► Les protéines du groupe Polycomb (PcG) sont des facteurs épigénétiques répresseurs dont les modes de recrutement et d'action sont l'objet de nombreuses études qui viennent renverser les modèles établis. De nouvelles données montrent en effet que le recrutement de ces protéines a un caractère dynamique qui n'apparaissait pas dans le modèle hiérarchique initial. Des études dévoilent également qu'EZH2, une protéine clé des PcG, peut être associée à une chromatine permissive à la transcription, défiant la fonction de répresseur transcriptionnel des protéines PcG. Le double rôle d'EZH2, qui se comporte comme un oncogène ou un suppresseur de tumeur en fonction du type cellulaire, illustre ainsi la complexité des fonctions de ces protéines. ◀

Au cœur d'une complexité biologique

EZH2, une protéine du groupe Polycomb

Myriam Koubi¹, Christian Chabannon^{1,2}, Estelle Duprez¹

¹Centre de recherche en cancérologie de Marseille, U1068 Inserm, UMR 7258 CNRS, Aix-Marseille Université, 27, boulevard Leï Roure, CS30059, 13273 Marseille Cedex 09, France.
²CBT-1409 Inserm, Aix-Marseille Université, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France.
estelle.duprez@inserm.fr

Les protéines du groupe Polycomb : une organisation (en) complexe(s)

Les protéines du groupe Polycomb (PcG) sont des facteurs épigénétiques qui ont été initialement découverts chez la drosophile pour leur implication dans la répression des gènes *Hox* au cours du développement¹. Plus généralement, les protéines PcG interviennent dans la différenciation et la prolifération de nombreuses lignées cellulaires [1].

L'activité des protéines PcG dépend, entre autres, de modifications touchant la structure de la chromatine. Elles sont ainsi capables de générer et de reconnaître de nombreuses modifications post-traductionnelles affectant les histones.

Les protéines PcG forment différents complexes multi-protéiques conservés entre les espèces qui sont différents sur le plan biochimique. La compréhension de leurs mécanismes d'action repose donc sur l'étude de la formation de ces complexes et de leur régulation.

À ce jour, trois complexes PcG associant différentes protéines ont été identifiés : PhoRC (*Pho* [pleiohomeotic] repressive complex), PRC1 et PRC2 (*polycomb repressive complex 1 and 2*) (Figure 1).

On distingue plusieurs complexes PRC1 constitués de différentes sous-unités, chacune pouvant elle-même avoir plusieurs paralogues. Quel que soit le complexe, l'unité catalytique de PRC1 est portée par l'une ou l'autre des protéines RING1A ou RING1B (*really interesting new gene*) qui catalysent l'ajout d'une ubiquitine sur la lysine située en position 119 de l'histone H2A (H2AK119ub1) [2].

Les principales protéines composant le complexe PRC2 sont, quant à elles, au nombre de trois : EZH2 (*enhancer of zeste homologue 2*), EED (*embryonic ectoderm development*) et SUZ12 (*suppressor of zeste 12*). L'association de ces trois sous-unités est nécessaire à l'activité catalytique d'EZH2 qui est responsable de la mono-, di- ou triméthylation de la lysine située en position 27 de l'histone H3 (H3K27me1, 2 ou 3) [3]. EZH2 est une protéine clé du complexe PRC2 : elle porte l'activité catalytique du complexe et joue un rôle majeur dans la répression transcriptionnelle. EZH2 est la seule protéine du complexe PRC2 à posséder un paralogue connu, appelé EZH1, qui présente des fonctions partiellement redondantes, notamment dans le maintien de l'identité des cellules souches [4, 45] (→).

D'autres protéines peuvent s'associer au complexe PRC2. Elles augmentent son activité catalytique ou modifient son adressage et sa liaison à la chromatine. C'est, par exemple, le cas du facteur chromatinien JARID2 (*Jumonji and AT-rich interaction domain containing 2*) capable de se lier à l'ADN et d'induire l'adressage du complexe PRC2 à la chromatine [5].

(→) Voir la Synthèse de H. Chaib et al., m/s n° 8-9, août-septembre 2011, page 725

Vignette (Photo © Inserm – Mario Gomez-Pereira).

¹ Les gènes *Hox* sont impliqués dans l'identité cellulaire le long de l'axe antéro-postérieur.

