► La leucémie aiguë promyélocytaire est induite par la formation de protéines de fusion impliquant toujours le récepteur à l'acide rétinoïque, RARα. L'expression de la protéine de fusion PML-RARα est suffisante à la transformation *ex vivo*. *In vivo*, ces oncoprotéines X-RARα sont toujours associées à un autre récepteur nucléaire, RXRα (*retinoid X receptor*). Ce cofacteur est indispensable à la transformation car il permet à la fois une meilleure fixation du complexe à l'ADN et une forte augmentation du nombre de sites de liaison à l'ADN, ce qui induit alors la régulation de nouveaux gènes. Le complexe PML-RARα:RXRα est sensible aux rétinoïdes. L'étude des partenaires protéiques des oncoprotéines de fusion ouvre ainsi de nouvelles perspectives pharmacologiques. ◀

RXR, un cofacteur essentiel à la transformation dans les leucémies aiguës promyélocytaïres

Juliane Halftermeyer, Morgane Le Bras, Hugues De Thé

Institut universitaire
d'hématologie, CNRS UMR7212,
Inserm U944,
Hôpital Saint-Louis,
1, avenue Claude Vellefaux,
75010 Paris, France.
juliane.halftermeyer@gmail.com

L'expression de la protéine de fusion est la clé de voûte des processus de transformation cellulaire. Des études récentes montrent toutefois l'importance d'autres protéines telles que les récepteurs nucléaires RXR (*retinoid X receptor*), cofacteurs indispensables à la liaison des RAR à l'ADN et à la transformation par PML-RARα. Nous allons discuter dans cette revue les rôles de RXRα dans ces processus.

Le complexe RAR : RXR

Les récepteurs nucléaires des acides rétinoïques, les RAR et RXR, présentent une structure divisée en six domaines de A à F. Les RXR n'ont pas de domaine F. Le domaine A/B contient le domaine AF1 d'activation transcriptionnelle indépendante du ligand ; le domaine C, très conservé, abrite le domaine de liaison à l'ADN (DBD, *DNA binding domain*) composé de deux motifs en doigt de zinc ; le domaine E comprend le domaine de liaison au ligand (LBD, *ligand binding domain*), le domaine AF2 d'activation transcriptionnelle dépendante du ligand ainsi que la surface d'homo-/hétérodimérisation (*Figure 1B*).

Les RAR, qui, seuls, lient très faiblement l'ADN, sont toujours associés à l'un des RXR, permettant une très forte augmentation de la fixation à l'ADN des RAR. Il existe trois sous-types de RXR : α, β et γ, codés par trois gènes distincts. Les RAR sont capables de lier l'acide rétinoïque (AR) sous forme d'ATRA et de 9-*cis*-AR, alors que les RXR ne sont capables que de lier le dérivé synthétique 9-*cis*-AR. À ce jour, aucun ligand endogène naturel évident ne leur est connu. Dans la cellule, les RXR peuvent être présents sous forme d'homodimères liant l'ADN

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) représente 5 à 10 % des leucémies aiguës myéloïdes. Elle est caractérisée par un blocage de la différenciation granulocytaire et une induction de la prolifération cellulaire. Cette maladie est induite par des translocations chromosomiques qui impliquent toujours le gène *RARA* (*retinoic acid receptor alpha*), fusionné dans 98 % des cas avec le gène *PML* (*promyelocytic leukemia*), entraînant alors la formation d'une oncoprotéine de fusion PML-RARα. Les 2 % de cas restants sont associés à d'autres translocations générant les fusions PLZF-RARα, NuMA-RARα, NPM-RARα ou encore STAT5b-RARα [1] et PRKAR1A-RARα¹ [2] (*Figure 1A*). Actuellement, deux traitements sont utilisés en clinique contre les LAP induites par PML-RARα : l'acide rétinoïque tout-*trans* (ATRA) et le trioxyde d'arsenic (As₂O₃). Combinés à une chimiothérapie, ces traitements permettent d'obtenir une survie dans 90 % des cas à 5 ans [3].

