



NOUVELLE

Gliomes avec mutation d'un gène *IDH*

Un polymorphisme nucléotidique d'une région non codante du chromosome 8 impliqué dans l'oncogenèse

Iris Couderc-Enguiale¹, François Ducray¹⁻³

¹Équipe cellules souches et tumeurs cérébrales, Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL) - UMR Inserm 1052, CNRS 5286, Lyon, France.

²Service de neuro-oncologie, Hospices civils de Lyon, France.

³Université Claude Bernard Lyon 1, France.

iris.couderc-enguiale@univ-lyon1.fr

francois.ducray@chu-lyon.fr

> L'identification de mutations oncogéniques des gènes *IDH1* (isocitrate deshydrogénase 1) ou *IDH2* dans les gliomes diffus de l'adulte a représenté une avancée majeure dans leur prise en charge [1, 2]. Depuis, on distingue les gliomes *IDH*-mutés des gliomes « *IDH* de génotype sauvage ». Ces derniers sont majoritairement représentés par les glioblastomes, tandis que les gliomes *IDH*-mutés correspondent aux astrocytomes et aux oligodendrogliomes. Les astrocytomes sont caractérisés par la présence d'une muta-

tion de *IDH*, de *TP53* (*tumor protein 53*) et de *ATRX* (*ATRX chromatin remodeler*), et les oligodendrogliomes, par la présence d'une mutation de *IDH*, d'une codéletion 1p/19q, et d'une mutation du promoteur de *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*). Ces gliomes affectent des sujets jeunes, et sont de bien meilleur pronostic que les glioblastomes. Ils demeurent toutefois incurables quand, après avoir évolué en gliomes de haut grade, ils récidivent après chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie [3].

Depuis l'identification des mutations de *IDH*, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de la formation des gliomes associée à la présence de ces mutations. On sait désormais que la protéine mutée acquiert une activité néomorphique (« gain de fonction ») et induit ainsi la formation d'un oncométabolite, le 2-hydroxyglutarate, qui inhibe de multiples dioxygénases dépendantes de l' α -cétoglutarate, en particulier des ADN-déméthylases et des histone-déméthylases, ce qui

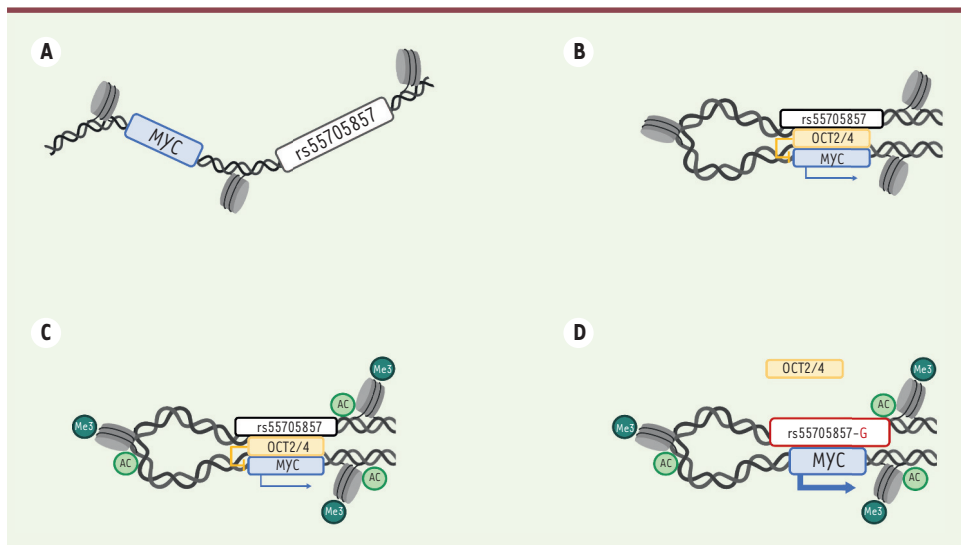


Figure 1. Implication du SNP rs55705857 dans l'expression du protooncogène MYC. Dans la plupart des cellules somatiques, les positions distantes du gène MYC et du SNP (*single nucleotide polymorphism*) rs55705857 dans la région chromosomique 8q24 empêchent leur interaction (A). Dans les cellules précurseurs de gliomes, ce SNP interagit avec le locus de MYC, et des facteurs de transcription comme OCT2 et OCT4 se lient à l'allèle « non à risque » rs55705857-A, ce qui réprime l'expression de MYC (B). Les modifications épigénétiques

