

► Les stress induits au sein des tumeurs en cours de développement (hypoxie, stress oxydant, etc.) sont connus depuis de nombreuses années. Cependant, l'implication de la réponse au stress dans le processus tumoral est un concept récent. Les granules de stress (GS) sont des structures cytoplasmiques qui se forment à la suite d'une exposition à un stress et qui ont des effets cytoprotecteurs. De nombreuses données sont en faveur de l'implication de ces granules dans l'évolution tumorale et métastatique, mais aussi dans le développement de la chimiorésistance des tumeurs. Nous abordons dans cet article le rôle particulier des granules de stress en cancérologie et, plus spécifiquement, celui des protéines qui contrôlent leur formation. ◀

Les granules de stress

Au cours de l'évolution, les organismes uni- et pluricellulaires se sont dotés de mécanismes leur permettant de se protéger des agressions extérieures récurrentes, telles que le manque de nutriments, les rayonnements ultra-violetts (UV), les chocs thermiques, ou les agents chimiques [1-3]. Au niveau cellulaire, toutes les modifications de l'environnement susceptibles de porter atteinte à la survie de la cellule sont perçues comme des stress. Pour y résister et survivre, la cellule active alors un processus complexe, appelé « réponse intégrée au stress ». Ce processus peut aller jusqu'à l'arrêt de certaines fonctions cellulaires, notamment de la traduction, provoquant ainsi la formation de granules très particuliers, les granules de stress (GS) [4, 5].

Composition des granules de stress

Les GS sont des complexes ribonucléoprotéiques, composés d'ARN messagers (ARNm) non traduits et de protéines. Présents dans le cytoplasme, ils ne sont

Les granules de stress, des acteurs émergents en cancérologie

Pauline Chavrier, Émilie Mamessier, Anaïs Aulas



Laboratoire d'oncologie prédictive, Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM), Unité mixte de recherche Inserm 1068, CNRS UMR7258, Institut Paoli-Calmettes, Aix-Marseille Université, 27 boulevard Leï Roure, 13009 Marseille, France. anaïs.aulas@inserm.fr

pas délimités par une membrane lipidique, comme le sont la plupart des organelles (comme les mitochondries, le réticulum endoplasmique, etc.) [4]. Les échanges entre les GS et le cytoplasme sont rapides et dynamiques, de l'ordre de quelques secondes [6, 7]. Ces deux propriétés, couplées à leur capacité à se comporter comme des structures dites « liquides », ont longtemps rendu leur purification impossible. Bien qu'aujourd'hui deux équipes aient développé des protocoles permettant d'identifier la composition globale de ces granules [8, 9], la plupart des approches utilisées actuellement reposent sur l'immunofluorescence, pour les protéines, et sur l'hybridation *in situ* fluorescente (*fluorescence in situ hybridization*, FISH)¹ pour les ARNm [10].

Parmi les protéines identifiées dans les GS, un grand nombre possèdent des régions qui, grâce à des domaines de faible complexité et/ou intrinsèquement désordonnés, comme ceux des prions, permettent la formation des complexes ribonucléoprotéiques [11]. Plusieurs de ces protéines se lient directement à l'ARNm et, même si une grande majorité sont impliquées dans le métabolisme de ces acides nucléiques, ces protéines sont également impliquées dans diverses autres voies métaboliques. La composition protéique des GS est très diverse [12, 13]. On y trouve des protéines impliquées dans l'apoptose, comme RACK1 (*receptor of activated protein C kinase 1*), TRAF2 (*TNF receptor-associated factor 2*) ou RPSKA2 (*ribosomal protein S6 kinase alpha-2*) [14-16], des régulateurs de la traduction, comme les protéines des complexes eIF3 et eIF4 (*eukaryotic translation factor 3,4*), CPEB1 (*cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 1*), PABP1

¹ Cette technique utilise des sondes oligonucléotidiques couplées à un fluorochrome, qui se lient spécifiquement aux copies d'ARN recherchées, permettant ainsi leur visualisation.

Protéines	Nucléateur	Inhibiteur
G3BP1	✓	✗
G3BP2	✓	✗
CAPRIN-1	✓	✗
USP10	✗	✓
TIA1	✓	✗
TIAR	✓	✗

Tableau 1. Protéines régulatrices des granules de stress (GS). Les protéines présentées dans ce tableau sont classées en deux catégories : des nucléateurs (en rouge), qui favorisent la formation des GS ; des protéines inhibitrices (en bleu) qui la freinent. Lorsque « V » est dans la colonne nucléateur, alors « X » est dans la colonne inhibiteur, ce qui signifie que la protéine est un nucléateur. À l'inverse, lorsque « X » est dans la colonne nucléateur et « V » dans la colonne inhibiteur, alors la protéine est un inhibiteur.

(polyadenylate-binding protein-1) [3, 7, 17, 18], voire de petites sous-unités ribosomiques [13, 19, 20].