¹ PLZF : *promyelocytic leukaemia zinc finger protein* ; NuMA : *nuclear mitotic apparatus protein* ; NPM : *nucleophosmin/B23* ; STAT5b : *signal transducer and activator of transcription 5B* ; PRKAR1A : *cAMP-dependent protein kinase type I-alpha regulatory subunit*.

Figure 1. RAR, RXR et les oncoprotéines de fusion induisant la LAP. La LAP est induite par des protéines de fusion impliquant toujours RARα. **A.** Une caractéristique commune aux oncoprotéines de fusion PML-RARα, PLZF-RARα, NuMA-RARα, NPM-RARα, STAT5b-RARα et PRKAR1A-RARα est la présence d'un domaine d'oligomérisation (■). **B.** RAR et son partenaire RXR sont des récepteurs nucléaires composés de plusieurs domaines fonctionnels nommés de A à E, ou F pour RAR. Ces protéines sont soumises à de nombreuses modifications post-traductionnelles dont des phosphorylations (■), des sumoylations (■) ou encore des acétylations (■). Sur ce schéma, les modifications identifiées à ce jour sur RXRα1 murin sont indiquées.

au niveau de séquences spécifiques, ou, le plus souvent, sous forme de complexes hétérodimériques avec de nombreux autres récepteurs nucléaires tels que TR, VDR, PPAR, LXR, FXR, PXR² (pour revue : [4]). En conséquence, les RXR jouent un rôle critique dans une grande variété de processus développementaux, de l'implantation de l'embryon à l'organogenèse, ainsi que dans la régulation de la physiologie et des processus métaboliques à l'âge adulte. RXRα est le sous-type le plus abondant dans les cellules myéloïdes, et son expression est modifiée selon le stade de différenciation au cours de l'hématopoïèse [5]. Les hétérodimères RAR:RXR permettent la transmission du signal des rétinoïdes dans la cellule. Ils se lient spécifiquement à l'ADN au niveau d'un répertoire de séquences RARE (*retinoic acid response element*) (Figure 2A). Les éléments RARE sont composés de deux répétitions directes d'un motif 5'-PuG(G/T)TCA-3' séparées par 2 ou 5 nucléotides

(DR2 [*direct repeat*] ou DR5). En conditions basales, le complexe réprime la transcription des gènes cibles en recrutant des complexes corépresseurs sur RAR tels que NCoR ou SMRT³. La liaison d'un ligand à RAR entraîne un changement de la conformation du récepteur qui modifie les surfaces d'hétérodimérisation et surtout de liaison aux cofacteurs. Ces modifications provoquent le passage d'une activité de répresseur transcriptionnel à un état activateur via la perte de corépresseurs et le recrutement de complexes coactivateurs tels que p160 [6]. Dans le complexe RAR:RXR, RXR agit comme un partenaire transcriptionnellement silencieux de RAR alors qu'il est actif dans l'homodimère RXR:RXR. Il s'agit du phénomène de « subordination » de RXR par RAR [6] :

² TR : receptors for thyroid hormone ; VDR : vitamin D3 receptor ; PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor ; LXR : liver X receptor ; FXR : farnesoyl X receptor ; PXR : pregnane X receptor.

³ NCoR (nuclear receptor co-repressor) ou SMRT (silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptor).

Figure 2. Mécanismes de subordination/désubordination de RXR. **A.** La présence de réxinoïdes seuls ne permet pas l'activation de l'hétérodimère RAR:RXR. **B.** La présence d'AMPc permet d'activer la PKA qui va alors être capable de phosphoryler la sérine 369 de RAR entraînant le recrutement du complexe TFIIH et la phosphorylation de la sérine 77 de RARa. **C.** La présence d'AMPc induit par ailleurs une phosphorylation et un décrochage des corépresseurs de l'hétérodimère. Dans ces conditions, la présence de réxinoïdes permet l'activation de la transcription par l'hétérodimère.