liées à la présence de la mutation de *IDH1* dans les cellules tumorales aboutissent à une conformation ouverte et hyperactive de la chromatine dans cette région chromosomique (C). La présence de l'allèle « à risque » rs55705857-G défavorise la liaison avec les facteurs de transcription OCT, ce qui augmente l'expression de MYC (D) (figure adaptée de [9]).

conduit à une hyperméthylation de l'ADN et des histones et à la transformation tumorale [4]. Peu après l'identification des mutations de *IDH*, plusieurs équipes ont identifié, par analyse du génome entier (*genome-wide association studies*, GWAS), un polymorphisme nucléotidique (*single-nucleotide polymorphism*, SNP) situé dans une région intronique du bras long du chromosome 8 (8q24), rs55705857-A/G, associé au risque de développer un gliome IDH-muté [5-7]. La présence de l'allèle « à risque » rs55705857-G multiplie par six le risque de développer un gliome IDH-muté, tandis qu'elle n'est pas associée à un risque accru de gliome de génotype IDH « sauvage ». Cet allèle est présent chez 7 % des individus issus de la population générale et chez 40 % des patients porteurs d'un gliome IDH-muté. Complétant les résultats d'une étude précédente suggérant que cet allèle augmentait l'expression du protooncogène MYC (*MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor*) [8], des chercheurs viennent de montrer que, bien que le SNP rs55705857 soit situé dans une région non codante, il est en effet directement impliqué dans l'oncogenèse des gliomes IDH-mutés [9]. Ils ont

d'abord montré qu'au sein de la région chromosomique 8q24, c'est bien l'allèle de ce SNP qui est associé au risque accru de gliome IDH-muté, puisque ce SNP est situé dans un amplificateur génique (en anglais, *enhancer*) agissant spécifiquement dans les cellules d'origine neurale ou mélanocytaire, et également dans les cellules des gliomes IDH-mutés. Toutefois, dans ces gliomes, l'activité de cet *enhancer* est indépendante du génotype du SNP. Les chercheurs ont ensuite étudié l'effet de ce SNP sur la transcription des gènes situés à proximité. Le SNP rs55705857 est situé dans un intron de l'ARN non codant *CCDC26* (*CCDC26 long non-coding RNA*), ni sur celle de MYC. En revanche, l'allèle « à risque » rs55705857-G est associé à un profil transcriptomique plus agressif des gliomes IDH-mutés, suggérant une activation plus importante de la protéine MYC, les gènes cibles de ce facteur de transcription étant plus exprimés. Cette augmentation de l'activité de MYC sur l'expression de ses gènes cibles est similaire à celle observée dans des tumeurs plus agressives de génotype

« IDH-sauvage », ce qui suggère que l'allèle rs55705857-G est en partie responsable du passage d'un profil transcriptomique de gliome de bas grade à un profil de gliome de haut grade. Profitant du fait que ce SNP et la séquence nucléotidique environnante ont été très conservés au cours de l'évolution, les chercheurs ont pu étudier l'influence de l'allèle à risque rs55705857-G sur le développement embryonnaire du cerveau murin et ont montré que l'*enhancer* dans lequel il est situé est actif dans les cellules de la glie radiaire et les cellules progénitrices oligodendrogiales, et que son activité est augmentée par la présence de cet allèle. Ils ont ensuite développé un modèle murin d'astrocytome en introduisant la mutation *IDH1*^{Arg132His} et en inactivant les gènes suppresseurs de tumeurs *TP53* et *ATRX*, puis ils ont modifié génétiquement le locus rs55705857 chez ces souris, ce qui leur a permis de montrer que la mutation ou la suppression de ce locus était associée à l'apparition beaucoup plus rapide (172 *versus* 472 jours) et beaucoup plus fréquente (75 % *versus* 30 %) de gliomes. Ils ont découvert que ce SNP est situé dans un motif de liaison de l'*enhancer* aux facteurs