La très grande variété de composition des GS suggère une participation de ces granules à une signalisation cellulaire complexe et dynamique [13]. En effet, lorsqu'une protéine est recrutée dans ces granules, sa fonction originelle peut être modifiée ou neutralisée temporairement. C'est notamment le cas de protéines pro-apoptotiques, ce qui permet à la cellule de moduler le processus apoptotique et de survivre, tant que les GS sont présents et fonctionnels [14-16]. Certaines protéines peuvent changer temporairement de fonction, en subissant des modifications post-traductionnelles. Elles permettent alors une réponse efficace de la cellule au stress. C'est le cas, par exemple, de G3BP1 (*Ras GTPase-activating protein-binding protein 1*), décrite comme une hélicase [21] et une RNase en condition basale. Sa phosphorylation entraîne son recrutement au niveau des GS afin de protéger les ARNm de la dégradation [22, 23]. Soulignons cependant que de nouvelles études ont remis en question le rôle de la phosphorylation de G3BP1 dans ce processus [24, 25]. D'autres protéines, nécessaires à la survie de la cellule, comme la chaperonne HSP70 (*heat shock protein 70*), sont, par contre, totalement exclues des GS et restent dans le cytoplasme, ce qui leur permet de remplir leur(s) fonction(s) normale(s).

Régulation des granules de stress

Récemment, un réseau de 36 protéines majeures impliquées dans la régulation des granules de stress (GS) a été identifié. Certaines de ces protéines sont capables de compenser l'activité de ces derniers, indiquant un contrôle complexe de la formation et du désassemblage de ces granules [26].

Historiquement, les premiers marqueurs des GS identifiés sont PABP-1, TIA1 (*T-cell-restricted intracellular antigen-1*), TIAR (*TIA1-related protein*), et HSP-27 (*heat shock protein 27*) [18]. Les protéines TIA1 et TIAR, dont les structures sont très similaires, ont focalisé

l'attention [13]. Lorsqu'elles sont surexprimées, TIA1 et TIAR induisent la formation spontanée de granules de stress, sans nécessiter une exposition de la cellule au stress [27]. Elles sont ainsi considérées comme des nucléateurs de la formation des GS (Tableau 1). Leurs fonctions d'auto-agrégation et de liaison à l'ARN leur assurent un rôle majeur dans la formation des GS [27]. Du fait de leur grande similarité de structure, TIAR et TIA1 ont longtemps été soupçonnées de se compenser l'une l'autre, la déplétion d'une seule des deux protéines aboutissant à une réduction seulement partielle de la formation des GS [18, 28]. Aujourd'hui, nous savons que la déplétion simultanée de ces deux protéines n'inhibe pas la formation des GS. La régulation de la formation des GS est donc plus complexe qu'on ne le pensait [26].

D'autres régulateurs de la formation des GS ont été mis en évidence, notamment un réseau protéique complexe, articulé autour de deux protéines : G3BP1 et G3BP2 (*Ras GTPase-activating protein-binding protein 1/2*) [26]. G3BP1 et G3BP2 possèdent chacune une fonction « nucléatrice », due à leur capacité d'induire la formation spontanée des GS à la suite de leur surexpression transitoire (Tableau 1) [24]. Ces protéines étant très proches structurellement, elles se compensent mutuellement, au moins en partie [4, 23]. Dans la cellule, lorsque leur expression est réprimée individuellement, une diminution du nombre de cellules formant des GS est observée. Mais lorsque les cellules n'expriment aucune de ces deux protéines, la formation de GS est totalement inhibée en réponse à une majorité de stress aigus [4, 26]. Cette particularité leur confère ainsi un rôle central dans le réseau de protéines impliquées dans la régulation des GS.

Certaines autres protéines participent au contrôle des GS et interagissent avec d'autres constituants protéiques, comme CAPRIN-1 (*cytoplasmic activation- and proliferation-associated protein 1*) et USP10 (*ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 10*) [4, 26]. Ces deux protéines sont en compétition : elles se lient au même site de liaison de G3BP1/2, mais ont des effets opposés sur la formation des GS [4]. Alors que CAPRIN-1 aide à leur formation, USP10 l'inhibe (Tableau 1). Dans les cellules, la surexpression de CAPRIN-1 induit une formation spontanée des GS. Au contraire, la surexpression d'USP10 empêche la condensation de G3BP1 et de G3BP2, et inhibe la formation des GS.

Selon les types de stress rencontrés par la cellule, le rôle des protéines et leurs proportions au sein des GS varient. Ainsi, G3BP1 est retrouvée dans plus de 90 % des GS lorsque la cellule subit un stress thermique ou oxydant. En revanche, une exposition des cellules de

la lignée HAP1² à des rayons UV induit moins de 20 % de GS incluant G3BP1 [3]. La forme et la taille des GS varient aussi en fonction des stress subis par la cellule [3, 4, 7]. Les différences observées entre les réponses selon les stress peuvent s'expliquer notamment par des voies distinctes de régulation des GS qui sont induites, faisant intervenir différentes protéines [26]. Des études complémentaires sont cependant nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.

