoprécipitation montrant une interaction entre SMAD3 et RREB1, ainsi qu'une expérience de ChIP-seq révélant un chevauchement des profils de liaison de RREB1 et SMAD2/3 au génome ont ainsi confirmé que RREB1 est un cofacteur de SMAD régulé par la voie RAS/MAPK.

Les chercheurs ont ensuite analysé le rôle de RREB1 dans l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse. Dans les cellules d'adénocarcinome pancréatique traitées par le TGF- β , ils ont observé, en l'absence de RREB1, une diminution de la liaison de SMAD2/3 à des gènes contrôlant la transition

épithélio-mésenchymateuse, *Snail* et *Has2* (*hyaluronan synthase 2*) [13], suggérant que RREB1 est impliqué dans la transition épithélio-mésenchymateuse induite par le TGF- β dans ces cellules. À l'aide de divers modèles cellulaires d'adénocarcinome, ils ont alors montré que le rôle de RREB1 est indépendant du phénotype tumoral. Ces auteurs ont ensuite confirmé le rôle essentiel de RREB1 dans la transition épithélio-mésenchymateuse dans un contexte physiologique en utilisant des cellules épithéliales mammaires de souris : dans ces cellules, l'absence de RREB1 conduit également à une diminution de la transition. Ainsi, RREB1 activé par la voie RAS/MAPK est co-recruté avec les molécules SMAD induites par le TGF- β pour déclencher la transition épithélio-mésenchymateuse.

L'accessibilité de la chromatine aux effecteurs RREB1/SMADs détermine la nature de la transition épithélio-mésenchymateuse selon le contexte cellulaire

Dans des cellules progénitrices d'adénocarcinome pancréatique, en plus des gènes associés à la transition épithélio-mésenchymateuse (*Snail* et *Zeb1*), les auteurs ont constaté que le TGF- β entraînait l'expression de gènes fibrogéniques comme *Il11* (*interleukin-11*), ou *Wisp1* (*WNT-inducible signalling pathway protein1*), ce qui stimule les myofibroblastes et favorise la fibrose intratumorale et la croissance tumorale. L'induction de ces gènes s'est avérée être dépendante de RREB1 et indépendante des gènes inducteurs de la transition épithélio-mésenchymateuse. De plus, des expériences de ChIP-seq ont révélé que RREB1 et SMAD2/3 se lient à ces gènes fibrogéniques. Ces résultats indiquent donc que les protéines SMAD activées par le TGF- β convergent avec RREB1 pour induire une transition épithélio-mésenchymateuse fibrogénique dans des cellules d'adénocarcinome pancréatique (Figure 1).

¹ Des cellules épithéliales pancréatiques de souris ont été prélevées et mises en culture pour produire des organoïdes épithéliaux pancréatiques. Un oncogène inductible de *KRAS* a été alors introduit dans les cellules de l'organoïde et ce dernier a été traité par le TGF- β . Avant induction de l'expression de *KRAS*, le TGF- β a provoqué une augmentation modeste de l'expression de *Snail* et n'a pas modifié la morphologie de l'organoïde ni sa survie. En revanche, après induction de *KRAS*, le TGF- β a induit une transition épithélio-mésenchymateuse létale, avec une forte augmentation de l'expression de *Snail* et la dissociation de l'organoïde, associée à une augmentation de l'apoptose.