de transcription OCT (*octamer-binding transcription factor*) et que l'allèle à risque rs55705857-G perturbe la liaison des facteurs de transcription OCT2/4 à ce motif : ces facteurs de transcription ont une plus grande affinité pour l'allèle « non à risque » rs55705857-A que pour l'allèle rs55705857-G. Enfin, ils ont pu montrer que dans les cellules neurales et les cellules IDH-mutées, TP53-mutées et ATRX-mutées du modèle murin, rs55705857 interagit structurellement avec le locus de *MYC*, et ils ont apporté des preuves expérimentales que l'allèle rs55705857-G augmente la transcription de *MYC* en inhibant la fixation de OCT2/4 à l'*enhancer* (Figure 1).

Alors que pour de nombreux types de cancers, des SNP de susceptibilité spécifiques ont également été identifiés dans le génome, comprendre l'interaction entre variants génétiques présents seulement dans les cellules tumorales et variants génétiques « constitutionnels », c'est-à-dire présents dans toutes les cellules de l'individu, est désormais un enjeu majeur. La très grande majorité des SNP associés au cancer sont situés dans

des régions non codantes du génome, et sont généralement considérés comme de simples marqueurs du surrisque sans rôle direct dans l'oncogenèse. Les résultats présentés dans cet article sont donc remarquables en ce qu'ils montrent que l'allèle « à risque » rs55705857-G contribue directement au développement des gliomes IDH-mutés [9]. Un autre intérêt de ce travail de recherche est l'obtention d'un nouveau modèle murin d'astrocytome IDH-muté. L'utilisation thérapeutique d'inhibiteurs spécifiques de la protéine IDH mutée, qui a déjà prouvé son efficacité contre certaines leucémies aiguës myéloblastiques, est une stratégie très prometteuse dans les gliomes IDH-mutés lentement évolutifs [10]. En revanche, ces inhibiteurs semblent inefficaces contre des tumeurs ayant évolué vers des gliomes de haut grade, d'où l'intérêt de disposer de nouveaux modèles expérimentaux permettant d'identifier des stratégies thérapeutiques efficaces dans cette situation. ♦

A noncoding SNP at chromosome 8q24 is implicated in oncogenesis of IDH-mutant gliomas

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008 ; 321 : 1807-12.
2. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 765-73.
3. Miller JJ, Gonzalez Castro LN, McBrayer S et al. *Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant gliomas: A Society for neuro-oncology (SNO) consensus review on diagnosis, management, and future directions. Neuro Oncol* 2023 ; 25 : 4-25.
4. Han S, Liu Y, Cai SJ, et al. *IDH* mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Br J Cancer* 2020 ; 122 : 1580-9.
5. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 899-904.
6. Jenkins RB, Xiao Y, Sicotte H, et al. A low-frequency variant at 8q24.21 is strongly associated with risk of oligodendroglial tumors and astrocytomas with *IDH1* or *IDH2* mutation. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 1122-5.
7. Enciso-Mora V, Hosking FJ, Kinnersley B, et al. Deciphering the 8q24.21 association for glioma. *Hum Mol Genet* 2013 ; 22 : 2293-302.
8. Oktay Y, Ülgen E, Can Ö, et al. *IDH*-mutant glioma specific association of rs55705857 located at 8q24.21 involves *MYC* deregulation. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 27569.
9. Yanchus C, Drucker KL, Kollmeyer TM, et al. A noncoding single-nucleotide polymorphism at 8q24 drives *IDH1*-mutant glioma formation. *Science* 2022 ; 378 : 68-78.
10. Mellingerhoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in *Isocitrate dehydrogenase 1*-mutated advanced glioma. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 3398-406.