(1) dans le complexe RAR:RXR, un agoniste de RAR seul permet la transactivation des gènes cibles ; (2) un agoniste de RXR seul est incapable de dissocier les corépresseurs du complexe, empêchant la liaison RXR/coactivateurs ; (3) la combinaison des ligands de RAR et de RXR induit une synergie de liaison à un coactivateur (Figure 2). Néanmoins, la présence d'AMPc permet la « désubordination » de RXR quand il est associé à RAR ou à PML-RARa [7-9]. L'AMPc active la PKA (protéine kinase A) induisant alors une phosphorylation de RARa et/ou des corépresseurs et le décrochage de ces derniers de la sous-unité RAR de l'hétérodimère (Figure 2B, 2C) ainsi qu'une augmentation de la fixation de RARa à l'ADN [7, 10]. RXR acquiert alors des compétences transcriptionnelles en réponse à ses ligands.

Les protéines RXR sont soumises à des modifications post-traductionnelles (Figure 1B). La sérine 22 de la forme murine de RXRa (mRXRa) est phosphorylée constitutivement par Cdk1 [11] et est impliquée dans la transcription de certains gènes cibles de l'AR et dans les effets antiprolifératifs de ce dernier [12]. En réponse à l'As₂O₃, on observe une phosphorylation de la sérine 32 par JNK (*jun N-terminal kinase*) [13]. Trois résidus du domaine amino-terminal de RXRa, les sérines 61 et 75 et la thréonine 87, sont phosphorylés en réponse à l'AR et à différents stress génotoxiques. Cette étape est nécessaire à la coopération entre RXRa et RARg pour une transcription maximale des gènes cibles [14, 15]. Enfin, en réponse à des

signaux de stress génotoxiques, on observe aussi une phosphorylation par JNK de la sérine 265 dans le domaine AF2 de mRXRa, ce qui entraîne une diminution de la transcription des gènes cibles [11]. RXRa peut être acétylé par le complexe CBP/p300 au niveau de la lysine 145, dans le DBD. Cette acétylation favorise la liaison des hétérodimères à l'ADN, ce qui induit la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire [16]. RXRa peut également être sumoylé au niveau de la lysine 108 dans le domaine AF1 [17], ceci pouvant alors intervenir dans des processus de répression transcriptionnelle. Ainsi, la réponse transcriptionnelle de l'hétérodimère RXR:RAR est modulée par des modifications post-traductionnelles de RXR.

Il a été montré récemment que la protéine RXRa humaine phosphorylée au niveau de la thréonine 82 et de la sérine 260 (résidus homologues aux thréonine 87 et sérine 265 murines) se comporte comme une oncoprotéine dans les cellules hépatiques [18]. Ces phosphorylations pourraient empêcher l'homodimérisation de RXRa et/ou son hétérodimérisation avec RARb2. Elles pourraient également entraîner une modification de la conformation au sein du récepteur, bloquant alors le recrutement des coactivateurs et abrogeant ainsi la transcription des gènes cibles. Au total, ces expériences mettent en exergue l'importance d'un partenaire considéré jusqu'alors comme inactif dans les processus oncogéniques.

RXR et la leucémie aiguë promyélocytaire

Caractéristiques de la fixation du complexe PML-RARa:RXRa à l'ADN

L'expression de PML-RARa est un événement nécessaire et suffisant à la transformation cellulaire *ex vivo*. L'oncoprotéine de fusion PML-RARa peut s'homodi-

Figure 3. Modèles de liaison des hétérocomplexes PML-RARa:RXRa à l'ADN. **A.** L'hétérotétramère PML-RARa:RXRa possède quatre domaines de liaison à l'ADN. Ce complexe est alors capable de fixer l'ADN plus fortement que l'hétérodimère en interagissant d'une part spécifiquement sur les séquences AGGTCA (■) et d'autre part de façon non spécifique (●). **B.** De plus, la plasticité de cet hétérocomplexe pourrait permettre une réorganisation de la chromatine dans le noyau, une moitié du complexe liant un chromosome A alors que l'autre partie est accrochée à un chromosome B.

mériser *via* le domaine *coiled-coil* de PML, permettant la formation d'un complexe capable de lier l'ADN indépendamment de RXR. Cette homodimérisation de PML-RARa participerait au processus de répression transcriptionnelle en augmentant le recrutement de corépresseurs (augmentation de la liaison ou du nombre de corépresseurs sur le complexe) [19]. Pourtant, l'expression d'un dominant négatif ou la surexpression d'un mutant homodimérique de RARa ne suffit pas à induire l'apparition de la LAP *in vivo* [20].