La formation des granules de stress repose sur deux voies de signalisation

Tous les stress auxquels sont confrontées les cellules sont différents. Ils activent donc des voies de signalisation qui leur sont propres. Néanmoins, la formation de GS survient toujours à la suite d'un arrêt de la traduction des ARNm en protéines. En effet, lors de l'exposition à un stress, les voies majeures de la traduction sont bloquées afin de réduire la dépense énergétique de la cellule [29]. La traduction consomme en effet beaucoup d'énergie. Son interruption permet donc d'augmenter les chances de survie de la cellule. Cet arrêt global de la traduction induit une accumulation d'ARNm, qui ne sont pas traduits et qui s'associent aux protéines liant l'ARN pour former des GS [18]. L'une des voies qui inhibent la traduction implique la phosphorylation de la sous-unité alpha du facteur d'initiation de la traduction eIF2. Il s'agit d'un composant essentiel du complexe hétérotrimérique eIF2 α :GTP:Met-tRNAi, qui permet l'initiation de la traduction [5]. La phosphorylation de eIF2 α inhibe la formation de ce complexe, empêchant ainsi l'initiation de la traduction, à laquelle participent plusieurs kinases [5, 7]. Ces kinases peuvent être activées séparément ou simultanément, selon les stress auxquels la cellule est exposée [3]. Au nombre de quatre, elles ont été décrites en détail dans un précédent article de *m/s* [30] (→).

(→) Voir la Synthèse de F.H. Joncas et al., *m/s* n° 10, octobre 2014, page 882

L'autre voie d'inhibition de la traduction, activée par la réponse au stress, fait intervenir une altération des fonctions du complexe EIF4F, composé des protéines EIF4E-EIF4G-EIF4A [31]. Ce complexe aide à la « pseudo-circularisation » des ARNm et augmente leur capacité à être traduits. Lors d'une exposition à un stress, à la suite de l'activation de la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*), EIF4EBP (*eukaryotic translation factor 4E-binding protein*) est déphosphorylée, et peut alors se lier à EIF4E et empêcher la formation du complexe EIF4E-EIF4G-EIF4A, inhibant ainsi l'activation de la traduction [32].

Bien que ces deux voies soient distinctes, certains stress peuvent néanmoins les activer simultanément [3, 7]. On ignore encore pourquoi certains stress n'activent qu'une seule de ces deux voies et d'autres plusieurs.

Les granules de stress : des entités pro-survie

Au cours de la réponse au stress, la majorité de la traduction des ARNm est à l'arrêt. Seuls les ARNm essentiels à la survie de la cellule sont encore traduits. Les autres, estimés entre 10 et 12 % des ARNm non traduits présents dans la cellule, sont recrutés au sein des GS afin d'être protégés le temps du stress [23, 33]. Ils pourront être traduits rapidement lorsque le stress aura disparu et les GS désassemblés. Cette fonction de protection confère aux GS une réputation d'entité pro-survie [23]. À l'inverse, un mauvais assemblage des GS s'accompagne d'une augmentation de la mort cellulaire [23].

L'assemblage et le désassemblage des GS sont deux étapes extrêmement rapides : elles se déclenchent respectivement dès l'apparition et dès la disparition du stress. L'assemblage initial des granules se réalise en quelques dizaines de minutes [3, 5, 18, 34, 35]. Ce processus permet à la cellule d'effectuer une transition particulièrement rapide afin d'assurer sa survie face à des conditions défavorables, notamment en séquestrant les protéines effectrices de la cascade pro-apoptotique [14-16]. Même si les GS possèdent des propriétés en faveur de la survie, l'exposition au stress peut néanmoins aboutir à la mort cellulaire. En effet, si cette exposition est trop intense ou trop longue, elle peut conduire à la formation d'inclusions cytoplasmiques persistantes (assimilées à des GS en raison de leur composition) et induire l'apoptose de la cellule [7, 18].

L'implication des GS dans diverses maladies, notamment neurologiques, a été l'objet de nombreuses études, mais ce n'est que très récemment que leur rôle dans le développement tumoral et la résistance au traitement a été révélé [36].

Les granules de stress dans le cancer

Chaque année en France, le cancer provoque le décès d'environ 150 000 personnes et est la première cause de mortalité des personnes âgées de moins de 65 ans. De nombreux traitements sont actuellement disponibles, mais certains patients développent des résistances qui sont un obstacle à une rémission complète. Lors du développement tumoral, les cellules subissent de nombreux stress, comme l'hypoxie, le manque de nutriments, l'exposition à des espèces réactives de l'oxygène. Elles sont également soumises à des stress ayant pour origine les traitements par des agents chimio-thérapeutiques [36, 37]. Toutes ces conditions peuvent induire la formation de GS. La dérégulation

² Les cellules HAP1 sont des cellules haploïdes dérivées de la lignée KBM-7 provenant de cellules isolées d'un patient présentant une leucémie myéloïde chronique.

de plusieurs voies de signalisation dans les cellules cancéreuses peut également conduire à la formation de GS [36].