Figure 1. Classification et composition des complexes PcG. **A.** Le complexe PhoRC est composé des protéines YY1 (*ying yang 1*) et L3MBTL2 (*L[3]malignant brain tumor-like 2*) chez l'homme. **B.** Au sein du complexe PRC2, les protéines EED et SUZ12 sont nécessaires à l'activité catalytique d'EZH2. D'autres protéines peuvent se joindre au complexe de base de PRC2 telles que RbAp48/46 (*retinoblastoma-associated proteins 48 and 46*) et AEBP2 (*adipocyte enhancer-binding protein 2*). Elles augmentent alors l'activité catalytique du complexe ou modifient la liaison et l'adressage de PRC2 à la chromatine (JARID2 par exemple). **C.** Le complexe PRC1 comprend plusieurs sous-unités pouvant elles-mêmes avoir plusieurs paralogues.

Recrutement ciblé des protéines PcG à la chromatine

Motifs de recrutement des protéines PcG

Des motifs de recrutement spécifiques des complexes protéiques PcG ont été initialement identifiés chez la drosophile au sein du groupe de gènes *Bithorax*, constitué de trois gènes homéotiques² impliqués dans la polarité segmentaire. Ces éléments de réponse aux protéines PcG appelés PRE (*polycomb response elements*) sont capables de réprimer un gène rapporteur lorsqu'ils sont introduits à proximité [6]. Ce type de séquences PRE n'a pas été mis en évidence chez les mammifères, même s'il existe des séquences capables de recruter des protéines PcG et d'induire la répression transcriptionnelle des gènes adjacents. Ainsi, une séquence d'1,8 kb a été identifiée chez l'homme, au niveau des gènes *HOXD* (*homeobox D*) 11 et *HOXD12* [7]. Une autre séquence capable de recruter la protéine SUZ12 (*suppressor of zeste 12*) a également été découverte dans des cellules humaines (les lymphocytes T) [8].

Rôle des modifications d'histones

Des modifications d'histones préexistantes, comme la triméthylation de l'histone H3 (H3K27me3), peuvent faciliter le recrutement de PRC2. Ces marques épigénétiques sont partiellement transmises au cours de la prolifération cellulaire. Elles sont reconstituées par un rétrocontrôle positif de la modification. Ainsi, si PRC2 catalyse la marque H3K27me3, il est également capable de se lier à l'histone méthylée via une interaction avec la protéine EED (*embryonic ectoderm development*) qui, en se fixant à l'H3K27me3, induit une activation allostérique du complexe et la propagation de la marque, suggérant ainsi un mécanisme d'auto-maintien de la répression [9].

Les îlots CpG

Les îlots CpG (constitués de di-nucléotides de cytosine et de guanine reliés par un phosphate) semblent également jouer un rôle important dans le recrutement des complexes PcG. Dans les cellules souches embryonnaires (ES) humaines, 40 % des régions auxquelles se lie la protéine SUZ12 sont enrichies en îlots CpG [10] et, dans des cellules souches embryonnaires murines, l'insertion d'éléments riches en CpG dans les séquences d'ADN permet de recruter le complexe PRC2 [11].

Facteurs de transcription et ARN non codants

Plusieurs études suggèrent que des facteurs de transcription, spécifiques de différents lignages cellulaires, interviennent dans le recrutement des protéines PcG. Cela a été montré lors des premières études génomiques portant sur les protéines PcG et la marque H3K27me3 dans des cellules ES de souris. Dans ces cellules, une co-localisation de la protéine SUZ12 et de facteurs de transcription impliqués dans la pluripotence des cellules, comme Sox2 (*sex determining region Y-box 2*), Oct4 (*octamer-binding transcription factor 4*) et Nanog (*Nanog homeobox*), a été observée [10]. Cependant la fonctionnalité de ces interactions n'a pas été démontrée. Ce n'est que pour les facteurs de transcription Ikaros, YY1 (*yin yang 1*) et PLZF (*promyelocytic leukaemia zinc finger*) que la nécessité d'une interaction avec les protéines PcG a été mise en évidence pour le développement et la différenciation des cellules de mammifères (pour une revue, voir [12]).