In vivo, PML-RARa est toujours associé à RXRa dans les cellules leucémiques humaines ou murines : on a donc dans ces cellules un tétramère formé de deux hétérodimères PML-RARa:RXRa associés *via* les domaines *coiled-coil* de PML. Cette association permet au complexe de fixer l'ADN comme un hétérodimère RAR:RXR « classique », soit *via* le DBD d'un RARa et celui d'un RXRa, soit *via* les DBD des deux RARa ou encore *via* les DBD des deux RXRa. Certains complexes contiennent ainsi quatre domaines de liaison à l'ADN (deux dans RXRa et deux dans RARa) permettant alors d'expliquer la coopération dans la liaison à l'ADN : les domaines non fixés sur les motifs AGGTCA peuvent contribuer à la stabilisation du complexe *via* des interactions à l'ADN non spécifiques des séquences (Figure 3A). Plusieurs études ont montré que la liaison de l'hétérocomplexe PML-RARa:RXRa n'a plus de préférence de structure ou d'orientation au niveau des répétitions AGGTCA : la fixation de PML-RARa a ainsi été observée dans des cellules de LAP humaines sur des répétitions directes espacées de 1 à 20 nucléotides mais aussi sur des répétitions inversées ou reversées aussi bien *in vitro* que *in vivo* [9, 21, 22]. En modifiant les propriétés de liaison à l'ADN du complexe sur

les sites non canoniques, RXRa les rend beaucoup plus fortes que celles de l'homodimère PML-RARa [9]. Le complexe PML-RARa:RXRa se fixant sur une gamme de sites plus large que le dimère RAR:RXR [22], il est alors capable de réguler un ensemble distinct de gènes, dont une grande partie n'est pas contrôlée par les voies classiques de signalisation de l'AR. Ces nouveaux sites incluent entre autres des régions normalement reconnues par d'autres récepteurs nucléaires tels que VDR ou TR qui contrôlent la différenciation hématopoïétique. On peut aussi imaginer la formation d'hétérotétramères fixés sur des chromosomes différents par les éléments de réponse classiques. En effet, la plasticité de ce complexe permettrait l'association de chaque dimère PML-RARa:RXRa de l'hétérotétramère à des DR2-5 de deux chromosomes différents. Cela rapprocherait des régions chromosomiques qui ne sont habituellement pas en contact, modulant alors la régulation transcriptionnelle de nouveaux gènes (Figure 3B). Dans le cas du récepteur à l'œstrogène, le ligand entraîne une réorganisation des territoires nucléaires et une interaction fonctionnelle entre des gènes localisés sur des chromosomes différents [23]. L'ensemble de ces mécanismes permet à PML-RARa de participer à la régulation de gènes impliqués dans l'autorenouvellement des progéniteurs et dans la différenciation terminale des cellules myéloïdes.

Dans le complexe PML-RARa, RXRa semble être sumoylé [24]. Cette sumoylation, ainsi que d'autres modifications post-traductionnelles (notamment des phosphorylations ou acétylations), pourraient influencer le rôle de RXRa dans la répression et/ou l'activation basale des gènes cibles de PML-RARa [17]. Enfin, le traitement par l'AR des LAP entraîne *in vivo* la perte de l'ancrage de PML-RARa et RXRa sur les gènes cibles ainsi que leur dégradation [21, 25], en parallèle de l'activation de ces gènes.