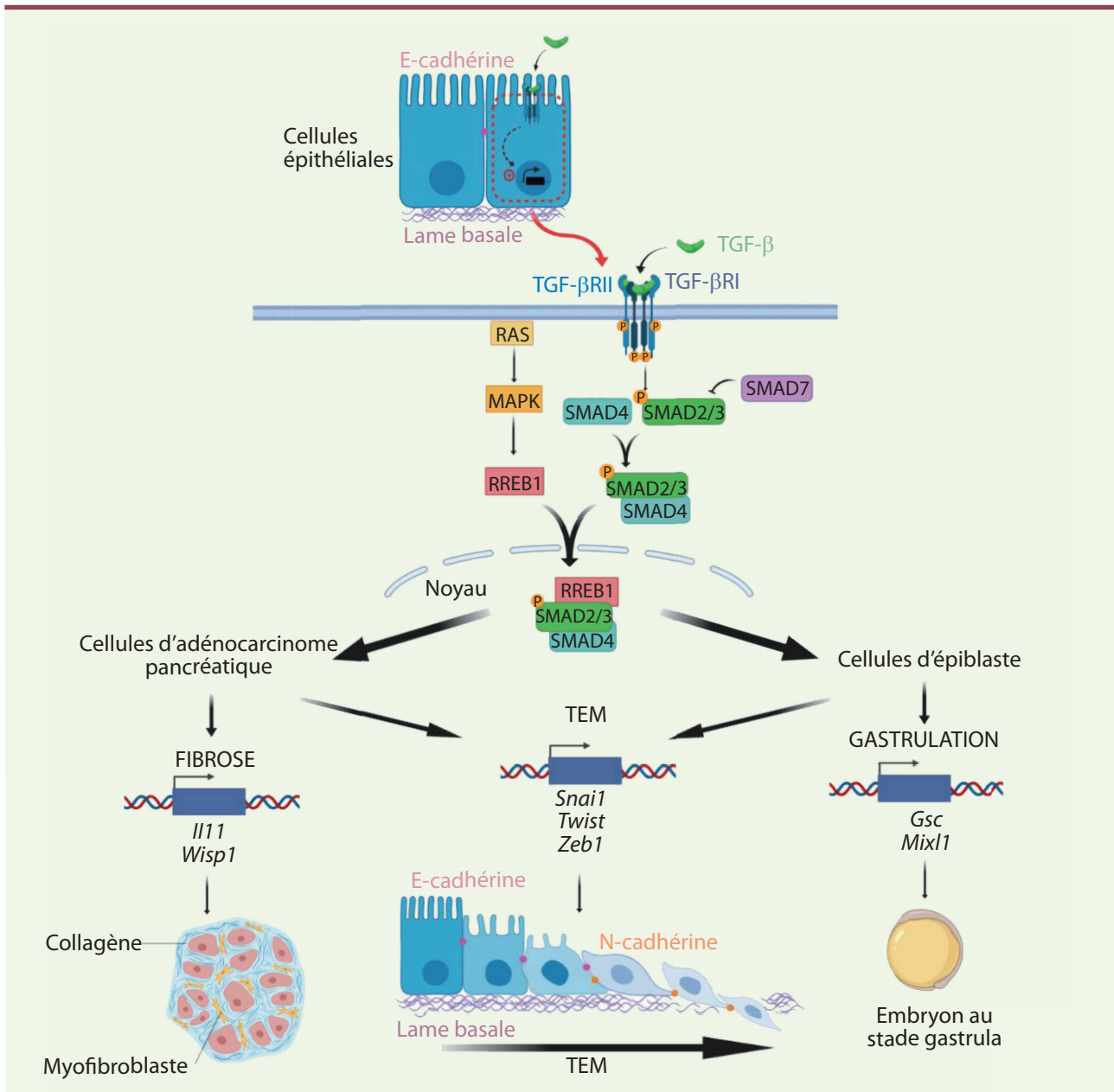


Figure 1. Rôle de la protéine RREB1 dans l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse dans différents contextes cellulaires. Lors de la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), le TGF- β forme des dimères qui se lient, à la surface des cellules épithéliales, à des récepteurs mixtes constitués de deux homodimères, un récepteur de type I (TGF- β RI) et un récepteur de type II (TGF- β RII) avec des domaines sérine / thréonine kinase. La liaison du TGF- β au TGF- β RII entraîne la phosphorylation du TGF- β RI, qui conduit à la phosphorylation du complexe SMAD2/3. Le complexe SMAD2/3 activé s'assemble avec SMAD4. En parallèle, l'activation de la voie RAS/MAPK conduit à l'activation de RREB1, qui interagit alors avec le complexe trimérique SMAD2/3/4. Selon le type cellulaire considéré, le complexe RREB1-SMAD active l'expression de gènes cibles spécifiques de la transition épithélio-mésenchymateuse, ou de la fibrose, ou de la gastrulation. MAPK : *mitogen-activated protein kinases* ; RREB1 : *RAS-responsive element-binding protein 1* ; TGF- β : *transforming growth factor β* ; HAS2 : *hyaluronan synthase 2* ; IL11 : *interleukin-11* ; Wisp1 : *WNT-inducible signalling pathway protein 1* ; GSC : *goosecoid* ; ZEB1 : *zinc finger E-box-binding homeobox 1*.

Les auteurs ont également étudié le rôle de RREB1 dans la gastrulation, au cours de laquelle les cellules de l'épiblaste, l'une des structures primitives

de l'embryon, subissent une transition épithélio-mésenchymateuse. À partir de cellules souches embryonnaires de souris, les auteurs ont dérivé des corps

embryoïdes formant des agrégats tridimensionnels dans lesquels l'induction des trois feuillets embryonnaires se produit spontanément. Une analyse trans-



criptomique a montré une diminution de l'expression de *Snail* et des gènes clés du mésendoderme dans les corps embryoïdes déficients pour RREB1. De plus, une expérience de ChIP-seq a révélé une superposition des profils de liaison de RREB1 et SMAD2/3 au génome dans les corps embryoïdes non déficients pour RREB1. Ces résultats suggéraient donc également une coopération directe entre les protéines SMAD et RREB1 dans la transition épithélio-mésenchymateuse et la différenciation du mésendoderme au cours de la gastrulation.