L'importance des ARN non codants dans le ciblage des protéines PcG a été suggérée récemment par la démonstration que des ARN spécifiques peuvent se lier à PRC2. C'est le cas des longs ARN non codants (ARNInc)(lncRNA pour *long non coding RNA*) comme Xist (*X-inactive specific transcript*) qui recrute PRC2 lors du phénomène d'inactivation du chromosome X chez la femme. Les

² Gènes responsables du plan d'organisation des êtres vivants.

Figure 2. Les différents modèles de recrutements hiérarchiques des protéines PcG à la chromatine.

A. Modèle hiérarchique selon lequel PRC2 est recruté à la chromatine et catalyse, via EZH2, l'apposition de la marque H3K27me3 qui conduit au recrutement de PRC1. Les protéines RING catalysent à leur tour l'ubiquitination de l'H3K119, ce qui a pour effet de compacter la chromatine, la rendant ainsi inactive.

B. Le nouveau modèle hiérarchique proposé par Blackledge et al. [19] et Cooper et al. [20] suggère que les complexes PRC1 sont d'abord recrutés à la chromatine, ce qui induit la mono-ubiquitination de l'H2AK119 suivi du recrutement de PRC2. ARNnc : longs ARN non codants.

construit. Il propose que le recrutement de PRC2 à la chromatine induit la triméthylation de l'H3K27 par la protéine EZH2, cette marque étant secondairement reconnue par les protéines CBX (*Chromobox*) du complexe PRC1. PRC1 catalyse ensuite, via les protéines RING, l'ubiquitination de l'histone H2AK119, ce qui a pour effet de compacter la chromatine et de réprimer la transcription (Figure 2A) [18].

Ce modèle hiérarchique de recrutement a dominé le champ d'investigation des protéines PcG pendant plusieurs années. Il a cependant été remis en question à la suite d'études génomiques montrant l'existence de mécanismes alternatifs pour le recrutement, et donc de fonctionnement, de cette famille de protéines.

Un modèle de recrutement différent a été proposé récemment (Figure 2b). Il a été établi à partir de plusieurs études montrant l'implication de PRC1 dans le recrutement de PRC2. En effet, un défaut d'expression de PRC1 entraîne une diminution de liaison de PRC2 à l'ADN, et l'adressage forcé des protéines de PRC1 à la chromatine se traduit par l'apposition de la marque H2AK119ub1 à l'origine du recrutement de PRC2 [19, 20]. Des expériences de chromatographie d'affinité (ou *pull down*³), réalisées sur des extraits nucléaires d'embryons de drosophile ou de cellules ES murines, ont révélé que les composants de PRC2 étaient, respectivement, fortement associés avec l'H2AK118ub et l'H2AK119ub. L'H2A ubiquitinée servirait donc de site de liaison pour le complexe PRC2, ce qui entraînerait la triméthylation de l'H3K27 [21]. Les deux phénomènes se produisent donc ici dans l'ordre inverse de celui qui était prédit par le modèle précédent.

mécanismes de recrutement de PRC2 par cet ARNnc sont cependant encore débattus [13,14]. Les ARNnc fonctionneraient comme des supports qui facilitent l'interaction des protéines qui composent les sous-unités de PRC2 telles qu'EZH2 et JARID2 avec la chromatine [15]. L'ensemble de ces données, quoique non exhaustives, souligne cependant la complexité des mécanismes pouvant intervenir lors du recrutement des complexes PRC.

Mécanismes de recrutement des protéines PcG à la chromatine

Le modèle hiérarchique de recrutement des protéines PcG a été établi progressivement sur la base de plusieurs observations réalisées chez la drosophile. Les études initiales ont ainsi montré que la triméthylation de l'histone H3K27, via la protéine EZH2, pouvait servir de plateforme de recrutement à certaines protéines du complexe PRC1 (les protéines PC [*polycomb*] chez la drosophile et Cbx [*chromobox*] chez les mammifères) [16]. Par la suite, d'autres études ont montré que la perte de l'activité enzymatique d'EZH2 entraînait une importante diminution de liaison de PRC1 à l'ADN [16,17]. Un modèle hiérarchique a ainsi été

³ Expérience permettant de révéler une interaction protéine/protéine en immobilisant la protéine appât.

Le recrutement des protéines PcG est donc un mécanisme dynamique dans lequel les complexes PRC1 et PRC2 peuvent s'influencer l'un l'autre. L'élucidation des mécanismes du recrutement initial des protéines PcG à la chromatine représente ainsi un enjeu majeur dans la compréhension de l'activité de ces protéines.