Altération de voies de signalisation et granules de stress dans le contexte oncologique

De nombreuses voies de signalisation sont modifiées dans les cellules cancéreuses. Certaines de ces modifications ont un effet plus ou moins direct sur la formation ou la fonction des GS. Ainsi, mTOR1 (*mammalian target of rapamycin 1*) est suractivé dans les tumeurs, ce qui, en situation de stress, stimule la déphosphorylation du facteur d'initiation EIF4EBP, conduisant à la possible formation de GS. mTOR1 active également la kinase ribosomique S6K1 (*S6 kinase 1*), ce qui, en situation de stress, favorise la phosphorylation de eIF2 α et donc la formation de GS dans les cellules cancéreuses [38]. Lorsqu'elles sont mutées, des protéines comme KRAS (GTPase KRas) ou HRAS (GTPase HRas) (qui présentent des mutations dans 30 % des cancers) peuvent intervenir *in vivo* et *in vitro* dans la signalisation de la réponse au stress. Elles stimulent indirectement la phosphorylation de eIF2 α et l'interaction entre EIF4G et EIF4A, avec pour conséquence de favoriser la formation de GS [39].

D'autres voies de signalisation sont également modifiées dans les tumeurs. Les cellules malignes reprogramment en effet leur métabolisme afin d'optimiser leur apport en énergie (voir [40] pour une description détaillée) (→).

(→) Voir la Synthèse de M. Cordier-Bussat et al., *m/s* n° 8-9, août-septembre 2018, page 701

La glycolyse et la voie de biosynthèse des hexosamines³, particulièrement utilisées par les cellules cancéreuses, favorisent la formation de GS. En effet, lorsque ces voies métaboliques sont bloquées, la formation de GS en situation de stress est altérée, comme le montrent les études réalisées sur les cellules de la lignée humaine d'ostéosarcome U2OS. La biosynthèse des hexosamines conduit à la formation de l'UDP-GlcNAc (uridine 5-diphospho N-acétylglucosamine), impliqué dans différentes modifications post-transcriptionnelles. Certaines protéines recrutées par les GS, comme RACK1 (*receptor for activated C kinase 1*) ou la prohibitine-2, un récepteur mitochondrial impliqué dans la mitophagie, subissent ce type de modifications post-traductionnelles lors de l'exposition à un stress oxydant ou à un choc thermique. Lorsque les mécanismes moléculaires conduisant à ces modifications sont inhibés, la sensibilité des cellules au stress est accrue. Ainsi, la reprogrammation de ces voies métaboliques par les cellules cancéreuses pourrait leur permettre de résister à l'exposition à certains stress. De plus, des protéines impliquées dans les voies oncogéniques participent également à la formation de GS. C'est le cas de mTOR1/2 ou AMPK (*5'-AMP-activated protein kinase*) qui, lorsqu'elles sont suractivées, favorisent l'induction des GS. L'ensemble de ces résultats indiquent que le détournement des voies métaboliques par les cellules cancéreuses favoriserait la survenue de GS [39]

³ Une hexosamine correspond à un glucide formé d'un hexose lié à une amine. La voie de biosynthèse, qui débute avec la synthèse de glucosamine 6-P à partir de fructose 6-P et de glutamine, conduit à la production d'UDP-GlcNAc (uridine 5-diphospho N-acétylglucosamine). Cette molécule est à la base de nombreux processus moléculaires, tels que les modifications post-traductionnelles de protéines par des enzymes comme la O-GlcNAc transférase (OGT), la synthèse de glycolipides, la glycosylation de protéines dans l'appareil de Golgi, etc.

Impact des granules de stress et de leurs protéines régulatrices dans le développement tumoral

Les protéines nucléaires CAPRIN-1, G3BP1 et G3BP2 ont des capacités pro-tumorales. *In vitro*, elles interviennent dans l'initiation tumorale, la migration et la prolifération cellulaires (Tableau II) [36]. *In vivo*, les données obtenues dans des modèles murins confirment ces propriétés. En effet, la quantité de la protéine G3BP1 est corrélée à l'augmentation de la survenue de métastases pulmonaires après l'injection de cellules de carcinome hépatocellulaire dans la veine caudale [41], et de métastases pulmonaires et hépatiques dans le cas de cellules de carcinomes rénaux injectées de manière orthotopique (c'est-à-dire dans leur organe d'origine, le rein) [42]. À l'inverse, les niveaux d'expression de USP10, qui inhibe la formation des GS, sont corrélés à une diminution de l'invasion tumorale dans le cas de tumeurs hépatiques induites par l'injection sous-cutanée de cellules de carcinomes hépatocellulaires (Tableau II) [36]. Chez les patients, plusieurs études ont montré une augmentation de l'expression des nucléotides protéiques G3BP1, G3BP2, TIA1 et CAPRIN-1 dans les tissus tumoraux par rapport aux tissus sains adjacents [36]. De plus, une forte expression de ces protéines est de mauvais pronostic dans les cancers du sein, du foie, ainsi que dans d'autres tumeurs [36]. Au contraire, un fort niveau d'expression d'USP10 est relié à un bon pronostic pour les cancers de la prostate, du poumon, ou de l'ovaire [36].