En outre, une analyse de l'accessibilité de la chromatine par ATAC-seq (*assay for transposase-accessible chromatin using sequencing*) dans les cellules d'adénocarcinome pancréatique et dans les corps embryoïdes a révélé que l'accessibilité de la chromatine au niveau des gènes régulés par la double voie de signalisation RAS/MAPK et TGF- β /SMAD détermine la nature de la transition épithélio-mésenchymateuse selon le contexte cellulaire considéré (Figure 1). En effet, la chromatine des gènes profibrogéniques *Il11* et *Wisp1* est acces-

sible à SMAD2/3 et RREB1 dans les cellules d'adénocarcinome pancréatique, mais pas dans les cellules embryonnaires, et inversement pour la chromatine des gènes spécifiques du mésendoderme, *Gsc* et *Mixl1*.

Cette étude a donc permis de mettre en évidence une synergie des voies TGF- β /SMAD et RAS/MAPK via les facteurs de transcription SMAD et RREB1 pour l'induction de différentes formes de transition épithélio-mésenchymateuse (Figure 1). De plus, elle ouvre la voie à une meilleure compréhension des rôles du TGF- β dans la fibrose et le cancer. ♦

RREB1 integrates TGF- β and RAS signals to drive cell-dependent epithelial-mesenchymal transition

LIENS D'INTÉRÊT

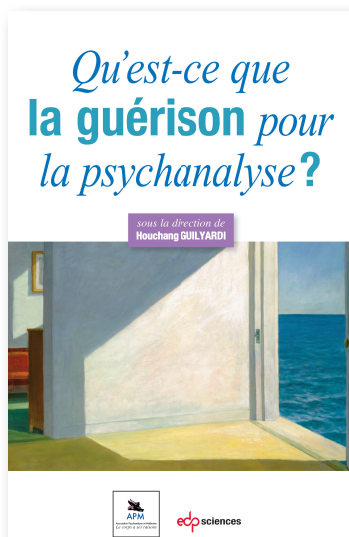
Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1420-8.
2. Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016 *Cell* 2016 ; 166 : 21-45.
3. Heldin CH, Vanlandewijck M, Moustakas A. Regulation of EMT by TGF β in cancer. *FEBS Lett* 2012 ; 586 : 1959-70.
4. Hata A, Chen YG. TGF- β signaling from receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016 ; 8 : a022061.
5. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016 ; 12 : 325-38.
6. Imamura T, Miyazono K, Saitoh M, et al. Role of Ras signaling in the induction of Snail by Transforming growth factor. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 245-53.
7. Downward J, Beug H, Grünert S, et al. Ras and TGF β cooperatively regulate epithelial cell plasticity and metastasis. *J Cell Biol* 2002 ; 156 : 299-314.
8. Sun X, Meyers EN, Lewandoski M, Martin GR. Targeted disruption of Fgf8 causes failure of cell migration in the gastrulating mouse embryo. *Genes Dev* 1999 ; 13 : 1834-46.
9. Molina JR, Adjei AA. The Ras/Raf/MAPK pathway. *J Thorac Oncol* 2006 ; 1 : 7-9.
10. Hendrickson RC, Hadjantonakis AK, Massagué J, et al. TGF- β orchestrates fibrogenic and developmental EMTs via the RAS effector RREB. *Nature* 2020 ; 577 : 566-71.
11. Iacobuzio-Donahue CA, Massagué J, et al. TGF- β tumor suppression through a lethal EMT. *Cell* 2016 ; 164 : 1015-30.
12. Ball DW, Baylin SB, Nelkin BD, et al. RREB-1, a novel zinc finger protein, is involved in the differentiation response to Ras in human medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Biol* 1996 ; 16 : 5335-45.
13. Theocharis AD, Heldin CH, Heldin P, et al. Efficient TGF β -induced epithelial-mesenchymal transition depends on hyaluronan synthase HAS2. *Oncogene* 2013 ; 32 : 4355-65.

Qu'est-ce que la guérison ? Des réponses, il y en a. De toutes sortes et de tout temps. Chacun y va de son savoir, religieux, scientifique, médical... Et de quoi est-on supposé guérir ? D'un symptôme, d'une douleur, d'une maladie, d'une répétition mortifère, d'un destin mélancolique ? Pour la psychanalyse, la guérison s'insère dans un système imaginaire et a, comme point de mire, un idéal. « La guérison, c'est une demande... » précise Lacan. Les auteurs nous invitent ici à découvrir, au-delà du semblant et à partir de la clinique, les liens entre guérison et vérité du sujet.

Comité éditorial de l'Association Psychanalyse et Médecine (APM) : Martine Dombrosky, Sophie Dunoyer de Segonzac, Houchang Guilyardi, Josette Olier, Betty Testud



BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Qu'est-ce que la guérison pour la psychanalyse ? : 24 € + 3 € de port = 27 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire :

Visa

Eurocard/Mastercard

Carte n° _____

Date d'expiration : ____ / ____ / ____

N° de contrôle au dos de la carte : ____ / ____ / ____

Signature :