Nouvelles fonctions d'EZH2 indépendantes de son activité H3K27me3

Bien que la protéine EZH2 ait initialement été décrite pour sa fonction de répresseur transcriptionnel *via* la triméthylation de l'histone H3K27, un nombre croissant d'études démontrent depuis quelques années qu'elle présente également des fonctions indépendantes de son activité catalytique sur les histones. EZH2 se révèle en effet être un activateur de la transcription agissant de façon indépendante des autres membres du complexe PRC2.

EZH2 : une enzyme qui ne modifie pas que les histones

EZH2 peut méthyliser d'autres protéines que les histones et réguler ainsi leurs activités. Dans le cas des glioblastomes multiformes, EZH2 interagit avec STAT3 et le méthyle, facilitant sa phosphorylation et son activité [22]. EZH2 mono-méthyle également le récepteur nucléaire et suppresseur de tumeur ROR α (*retinoic acid-related orphan nuclear receptor α*) qui est alors reconnu par un complexe contenant une ubiquitine ligase entraînant sa dégradation [23]. EZH2 peut enfin méthyliser JARID2 qui peut alors moduler l'activité catalytique de PRC2, créant ainsi une boucle de régulation [24].

EZH2 : un activateur transcriptionnel dans les cancers

EZH2 interagit avec le récepteur aux œstrogènes α (ER α) et avec la β -caténine formant un complexe qui module l'expression de c-Myc et de la cycline D1 dans les cellules cancéreuses mammaires. EZH2 agit dans ce cas comme une plateforme pour le recrutement du complexe *Mediator*, impliqué dans la régulation de la transcription par l'ARN-polymérase II [25]. L'interaction entre EZH2 et la β -caténine a également été observée dans un modèle de souris transgéniques dans lesquelles EZH2 est surexprimée spécifiquement dans la glande mammaire, où elle conduit à l'hyperplasie des cellules épithéliales mammaires [26]. Dans les cellules de cancers du sein, une différence de fonctionnement d'EZH2 est observée selon le type basal ou luminal (respectivement négatives et positives pour le récepteur des œstrogènes [ER]). Dans les cellules positives pour le récepteur, la voie de signalisation impliquant le facteur NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) (activateur de la transcription) est réprimée. Au contraire, cette voie est activée dans les cellules ER-négatives. Dans ces cellules, EZH2 interagit avec les sous-unités RelA/RelB de NF- κ B, avec pour conséquence la transcription des gènes cibles, comme les gènes codant le TNF α (*tumor necrosis factor α*) ou l'IL(interleukine)-6, qui, à leur tour, activent de façon constitutive le facteur NF- κ B, créant ainsi une boucle de rétrocontrôle positive. Dans les cellules ER-positives, EZH2 interagit avec le récepteur des œstrogènes, réprimant ainsi l'expression des gènes cibles de NF- κ B en induisant la triméthylation de

l'H3K27 au niveau de son promoteur. Dans ce contexte, c'est de nouveau l'activité méthyltransférase d'EZH2 qui intervient [27].

EZH2 fonctionne également comme un activateur transcriptionnel, dans les cancers de la prostate résistants à la castration [28], ou dans les lymphomes de cellules NKT (*natural killer T*) [29]. Dans ces deux pathologies, c'est la forme phosphorylée d'EZH2 qui est impliquée dans ses fonctions activatrices [28]. Dans le cancer de la prostate, certains gènes cibles d'EZH2 sont associés à la marque activatrice H3K4me3 et à la présence de l'ARN polymérase II.

EZH2 : cible de thérapies innovantes

Les processus impliquant les protéines PcG, en particulier EZH2, sont fréquemment altérés dans nombre de cancers. Les mécanismes oncogéniques mis en jeu sont multiples et complexes. De nombreuses études tentent donc de comprendre le rôle exact d'EZH2 afin d'envisager de nouvelles thérapies.

EZH2 dans les hémopathies et les cancers solides : une protéine à double facette

Dans un grand nombre de cancers, plusieurs anomalies altèrent le fonctionnement d'EZH2. Des mutations ou des délétions la touchant, ou sa sur- ou sous-expression, en font un suppresseur de tumeur ou un oncogène selon le type de pathologie considéré (Figure 3).