Rôle fonctionnel de RXRa dans l'oncogenèse

L'étude fonctionnelle du rôle de RXRa dans la transformation a été abordée de deux manières complémentaires : soit par l'analyse d'un mutant de PML-RARa au niveau du site de liaison à RXRa, soit par l'effet d'ARN interférents dirigés contre RXRa. *Ex vivo*, le mutant de PML-RARa incapable de lier les RXR peut toujours se fixer sur l'ADN et répondre à l'AR. Il induit alors un arrêt de la différenciation et immortalise les cellules. Néanmoins, *in vivo*, les souris transgéniques correspondantes présentent uniquement un syndrome myéloprolifératif, sans développement de leucémie. La différence des phénotypes *ex vivo* et *in vivo* pourrait être due au niveau d'expression beaucoup plus élevé du mutant *ex vivo*, permettant probablement la fixation du mutant à l'ADN par les DBD de RARa et aux corépresseurs sous forme d'homo-oligomères [24].

L'étude d'une autre oncoprotéine de fusion induisant la LAP, STAT5b-RARa a montré que, de la même façon qu'avec PML-RARa, toutes les protéines STAT5b-RARa sont complexées à RXRa, étendant également le répertoire des sites de fixation du complexe à l'ADN. RXRa permet même la fixation à l'ADN d'un mutant de liaison à l'ADN de STAT5b-RARa [26]. L'extinction de RXRa dans des progéniteurs hématopoïétiques murins transformés par Stat5b-RARa entraîne une perte graduelle des propriétés d'autorenouvellement de ces cellules. De manière similaire, l'extinction de RXRa par des ARN interférents dans des lignées de cellules de LAP humaines NB4 (exprimant PML-RARa), résistantes ou non à l'AR, a mis en évidence une inhibition de la prolifération des cellules, une perte de leur capacité clonogénique et une induction de l'apoptose [26].

In vivo, les protéines RXRa étant majoritairement voire totalement liées à PML-RARa [21], la titration de RXRa par PML-RARa ou STAT5b-RARa pourrait alors jouer un rôle dans le processus de transformation. En effet, RXRa est indispensable à de nombreuses voies de signalisation cellulaire. En particulier, le niveau d'expression de RXRa dans les cellules myéloïdes influe sur la destinée de ces cellules. Une forte expression induit une différenciation monocyttaire alors qu'une faible expression entraîne une différenciation en granulocytes [27]. À ce titre, les cellules transformées *ex vivo* par un mutant de PML-RARa incapable de fixer RXRa présentent des caractéristiques monocytaires après traitement à l'AR. Ceci pourrait refléter la plus grande disponibilité de RXRa du fait de l'absence de dégradation de la protéine non complexée à PML-RARa [25].

Par ailleurs, la présence de RXRa dans le complexe PML-RARa permet de traiter des LAP résistantes aux traitements à l'AR *via* l'activation de la voie de l'AMPC et des réxinoïdes, ce mécanisme reflétant la

« désubordination » de RXRa au sein du complexe. Cette association AMPc/réxinoïdes induit alors l'activation transcriptionnelle *via* RXRa, la différenciation terminale granulocytaire et l'apoptose des cellules, indépendamment de leur sensibilité à l'AR [8, 28].

Rôle clé des partenaires des oncoprotéines de fusion dans la transformation leucémique

RXRa est donc un partenaire essentiel au développement des LAP induites par les oncoprotéines de fusion PML-RARa, STAT5b-RARa, mais aussi NuMa-RARa [29] et PRKAR1A-RARa [2]. Il permet notamment un gain de fonction, *via* l'augmentation du nombre de sites de liaison de PML-RARa à l'ADN, rendant alors possible la régulation de nouveaux gènes. La présence de RXRa dans le complexe explique aussi la différenciation des blastes leucémiques par les réxinoïdes [24] mais, paradoxalement, son activation n'a pas été associée à des prolongations significatives de la survie (données non publiées). L'action des réxinoïdes sur le devenir des cellules initiatrices de leucémie pourrait être différente de celle de l'AR [30], en particulier s'ils induisent mal la dégradation de PML-RARa. Tous ces résultats mettent donc en exergue l'importance des partenaires des oncoprotéines de fusion dans les processus de transformation.