Lien entre formation de granules de stress et chimiorésistance

In vitro, l'acquisition de résistances par les cellules, qui font suite à des expositions répétées à des stress, comme l'hypoxie ou des stress oxydants, est un processus bien documenté [43]. Ces mêmes stress sont également connus pour induire la formation de GS. Or, le développement tumoral est bien souvent accompagné de stress comme l'hypoxie, le manque de nutriments ou encore la constriction mécanique due au manque d'espace [37]. Par ailleurs, certaines molécules utilisées en chimiothérapie sont aussi perçues par la cellule comme un stress. Elles déclenchent la formation de GS et une chimiorésistance qui se traduit par la survie des cellules tumorales traitées [36, 43]. Parmi ces molécules thérapeutiques, le bortézomib (inhibiteur du protéasome), le cisplatine (qui agit sur l'ADN) ou l'étoposide (qui inhibe la topoisomérase II⁴) induisent des GS dans les cellules

⁴ La topoisomérase II assure la relaxation de l'ADN et permet le bon déroulement de la transcription et de la réplication, ainsi que leur coordination. Elle joue également un rôle dans la recombinaison et la détection des dommages de l'ADN.

Propriétés	G3BP1	G3BP2	CAPRIN-1	USP10
Initiation tumorale		+		
Prolifération	+		+	-
Migration	+			

Tableau II. Propriétés tumorales des protéines régulatrices des granules de stress. « + » signifie que la protéine a un effet pro-tumoral ; « - » indique à l'inverse un effet inhibiteur. En rouge sont indiquées des études réalisées uniquement *in vitro*. En vert sont présentées des études réalisées *in vitro* et *in vivo*.

de lignées de gliomes de rats et de glioblastomes humains. Lorsque les cellules sont incapables de former des GS (en utilisant des cellules exprimant le mutant eIF2 α ^{S51A} qui ne peut plus être phosphorylé), leur résistance et donc leur viabilité à la suite de leur exposition à ces molécules sont réduites, démontrant le rôle favorable des GS sur la survie cellulaire dans ce contexte [44]. Dans certains cas, le mécanisme de résistance induit par la formation de GS est connu. C'est le cas de l'exposition au 5-fluorouracil (5-FU), qui induit la séquestration, au sein des GS, de RACK-1, une protéine effectrice de l'apoptose, ce qui limite l'apoptose des cellules. L'exposition à la doxorubicine, qui provoque la formation de GS, favorise quant à elle, la traduction de l'ARNm codant MDR1 (*multi-drug resistance 1*), une protéine connue pour son implication dans la chimiorésistance [43]. Toutes ces données accréditent donc l'hypothèse selon laquelle les GS participent au développement de chimiorésistance(s). Plusieurs études ont eu recours à la déplétion d'une des quatre kinases capables de phosphoryler eIF2 α afin d'inhiber la formation des GS. Notamment, la déplétion de PERK (*PKR-like endoplasmic reticulum kinase*) a permis d'améliorer les effets des vinca-alcaloïdes⁵ sur les cellules de la lignée U2OS. De même, la déplétion de HRI (*heme-regulated inhibitor*) a pour effet une augmentation de la mort cellulaire après l'exposition au bortézomib des cellules des lignées cellulaires HeLa et Calu-1, dérivées d'un cancer du col de l'utérus et d'un cancer du poumon. Enfin, PKR (*protein kinase RNA-activated*) peut être partiellement bloquée avec un mélange de bêta-estradiol, de progestérone et de stanolone (ou dihydrotestostérone) (EPS), dans les cellules de la lignée HeLa, réduisant de façon très importante la formation de GS et la viabilité cellulaire en situation d'hypoxie [43].

Il est aussi possible de cibler la voie de signalisation mTOR en inactivant EIF4EBP : le complexe EIF4F se forme alors, induisant la traduction des ARNm, et empêchant la formation de GS. Cette inactivation améliore aussi l'efficacité des traitements par le 5-FU, le cisplatine, et par le trioxyde d'arsenic. De même, la déplétion simultanée de composants du complexe EIF4F (EIF4E et EIF4G1 ou EIF4A2) rend les cellules cancéreuses plus sensibles au bortézomib et à l'oxaliplatine [43]. Ainsi, de manière générale, les manipulations génétiques visant à inhiber la for-

mation de GS induisent une augmentation d'efficacité des chimiothérapies, quel que soit le cancer.

Perspectives et conclusion

Les granules de stress (GS) participent au processus global de réponse au stress de la cellule. Une de leurs fonctions est de garantir la survie cellulaire. Dans les tissus sains, cette capacité de rendre les cellules résistantes au stress est bénéfique pour l'individu, mais, dans le cas de tissus tumoraux, elle devient néfaste à l'échelle de l'organisme. En effet, la formation et le développement tumoral entraînent la génération de stress intrinsèques auxquels sont exposées les cellules qui composent la tumeur. Une réponse au stress et la formation de GS seraient ainsi déclenchées, garantissant à terme la survie de ces cellules cancéreuses et l'expansion des tissus tumoraux.