Rôle oncogénique d'EZH2

Un rôle oncogénique a été mis en évidence pour EZH2. Sa surexpression augmente en effet le potentiel prolifératif et l'auto-renouvellement des cellules dans les maladies lymphoprolifératives T et B [30,31]. Des mutations affectant la tyrosine en position 641 du domaine catalytique de la protéine (domaine SET, *suppressor of variegation 3-9, enhancer of zeste and trithorax*) ont été décrites dans 7,2 % des cas de lymphomes folliculaires et dans 21,7 % des cas de lymphomes diffus à grandes cellules B [32]. Ces mutations étaient considérées initialement comme des mutations perte de fonction mais elles se sont révélées comme des mutations gain de fonction à l'origine d'une accumulation de l'H3K27me3 [33]. Chez des patients atteints de syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques (MPN/MDS), la surexpression d'EZH2, qui est associée à un mauvais pronostic, entraîne également une hyperméthylation de certains gènes suppresseurs de tumeurs [34].

L'expression d'EZH2 est également altérée dans de nombreux cancers dits « solides ». La protéine est

Figure 3. Bilan des différentes activités d'EZH2 et effets dans les cancers. En fonction du type de cancers, la protéine EZH2 peut avoir un rôle oncogénique ou supprimeur de tumeur. L'activité oncogénique d'EZH2 peut être liée à une augmentation de son activité répressive suite à des mutations activatrices ou à une surexpression ou amplification de la protéine. Elle peut aussi être liée à son rôle d'activateur de la transcription. L'activité d'EZH2 est alors indépendante des autres protéines PcG. Dans ces cas, EZH2 sert de plateforme de recrutement à des activateurs de la transcription (complexe *Mediator* par exemple) ou interagit avec des facteurs de transcription (FT) activateurs (récepteur des androgènes). EZH2 est parfois la cible de mutations inactivatrices (cas des syndromes myéloprolifératifs par exemple) qui mettent en évidence son rôle de supprimeur de tumeur.

fréquemment surexprimée dans les cancers de la prostate, du sein, des ovaires, du foie, du cerveau, des poumons, etc. (pour une revue voir [35]). Dans la plupart des cas, son expression est liée à une prolifération importante de cellules cancéreuses et donc à un mauvais pronostic. La surexpression *in vivo* d'EZH2 dans les cellules épithéliales mammaires est ainsi à l'origine d'une hyperplasie de l'épithélium [26].

Rôle supprimeur de tumeur d'EZH2

EZH2 semble, dans d'autres études, présenter également une activité de supprimeur de tumeur. Ainsi, une étude menée chez 614 patients atteints de pathologies myéloïdes a révélé 49 mutations inactivatrices d'EZH2 [36]. Les mutations les plus fréquentes se retrouvent chez des individus atteints de MPN/MDS (12 %), qui présentent une survie globale et une survie sans progression plus faible que les patients qui ne portent pas de mutations, ou atteints de myélofibrose (13 %). Le gène *EZH2* a également été séquencé chez 126 patients atteints de MDS mettant en

évidence des mutations inactivatrices somatiques de type « *frameshift* » (glissement de cadre de lecture), non-sens et faux-sens, tout au long du gène [37]. Enfin, bien qu'elle prévienne sa transformation en LAM (leucémie aiguë myéloblastique), la perte d'activité d'EZH2 participe au développement du syndrome myélodysplasique, résultant de mutations de la protéine RUNX (*runt related transcription factor 1*) [38].

Les thérapies

Depuis quelques années, devant l'importance de l'implication d'EZH2 dans différents types de cancers, de nombreuses molécules inhibant son activité catalytique ont été développées. Des études précliniques ont été menées pour évaluer leur efficacité et des résultats prometteurs ont permis de conduire des essais cliniques qui sont actuellement en cours (Tableau I).