De la même façon, le rôle clé d'une protéine partenaire a été mis en évidence dans les leucémies induites par les protéines de fusion impliquant MLL (*mixed lineage leukemia*) : la protéine Ménéne est nécessaire à la transformation, ainsi qu'au maintien de la leucémie [31]. La dépendance d'une oncoprotéine de fusion à ses partenaires protéiques pourrait ainsi être un phénomène général dans le processus leucémogène. Comme avec la réponse des LAP aux réxinoïdes, la détermination de la composition protéique des complexes oncogéniques pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pharmacologiques dans d'autres leucémies. ♦

SUMMARY

RXR, a key member of the oncogenic complex in acute promyelocytic leukemia

Acute promyelocytic leukaemia (APL) is induced by fusion proteins always implying the retinoic acid receptor RARa. Although PML-RARa and other fusion oncoproteins are able to bind DNA as homodimers, *in vivo* they are always found in association with the nuclear receptor RXRa (Retinoid X Receptor). Thus, RXRa is an essential cofactor of the fusion protein for the transformation. Actually, RXRa contributes to several aspects of *in vivo*

transformation: RAR α fusion:RXR α hetero-oligomeric complexes bind DNA with a much greater affinity than RAR α fusion homodimers. Besides, PML-RAR α :RXR α recognizes an enlarged repertoire of DNA binding sites. Thus the association between fusion proteins and RXR α regulates more genes than the homodimer alone. Titration of RXR α by the fusion protein may also play a role in the transformation process, as well as post-translational modifications of RXR α in the complex. Finally, RXR α is required for retinoid-induced APL differentiation. Thus, RXR α is a key member of the oncogenic complex. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

- Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RAR α , its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999 ; 93 : 3167-215.
- Qiu JJ, Lu X, Zeisig BB, et al. Leukemic transformation by the APL fusion protein PRKAR1A-RAR α critically depends on recruitment of RXR α . *Blood* 2010 ; 115 : 643-52.
- Nasr R, Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, et al. Therapy-induced PML/RAR α proteolysis and acute promyelocytic leukemia cure. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 6321-6.
- Germain P, Chambon P, Eichele G, et al. International union of pharmacology. LXIII. retinoid X receptors. *Pharmacol Rev* 2006 ; 58 : 760-72.
- Defacque H, Commes T, Legouffe E, et al. Expression of retinoid X receptor alpha is increased upon monocytic cell differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 ; 220 : 315-22.
- Germain P, Iyer J, Zechel C, Gronemeyer H. Co-regulator recruitment and the mechanism of retinoic acid receptor synergy. *Nature* 2002 ; 415 : 187-92.
- Altucci L, Rossin A, Hirsch O, et al. Retinoid-triggered differentiation and tumor-selective apoptosis of acute myeloid leukemia by protein kinase A-mediated desubordination of retinoid X receptor. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 8754-65.
- Benoit G, Altucci L, Flexor M, et al. RAR-independent RXR signaling induces t(15;17) leukemia cell maturation. *EMBO J* 1999 ; 18 : 7011-8.
- Kamashev D, Vitoux D, De Thé H. PML-RAR α -RXR oligomers mediate retinoid and retinoid/cAMP cross-talk in acute promyelocytic leukemia cell differentiation. *J Exp Med* 2004 ; 199 : 1163-74.
- Gaillard E, Bruck N, Brelivet Y, et al. Phosphorylation by PKA potentiates retinoic acid receptor alpha activity by means of increasing interaction with and phosphorylation by cyclin H/cdk7. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 9548-53.
- Adam-Stitah S, Penna L, Chambon P, Rochette-Egly C. Hyperphosphorylation of the retinoid X receptor alpha by activated c-Jun NH2-terminal kinases. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 18932-41.
- Bastien J, Adam-Stitah S, Plassat JL, et al. The phosphorylation site located in the A region of retinoic X receptor alpha is required for the antiproliferative effect of retinoic acid (RA) and the activation of RA target genes in F9 cells. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 28683-9.
- Mann KK, Padovani AM, Guo Q, et al. Arsenic trioxide inhibits nuclear receptor function via SEK1/JNK-mediated RXR α phosphorylation. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 2924-33.
- Bruck N, Bastien J, Bour G, et al. Phosphorylation of the retinoid x receptor at the omega loop, modulates the expression of retinoic-acid-target genes with a promoter context specificity. *Cell Signal* 2005 ; 17 : 1229-39.
- Tarrade A, Bastien J, Bruck N, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide cooperate for apoptosis through phosphorylated RXR alpha. *Oncogene* 2005 ; 24 : 2277-88.
- Zhao WX, Tian M, Zhao BX, et al. Orphan receptor TR3 attenuates the p300-induced acetylation of retinoid X receptor-alpha. *Mol Endocrinol* 2007 ; 21 : 2877-89.
- Choi SJ, Chung SS, Rho EJ, et al. Negative modulation of RXR α transcriptional activity by small ubiquitin-related modifier (SUMO) modification and its reversal by SUMO-specific protease SUSP1. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 30669-77.
- Shimizu M, Takai K, Moriaki H. Strategy and mechanism for the prevention of hepatocellular carcinoma: phosphorylated retinoid X receptor alpha is a critical target for hepatocellular carcinoma chemoprevention. *Cancer Sci* 2009 ; 100 : 369-74.
- Minucci S, Maccarana M, Ciocce M, et al. Oligomerization of RAR and AML1 transcription factors as a novel mechanism of oncogenic activation. *Mol Cell* 2000 ; 5 : 811-20.
- Sternsdorf T, Phan VT, Maunakea ML, et al. Forced retinoic acid receptor alpha homodimers prime mice for APL-like leukemia. *Cancer Cell* 2006 ; 9 : 81-94.
- Martens JH, Brinkman AB, Simmer F, et al. PML-RAR α /RXR alters the epigenetic landscape in acute promyelocytic leukemia. *Cancer Cell* 2010 ; 17 : 173-85.
- Perez A, Kastner P, Sethi S, et al. PMLRAR homodimers: distinct DNA binding properties and heteromeric interactions with RXR. *EMBO J* 1993 ; 12 : 3171-82.
- Hu Q, Kwon YS, Nunez E, et al. Enhancing nuclear receptor-induced transcription requires nuclear motor and LSD1-dependent gene networking in interchromatin granules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 19199-204.
- Zhu J, Nasr R, Pères L, et al. RXR is an essential component of the oncogenic PML/RAR α complex in vivo. *Cancer Cell* 2007 ; 12 : 23-35.
- Zhu J, Gianni M, Kopf E, et al. Retinoic acid induces proteasome-dependent degradation of retinoic acid receptor alpha (RAR α) and oncogenic RAR α fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 14807-12.
- Zeisig BB, Kwok C, Zelent A, et al. Recruitment of RXR by homotetrameric RAR α fusion proteins is essential for transformation. *Cancer Cell* 2007 ; 12 : 36-51.
- Taschner S, Koesters C, Platzer B, et al. Down-regulation of RXR α expression is essential for neutrophil development from granulocyte/monocyte progenitors. *Blood* 2007 ; 109 : 971-9.
- Guillemin MC, Raffoux E, Vitoux D, et al. In vivo activation of cAMP signaling induces growth arrest and differentiation in acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med* 2002 ; 196 : 1373-80.
- Sukhai MA, Thomas M, Xuan Y, et al. Evidence of functional interaction between NuMA-RAR α and RXR α in an in vivo model of acute promyelocytic leukemia. *Oncogene* 2008 ; 27 : 4666-77.
- Nasr R, Guillemin MC, Ferhi O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RAR α degradation. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1333-42.
- Yokoyama A, Somerville TC, Smith KS, et al. The menin tumor suppressor protein is an essential oncogenic cofactor for MLL-associated leukemogenesis. *Cell* 2005 ; 123 : 207-18.

TIRÉS À PART

J. Haltermeyer

Tarifs d'abonnement M/S - 2011

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 952 dans ce numéro de m/s