Les GS pourraient, à terme, servir de marqueurs pronostiques. Ils ont déjà été détectés dans des tissus tumoraux isolés de patients atteints de cancers du pancréas ayant un mauvais pronostic, alors qu'ils sont absents dans les tissus sains [38]. Les taux de protéines régulatrices dans les tissus tumoraux ont également un impact sur l'évolution de la maladie : alors que des taux d'expression élevés de toutes les protéines nucléaires des GS étudiées sont corrélés à un mauvais pronostic, un taux d'expression élevé d'USP10, inhibiteur de la formation des GS, est associé à un bon pronostic [36]. L'ensemble de ces observations suggèrent un rôle pronostique de la capacité de formation des GS, même si, potentiellement, chaque protéine constituant ces granules pourrait, aussi, avoir un autre rôle tumoral. Actuellement, le principal défi réside dans la compréhension du phénomène de chimiorésistance des tumeurs et l'élaboration de stratégies pour la combattre, chimiorésistance qui est souvent associée à l'apparition de métastases et à leur développement. L'exposition (répétée) à certains stress, comme les agents de chimiothérapie et l'hypoxie, à des stress oxydants ou de constriction, induit l'apparition de mécanismes de survie (Figure 1). *In vitro*, ces résistances ont été reliées à la formation de GS pour des stress oxydants, mais aussi dans le cas des agents de chimiothérapie, comme le bortézomib ou le cisplatine. Ces données permettent de faire l'hypothèse que les GS sont au cœur du processus de chimiorésistance (Figure 1).

L'inhibition de la formation des GS est ainsi devenue une piste pour combattre le développement tumoral et la chimiorésistance. Cependant, les GS peuvent être induits par plusieurs voies. Il sera donc néces-

⁵ Alcaloïdes extraits de la pervenche *Vinca rosea* Linn (ou pervenche de Madagascar), qui inhibent la polymérisation de la tubuline dans les cellules en division.

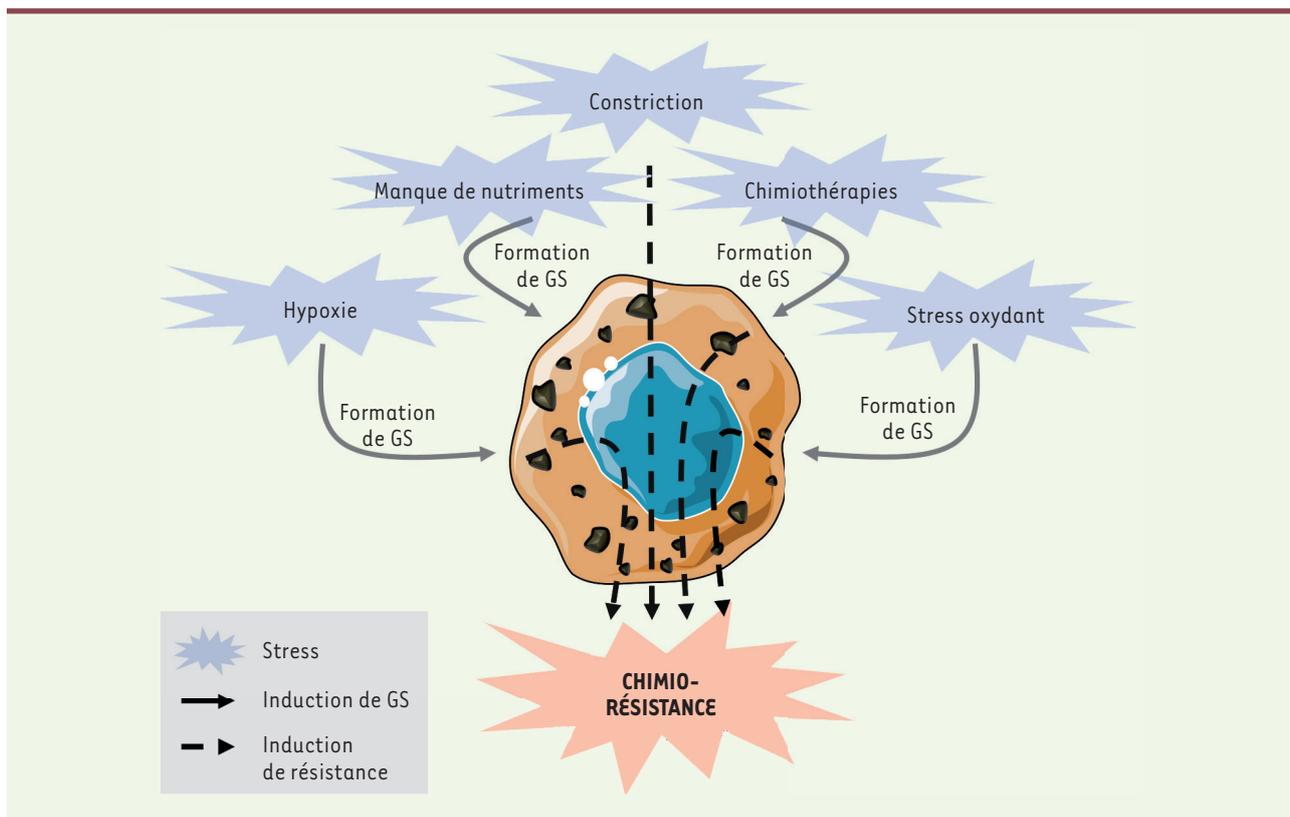


Figure 1. Participation des granules de stress (GS) à la chimiorésistance. Sur fond bleu sont indiqués les stress d'intérêt, et sur fond rouge la chimiorésistance. Les flèches en traits pleins indiquent les stress reconnus comme induisant la formation de granules de stress. Les flèches en traits pointillés indiquent les stress impliqués dans le développement des propriétés de chimio-résistance. Les granules de stress sont représentés comme des masses brunes dans le cytoplasme.