Nom(s) de l'inhibiteur	Cancer ciblé	Phase clinique	Nom du laboratoire	Référence de l'essai clinique
EPZ005687	Lymphomes, cancers du sein et de la prostate	Préclinique	Epizyme	NA
EI 1	Lymphomes	Préclinique	Novartis	NA
EPZ-6438 (E7438, Tazemetostat)	Lymphomes non hodgkiniens Lymphomes B et tumeurs solides*	Préclinique Phase I/II	Epizyme	NCT01897571
GSK126 (GSK2816126)	Lymphomes	Phase I	GlaxoSmithKline(GSK)	NCT02082977
CPI-1205	Lymphomes B	Phase 1	Constellation Pharmaceuticals	NCT02395601

Tableau I. Phases de développement des inhibiteurs d'EZH2. (*) Les tumeurs solides ciblées par cet essai clinique sont détaillées dans le document suivant : <http://www.epizyme.com/wp-content/uploads/2014/11/Ribrag-ENA-FINAL.pdf>. NA : non applicable

Une des premières molécules ayant montré un effet sur EZH2 est la molécule DZNep (3-DeaZaNeplanocin) impliquée dans l'inhibition de la méthylation des histones. Cette molécule, qui présente un effet anti-tumoral significatif sur plusieurs types de cancers, a comme conséquence l'inhibition de PRC2 et la diminution de la marque H3K27me3 [39]. Cette molécule dont les cibles sont multiples est toutefois toxique.

Des recherches de molécules par criblage à haut débit ont permis de mettre en évidence plusieurs inhibiteurs potentiels d'EZH2. La molécule EPZ005687 se lie à EZH2 mais également à une forme mutante de la protéine (Y641). Elle présente une sélectivité 500 fois plus importante pour EZH2 que pour d'autres méthyltransférases [40]. Une autre molécule, EPZ-6438, qui présente un mécanisme d'action et une spécificité similaire à celle d'EPZ005687, a pu être testée dans des essais cliniques de phase I et II chez des patients atteints de tumeurs rhabdoïdes⁴ malignes et de lymphomes de type B avancés. Cette étude (NCT01897571) initiée en 2013, devrait se terminer en 2020. Cependant, des résultats préliminaires montrent qu'une réponse partielle ou totale a pu être observée chez 9 des 15 patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens⁵. Les molécules GSK126 et EI1 sont actives à la fois sur les deux formes d'EZH2. Elles inhibent de façon efficace la croissance de lignées cellulaires issues de lymphomes dans lesquelles la protéine EZH2 est mutée [41, 42]. Une étude de phase I utilisant la molécule GSK126 a été lancée en avril 2014 chez des patients atteints de lymphomes B. Enfin, une autre étude clinique de phase I portant sur la molécule CPI-1205 dont la structure moléculaire n'a pas encore été dévoilée, a été initiée en 2015 chez des patients atteints de lymphomes B.

Conclusion

Par leur implication dans de nombreux processus cellulaires, les protéines PcG sont au cœur des recherches actuelles menées en épigénétique. Comprendre l'influence que les complexes PRC1 et PRC2 peuvent avoir sur le recrutement de ces protéines, et étudier le rôle de ces complexes dans la régulation transcriptionnelle sont l'un des défis de ces études. Les connaissances acquises nécessitent d'être approfondies, notamment en vue du développement d'« épidrogues »⁶ qui ciblent ces protéines PcG. Les cancers ayant pour origine des mutations dans les complexes SWI/SNF (*switch/sucrose nonfermentable*) – impliqués dans le remodelage de la chromatine et fréquemment mutés dans les cancers – pourraient se révéler peu sensibles aux inhibiteurs de l'activité catalytique d'EZH2 [43]. PRC2 représente un frein à l'inflammation provoquée par les mutations touchant KRAS (*V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), à l'origine de différents cancers, et son inhibition pourrait promouvoir des programmes métastatiques dans les cancers du poumon non à petites cellules [44]. Doit-on cibler les fonctions catalytiques ou les activités non catalytiques d'EZH2 ? EZH2 agit-il comme un oncogène ou un suppresseur de tumeur ? Ces questions devront être prises en compte lors de l'utilisation des inhibiteurs d'EZH2 dans les différents types de cancers. ♦

⁴ Tumeur agressive de l'enfant qui se développe généralement dans les reins.

⁵ <http://www.epizyme.com/wp-content/uploads/2015/07/ICML-Slides-Presented-062015-v2.pdf>

⁶ Médicaments qui agissent sur les mécanismes épigénétiques pour éliminer les marques anormales. On parle d'« épidrogues » ou d'« épimédicaments ».

