

## BRÈVES

## L'actualité scientifique vue par les étudiants du Master 1 Biologie-Santé de l'université de Reims Champagne-Ardenne

► Dans le cadre de l'unité d'enseignement « prolifération et morts cellulaires » proposée par l'université de Reims Champagne-Ardenne, les étudiants de master 1 Biologie-Santé ont été sensibilisés à l'écriture scientifique. Deux thématiques ont été proposées en lien direct avec les cours magistraux dispensés dans cette EC, le cycle cellulaire et la mort cellulaire. A partir de 2 publications originales, les étudiants ont rédigés deux brèves. La première brève souligne le bénéfice du ciblage de CREPT en combinaison avec une thérapie anti-PD-1 dans le cancer du poumon à non petites cellules et la deuxième brève permet de mettre en lumière la voie non canonique ATM-CHK2 dans l'adaptation des cellules tumorales à l'hypoxie. Ce travail a permis aux étudiants de comprendre l'intérêt du décryptage des mécanismes moléculaires du cycle cellulaire pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques en oncologie. ◀

### Un nouveau mécanisme de régulation de HIF-1 $\alpha$

#### L'axe ROS-ATM-CHK2 au cœur de l'angiogenèse tumorale

► Durant les stades précoces de la tumorigenèse, un gradient hypoxique se met en place au sein de la tumeur et induit une translocation du facteur de transcription HIF-1 $\alpha$  (*hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$* ) du cytoplasme vers le noyau dans les cellules tumorales [1]. Cette translocation d'HIF-1 $\alpha$  peut alors activer l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et l'angiogenèse, favorisant la survie tumorale [2]. La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'inhibition de la dégradation de HIF-1 $\alpha$  lors de l'hypoxie est donc essentielle pour limiter la croissance tumorale et proposer de nouvelles thérapies anti-tumorales. Une étude récente [3] a démontré l'implication de la voie ROS (*reactive oxygen species*) – ATM (*ataxia-telangiectasia mutated*)

## Partenariat médecine/sciences - Écoles doctorales - Masters (74)



### Responsable de l'Unité d'Enseignement

Jérôme Devy/Hassan Elbtaouri

### Équipe pédagogique

Jérôme Devy – Professeur, Université de Reims Champagne Ardenne

jerome.devy@univ-reims.fr

Stéphane Dedieu – Professeur, Université de Reims Champagne Ardenne

stephane.dedieu@univ-reims.fr

### Site web

[https://www.univ-reims.fr/formation/catalogue-de-formation/master-biologie-sante,23515,38949.html?args=R9qFsCnMmKDtxCa17YTDkHVqaqbfYRXwwTnCVt2witCDUliVoUdkeMDp%2AXGEGm2SMIhvmbuZ3\\_kOrRxvJlk6dOorlryuNioRCyFFyPAVhI9tCdwYdtHR-rwAvNC1tDg\\_H&formation\\_id=1316](https://www.univ-reims.fr/formation/catalogue-de-formation/master-biologie-sante,23515,38949.html?args=R9qFsCnMmKDtxCa17YTDkHVqaqbfYRXwwTnCVt2witCDUliVoUdkeMDp%2AXGEGm2SMIhvmbuZ3_kOrRxvJlk6dOorlryuNioRCyFFyPAVhI9tCdwYdtHR-rwAvNC1tDg_H&formation_id=1316)

Série coordonnée par Claire Deligne

– CHK2 (*checkpoint kinase 2*) dans la stimulation de l'angiogenèse en conditions hypoxiques. L'hypoxie provoque une accumulation de ROS dans le cytosol des cellules tumorales et un stress oxydatif à l'origine de l'autophosphorylation de la kinase ATM [4] qui, une fois activée, phosphoryle la kinase CHK2. La voie ATM-CHK2 est à l'origine décrite pour son implication dans la réponse aux dommages de l'ADN où elle contribue à l'arrêt du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose [5]. Or, en conditions hypoxiques, CHK2 phosphorylé forme un complexe avec HIF-1 $\alpha$  et le phosphoryle. Cette phosphorylation permet l'association de la déubiquitine *ubiquitin-specific peptidase 7* au complexe, entraînant la déubiquitinylation de HIF-1 $\alpha$  et prévenant sa dégradation par le protéasome. La stabilité du facteur HIF-1 $\alpha$  est donc augmentée, ce qui accroît la transcription des gènes pro-angiogéniques, tels que le VEGF (*vascular endothelial growth factor*).



La voie ROS-ATM-CBK2 joue donc un rôle dans l'adaptation des tumeurs à l'hypoxie, en favorisant l'angiogenèse via la stabilisation de HIF-1 $\alpha$ . Le ciblage de cette voie en oncologie permet une inhibition de l'angiogenèse et augmente la sensibilité au traitement génotoxique.  $\diamond$

**A new regulatory mechanism of HIF-1 $\alpha$ : the ROS-ATM-CBK2 axis at the core of tumor angiogenesis**

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## RÉFÉRENCES

1. Chilov D, Camenisch G, Kvietikova I, et al. Induction and nuclear translocation of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): heterodimerization with ARNT is not necessary for nuclear accumulation of HIF-1 $\alpha$ . *J Cell Sci* 1999 ; 112 : 1203-12.
2. Basheeruddin M, Qausain S. Hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and cancer: mechanisms of tumor hypoxia and therapeutic targeting. *Cureus* 2024 ; 16 : e70700.

3. Bai M, Xu P, Cheng R, et al. ROS-ATM-CBK2 axis stabilizes HIF-1 $\alpha$  and promotes tumor angiogenesis in hypoxic microenvironment. *Oncogene* 2025 ; 44 : 1609-19.
4. Sarkar A, Gandhi V. Activation of ATM kinase by ROS generated during ionophore-induced mitophagy in human T and B cell malignancies. *Mol Cell Biochem* 2021 ; 476 : 417-23.
5. Li Z, Pearlman AH, Hsieh P. DNA mismatch repair and the DNA damage response. *DNA Repair* 2016 ; 38 : 94-101.

**Arthur Hoermann, Daniel Souvannavong Puente,  
Julien Maréchal-Amant, Roméo Weil**

Master Biologie Santé (BS)

Université de Reims Champagne Ardenne

Reims, France

[arthur.hoermann@etudiant.univ-reims.fr](mailto:arthur.hoermann@etudiant.univ-reims.fr)

[daniel.souvannavong-puente@etudiant.univ-reims.fr](mailto:daniel.souvannavong-puente@etudiant.univ-reims.fr)

[julien.marechalle--amant@etudiant.univ-reims.fr](mailto:julien.marechalle--amant@etudiant.univ-reims.fr)

[romeo.weil@etudiant.univ-reims.fr](mailto:romeo.weil@etudiant.univ-reims.fr)



**Avec m/s, vivez en direct  
les progrès et débats  
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S  
CHAQUE JOUR / SUR [WWW.MEDECINESCIENCES.ORG](http://WWW.MEDECINESCIENCES.ORG)

Abonnez-vous sur  
**[www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)**