saire d'identifier un composé capable d'en inhiber la formation, quelles que soient ces voies d'induction. Des essais cliniques ont été réalisés dans différents types de cancers. Ces essais ciblent notamment la voie de signalisation mTOR ou les protéines nécessaires à l'assemblage des GS, comme G3BP1 [45]. À terme, ces composés pourraient être administrés seuls ou conjointement aux agents de chimiothérapie déjà existants, permettant une meilleure prise en charge des patients, avec pour objectif d'améliorer l'efficacité des traitements disponibles. Le lien entre recherche sur la réponse au stress et cancérologie est déjà établi ; il devrait conduire au développement de nouveaux traitements fondés sur le contrôle de la formation des GS. ♦

SUMMARY

Stress granules, emerging players in cancer research

Cancer cells are submitted to numerous stresses during tumor development, such as hypoxia, lack of nutrient, oxidative stress, or mechanical constriction. A complex mechanism termed the integrated stress response (ISR) occurs allowing cell survival. This mechanism leads to the formation of membraneless cytoplasmic structures called stress granules. The hypothesis that these structures play a major role during

tumorigenesis has recently emerged. Here, we describe the biological function of stress granules and of proteins that their formation. We also present the current evidences for their involvement in the development of tumors and in the tumor resistance to cancer drugs. Finally, we discuss the interest of targeting stress granule formation to enhance treatment efficiency in order to delay tumor progression. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Richter K, Haslbeck M, Buchner J. The heat shock response: life on the verge of death. *Mol Cell* 2010 ; 40 : 253-66.
2. Fulda S, Gorman AM, Hori O, Samali A. Cellular stress responses: cell survival and cell death. *Int J Cell Biol* 2010 ; 2010 : 214074.
3. Aulas A, Fay MM, Lyons SM, et al. Stress-specific differences in assembly and composition of stress granules and related foci. *J Cell Sci* 2017 ; 130 : 927-37.