SUMMARY

The biological complexity of Polycomb group proteins: the case of EZH2

Polycomb Group proteins (PcG) are repressive epigenetic factors essential for development and involved in numerous cancer processes, yet their modes of action and recruitment to specific genomic loci are not fully understood. Recently, it has been shown that the PcG protein recruitment is a dynamic process, contrary to what was foreseen in the initial hierarchical model. In addition, EZH2, a key PcG protein, can be associated to transcribed genes, challenging the former function of PcG proteins as transcriptional repressors. Furthermore, the dual role of EZH2, which can act as an oncogene or a tumor suppressor depending on the cellular type, illustrates the functional complexity of PcG proteins. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Nègre N, Cavalli G. Polycomb maîtrise la destinée cellulaire. *Med/Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1033-5.
- Turner SA, Bracken AP. A "Complex" Issue: Deciphering the Role of Variant PRC1 in escs. *Cell Stem Cell* 2013 ; 12 : 145-6.
- Cao R, Zhang Y. SUZ12 is required for both the histone methyltransferase activity and the silencing function of the EED-EZH2 complex. *Mol Cell* 2004 ; 15 : 57-67.
- Shen X, Liu Y, Hsu Y-J, et al. EZH1 mediates methylation on histone H3 lysine 27 and complements EZH2 in maintaining stem cell identity and executing pluripotency. *Mol Cell* 2008 ; 32 : 491-502.
- Vizán P, Beringer M, Ballaré C, et al. Role of PRC2-associated factors in stem cells and disease. *FEBS J* 2015 ; 282 : 1723-35.
- Simon J, Chiang A, Bender W, et al. Elements of the Drosophila bithorax complex that mediate repression by Polycomb group products. *Dev Biol* 1993 ; 158 : 131-44.
- Woo CJ, Kharchenko PV, Daheron L, et al. A region of the human HOXD cluster that confers polycomb-group responsiveness. *Cell* 2010 ; 140 : 99-110.
- Cuddapah S, Roh T-Y, Cui K, et al. A novel human polycomb binding site acts as a functional polycomb response element in Drosophila. *Plos One* 2012 ; 7 : e36365.
- Margueron R, Justin N, Ohno K, et al. Role of the polycomb protein Eed in the propagation of repressive histone marks. *Nature* 2009 ; 461 : 762-7.
- Lee TJ, Jenner RG, Boyer LA, et al. Control of developmental regulators by polycomb in human embryonic stem cells. *Cell* 2006 ; 125 : 301-13.
- Mendenhall EM, Koche RP, Truong T, et al. GC-rich sequence elements recruit PRC2 in mammalian ES cells. *Plos Genet* 2010 ; 6 : e1001244.
- Morey L, Helin K. Polycomb group protein-mediated repression of transcription. *Trends Biochem Sci* 2010 ; 35 : 323-32.
- Zhao J, Sun BK, Erwin JA, et al. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X-chromosome. *Science* 2008 ; 322 : 750-6.
- Rocha ST da, Boeva V, Escamilla-Del-Arenal M, et al. Jarid2 is implicated in the initial Xist-induced targeting of PRC2 to the inactive X chromosome. *Mol Cell* 2014 ; 53 : 301-16.
- Kaneko S, Bonasio R, Saldaña-Meyer R, et al. Interactions between JARID2 and noncoding rnas regulate PRC2 recruitment to chromatin. *Mol Cell* 2014 ; 53 : 290-300.
- Cao R, Wang L, Wang H, et al. Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science* 2002 ; 298 : 1039-43.
- Wang L, Brown JL, Cao R, et al. Hierarchical recruitment of polycomb group silencing complexes. *Mol Cell* 2004 ; 14 : 637-46.
- Sparmann A, Lohuizen M van. Polycomb silencers control cell fate, development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 846-56.
- Blackledge NP, Farcas AM, Kondo T, et al. Variant PRC1 complex-dependent H2A ubiquitylation drives PRC2 recruitment and polycomb domain formation. *Cell* 2014 ; 157 : 1445-59.
- Cooper S, Dienstbier M, Hassan R, et al. Targeting polycomb to pericentric heterochromatin in embryonic stem cells reveals a role for H2AK119u1 in PRC2 Recruitment. *Cell Rep* 2014 ; 7 : 1456-70.
- Kalb R, Latwiel S, Baymaz HI, et al. Histone H2A monoubiquitination promotes histone H3 methylation in Polycomb repression. *Nat Struct Mol Biol* 2014 ; 21 : 569-71.
- Kim E, Kim M, Woo D-H, et al. Phosphorylation of EZH2 activates STAT3 signaling via STAT3 methylation and promotes tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells. *Cancer Cell* 2013 ; 23 : 839-52.
- Lee JM, Lee JS, Kim H, et al. EZH2 generates a methyl degron that is recognized by the DCAF1/ DDB1/CUL4 E3 ubiquitin ligase complex. *Mol Cell* 2012 ; 48 : 572-86.
- Sanulli S, Justin N, Teissandier A, et al. Jarid2 methylation via the PRC2 complex regulates h3k27me3 deposition during cell differentiation. *Mol Cell* 2015 ; 57 : 769-83.
- Shi B, Liang J, Yang X, et al. Integration of estrogen and Wnt signaling circuits by the polycomb group protein EZH2 in breast cancer cells. *Mol Cell Biol* 2007 ; 27 : 5105-19.
- Li X, Gonzalez ME, Toy K, et al. Targeted overexpression of EZH2 in the mammary gland disrupts ductal morphogenesis and causes epithelial hyperplasia. *Am J Pathol* 2009 ; 175 : 1246-54.
- Lee ST, Li Z, Wu Z, et al. Context-specific regulation of NF- κ B target gene expression by EZH2 in breast cancers. *Mol Cell* 2011 ; 43 : 798-810.
- Xu K, Wu ZJ, Groner AC, et al. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer cells is Polycomb-independent. *Science* 2012 ; 338 : 1465-9.
- Yan J, Li B, Lin B, et al. EZH2 phosphorylation by JAK3 mediates a switch to noncanonical function in natural killer/T-cell lymphoma. *Blood* 2016 ; 128 : 948-58.
- Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, et al. Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica* 2011 ; 96 : 712-9.
- Visser HP, Gunster MJ, Kluin-Nelemans HC, et al. The Polycomb group protein EZH2 is upregulated in proliferating, cultured human mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2001 ; 112 : 950-8.
- Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 181-5.
- Sneeringer CJ, Scott MP, Kuntz KW, et al. Coordinated activities of wild-type plus mutant EZH2 drive tumor-associated hypertrimethylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27) in human B-cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 20980-5.
- Xu F, Li X, Wu L, et al. Overexpression of the EZH2, RING1 and BMI1 genes is common in myelodysplastic syndromes: relation to adverse epigenetic alteration and poor prognostic scoring. *Ann Hematol* 2011 ; 90 : 643-53.
- Völkel P, Dupret B, Le Bourhis X, et al. Diverse involvement of EZH2 in cancer epigenetics. *Am J Transl Res* 2015 ; 7 : 175-93.
- Ernst T, Chase AJ, Score J, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 722-6.
- Nikoloski G, Langemeijer SMC, Kuiper RP, et al. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 665-7.
- Sashida G, Harada H, Matsui H, et al. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukaemic transformation. *Nat Commun* 2014 ; 5 : 4177.
- Mompalmer RL, Côté S. Targeting of cancer stem cells by inhibitors of DNA and histone methylation. *Expert Opin Investig Drugs* 2015 ; 24 : 1031-43.
- Knutson SK, Wigle TJ, Warholc NM, et al. A selective inhibitor of EZH2 blocks H3K27 methylation and kills mutant lymphoma cells. *Nat Chem Biol* 2012 ; 8 : 890-6.
- Mccabe MT, Ott HM, Ganji G, et al. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature* 2012 ; 492 : 108-12.
- Qi W, Chan H, Teng L, et al. Selective inhibition of Ezh2 by a small molecule inhibitor blocks tumor cells proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012 ; 109 : 21360-5.
- Kim KH, Kim W, Howard TP, et al. SWI/SNF mutant cancers depend upon catalytic and non-catalytic activity of EZH2. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1491-6.
- Serresi M, Gargiulo G, Proost N, et al. Polycomb repressive complex 2 is a barrier to KRAS-driven inflammation and epithelial-mesenchymal transition in non-small-cell lung cancer. *Cancer Cell* 2016 ; 29 : 17-31.
- Chaib H, Prêbet T, Vey N, Collette Y. Histone méthyltransférases : une nouvelle classe de cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer ? *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 725-32.

TIRÉS À PART

E. Duprez