RÉFÉRENCES

4. Kedersha N, Panas MD, Achorn CA, *et al.* G3BP-Caprin1-USP10 complexes mediate stress granule condensation and associate with 40S subunits. *J Cell Biol* 2016 ; 212 : 845-60.
5. Kedersha N, Chen S, Gilks N, *et al.* Evidence that ternary complex (eIF2-GTP-tRNA(i)(Met))-deficient preinitiation complexes are core constituents of mammalian stress granules. *Mol Biol Cell* 2002 ; 13 : 195-210.
6. Kedersha N, Cho MR, Li W, *et al.* Dynamic shuttling of TIA-1 accompanies the recruitment of mRNA to mammalian stress granules. *J Cell Biol* 2000 ; 151 : 1257-68.
7. Aulas A, Lyons SM, Fay MM, *et al.* Nitric oxide triggers the assembly of type II stress granules linked to decreased cell viability. *Cell Death Dis* 2018 ; 9 : 1129.
8. Wheeler JR, Jain S, Khong A, Parker R. Isolation of yeast and mammalian stress granule cores. *Methods* 2017 ; 126 : 12-7.
9. Markmiller S, Soltanieh S, Server KL, *et al.* Context-dependent and disease-specific diversity in protein interactions within stress granules. *Cell* 2018 ; 172 : 590-604 e13.
10. Aulas A, Fay MM, Szafarski W, *et al.* Methods to classify cytoplasmic foci as mammalian stress granules. *J Vis Exp* 2017 ; 123 : 55656.
11. Protter DSW, Parker R. Principles and properties of stress granules. *Trends Cell Biol* 2016 ; 26 : 668-79.
12. Frydrykova K, Masek T, Pospisek M. Changing faces of stress: impact of heat and arsenite treatment on the composition of stress granules. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2020 ; 11 : e1596.
13. Aulas A, Vande Velde C. Alterations in stress granule dynamics driven by TDP-43 and FUS: a link to pathological inclusions in ALS ? *Front Cell Neurosci* 2015 ; 9 : 423.
14. Eisinger-Mathason TS, Andrade J, Groehler AL, *et al.* Codependent functions of RSK2 and the apoptosis-promoting factor TIA-1 in stress granule assembly and cell survival. *Mol Cell* 2008 ; 31 : 722-36.
15. Arimoto K, Fukuda H, Imajoh-Ohmi S, *et al.* Formation of stress granules inhibits apoptosis by suppressing stress-responsive MAPK pathways. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 1324-32.
16. Kim WJ, Back SH, Kim V, *et al.* Sequestration of TRAF2 into stress granules interrupts tumor necrosis factor signaling under stress conditions. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 2450-62.
17. Wilczynska A, Aigueperse C, Kress M, *et al.* The translational regulator CPEB1 provides a link between dcp1 bodies and stress granules. *J Cell Sci* 2005 ; 118 : 981-92.
18. Kedersha NL, Gupta M, Li W, *et al.* RNA-binding proteins TIA-1 and TIAR link the phosphorylation of eIF-2 alpha to the assembly of mammalian stress granules. *J Cell Biol* 1999 ; 147 : 1431-42.
19. Farny NG, Kedersha NL, Silver PA. Metazoan stress granule assembly is mediated by P-eIF2alpha-dependent and -independent mechanisms. *RNA* 2009 ; 15 : 1814-21.
20. Kimball SR, Horetsky RL, Ron D, *et al.* Mammalian stress granules represent sites of accumulation of stalled translation initiation complexes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003 ; 284 : C273-84.
21. Tourriere H, Gallouzi IE, Chebli K, *et al.* RasGAP-associated endoribonuclease G3BP: selective RNA degradation and phosphorylation-dependent localization. *Mol Cell Biol* 2001 ; 21 : 7747-60.
22. Kedersha N, Ivanov P, Anderson P. Stress granules and cell signaling: more than just a passing phase ? *Trends Biochem Sci* 2013 ; 38 : 494-506.
23. Aulas A, Caron G, Gkogkas CG, *et al.* G3BP1 promotes stress-induced RNA granule interactions to preserve polyadenylated mRNA. *J Cell Biol* 2015 ; 209 : 73-84.
24. Tourriere H, Chebli K, Zekri L, *et al.* The RasGAP-associated endoribonuclease G3BP assembles stress granules. *J Cell Biol* 2003 ; 160 : 823-31.
25. Panas MD, Kedersha N, Schulte T, *et al.* Phosphorylation of G3BP1-S149 does not influence stress granule assembly. *J Cell Biol* 2019 ; 218 : 2425-32.
26. Yang P, Mathieu C, Kolaitis RM, *et al.* G3BP1 is a tunable switch that triggers phase separation to assemble stress granules. *Cell* 2020 ; 181 : 325-45-e28.
27. Gilks N, Kedersha N, Ayodele M, *et al.* Stress granule assembly is mediated by prion-like aggregation of TIA-1. *Mol Biol Cell* 2004 ; 15 : 5383-98.
28. Rayman JB, Kandel ER. TIA-1 Is a functional prion-like protein. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017 ; 9 : a030718.
29. Kedersha N, Anderson P. Regulation of translation by stress granules and processing bodies. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2009 ; 90 : 155-85.
30. Joncas FH, Adjibade P, Mazroui R. Rôle de l'hème regulated inhibitor (HRI) dans la résistance à l'apoptose. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 882-8.
31. Low WK, Dang Y, Schneider-Poetsch T, *et al.* Inhibition of eukaryotic translation initiation by the marine natural product pateamine A. *Mol Cell* 2005 ; 20 : 709-22.
32. Dang Y, Kedersha N, Low WK, *et al.* Eukaryotic initiation factor 2alpha-independent pathway of stress granule induction by the natural product pateamine A. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 32870-8.
33. Khong A, Matheny T, Jain S, *et al.* The stress granule transcriptome reveals principles of mRNA accumulation in stress granules. *Mol Cell* 2017 ; 68 : 808-20-e5.
34. Mollet S, Cougot N, Wilczynska A, *et al.* Translationally repressed mRNA transiently cycles through stress granules during stress. *Mol Biol Cell* 2008 ; 19 : 4469-79.
35. McDonald KK, Aulas A, Destroisaisons L, *et al.* TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) regulates stress granule dynamics via differential regulation of G3BP and TIA-1. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 1400-10.
36. Aulas A, Finetti P, Lyons SM, *et al.* Revisiting the concept of stress in the prognosis of solid tumors : a role for stress granule proteins ? *Cancers (Basel)* 2020 ; 12 : 2470.
37. Ackerman D, Simon MC. Hypoxia, lipids, and cancer: surviving the harsh tumor microenvironment. *Trends Cell Biol* 2014 ; 24 : 472-8.
38. Grabocka E, Bar-Sagi D. Mutant KRAS enhances tumor cell fitness by upregulating stress granules. *Cell* 2016 ; 167 : 1803-13-e12.
39. Song MS, Grabocka E. Stress granules in cancer. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2020. doi: 10.1007/112_2020_37.
40. Cordier-Bussat M, Thibert C, Sujobert P, *et al.* Même l'effet Warburg est oxydable : coopération métabolique et développement tumoral. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 701-8.
41. Dou N, Chen J, Yu S, *et al.* G3BP1 contributes to tumor metastasis via upregulation of Slug expression in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* 2016 ; 6 : 2641-50.
42. Wang Y, Fu D, Chen Y, *et al.* G3BP1 promotes tumor progression and metastasis through IL-6/G3BP1/STAT3 signaling axis in renal cell carcinomas. *Cell Death Dis* 2018 ; 9 : 501.
43. Zhan Y, Wang H, Ning Y, *et al.* Understanding the roles of stress granule during chemotherapy for patients with malignant tumors. *Am J Cancer Res* 2020 ; 10 : 2226-41.
44. Vilas-Boas Fde A, da Silva AM, de Sousa LP, *et al.* Impairment of stress granule assembly via inhibition of the eIF2alpha phosphorylation sensitizes glioma cells to chemotherapeutic agents. *J Neurooncol* 2016 ; 127 : 253-60.
45. Legrand N, Dixon DA, Sobolewski C. Stress granules in colorectal cancer: current knowledge and potential therapeutic applications. *World J Gastroenterol* 2020 ; 26 : 5223-47.

TIRÉS À PART

A.Aulas

**LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ
RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ**

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE
SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

