



de différenciation sont dans un état fortement dynamique dans les cellules ES : des facteurs se lient en permanence aux séquences régulatrices, mais sont enlevés par le protéasome. Ce contrôle est susceptible de maintenir les gènes spécifiques de tissus dans un état transcriptionnellement compétent, sans pour cela qu'ils soient transcrits, permettant ainsi leur activation rapide et efficace lors de la différenciation cellulaire. ♦

### Suppression of non-specific transcription by the proteasome in embryonic stem cells

## RÉFÉRENCES

1. Boyer LA, Lee TI, Cole MF, et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell* 2005 ; 122 : 947-56.
2. Szutorisz H, Dillon N. The epigenetic basis for embryonic stem cell pluripotency. *Bioessays* 2005 ; 27 : 1286-93.
3. Meshorer E, Yellajoshula D, George E, et al. Hyperdynamic plasticity of chromatin proteins in pluripotent embryonic stem cells. *Dev Cell* 2006 ; 10 : 105-16.
4. Szutorisz H, Canzonetta C, Georgiou A, et al. Formation of an active tissue-specific chromatin domain initiated by epigenetic marking at the embryonic stem cell stage. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 1804-20.
5. Szutorisz H, Dillon N, Tora L. The role of enhancers as centres for general transcription factor recruitment. *Trends Biochem Sci* 2005 ; 30 : 593-9.
6. Martinez E. Multi-protein complexes in eukaryotic gene transcription. *Plant Mol Biol* 2002 ; 50 : 925-47.
7. Muller F, Tora L. The multicoloured world of promoter recognition complexes. *EMBO J* 2004 ; 23 : 2-8.
8. Collins GA, Tansey WP. The proteasome: a utility tool for transcription? *Curr Opin Genet Dev* 2006 ; 16 : 197-202.
9. Groll M, Bochtler M, Brandstetter H, et al. Molecular machines for protein degradation. *ChemBiochem* 2005 ; 6 : 222-56.
10. Szutorisz H, Georgiou A, Tora L, et al. The proteasome restricts permissive transcription at tissue-specific gene loci in embryonic stem cells. *Cell* 2006 ; 127 : 1375-88.
11. Asher G, Reuven N, Shaul Y. 20S proteasomes and protein degradation "by default". *Bioessays* 2006 ; 28 : 844-9.

## NOUVELLE

### Nouveaux mécanismes régulateurs de Bcl10 Une avancée dans la compréhension de la survenue des lymphomes du MALT ?

Camille Lobry, Robert Weil

Unité de Signalisation Moléculaire et Activation Cellulaire,  
URA 2582 Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Institut Pasteur,  
25, rue du Docteur Roux,  
75724 Paris Cedex 15, France.  
[rweil@pasteur.fr](mailto:rweil@pasteur.fr)

#### > NF-κB et lymphomes du MALT

La voie de signalisation NF-κB (Figure 1) joue un rôle important dans les réponses immune, inflammatoire et anti-apoptotique, à la fois au cours des processus de différenciation (en particulier dans le système hématopoïétique) et de cancérogenèse [1]. Dans ce dernier cas, son implication est liée en grande partie à la présence, parmi ses gènes cibles, d'un grand nombre de gènes de résistance à l'apoptose, tels que *Bcl-XL*, *XIAP*, *AI1*, *lEX-1L* et *GADD45β* ainsi que de gènes impliqués dans la croissance tumorale, comme la cycline *D1* et le proto-oncogène *c-myc*.

Les lymphomes du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) sont un exemple de cancers impliquant NF-κB. Ce sont des formes hétérogènes de lymphomes non hodgkiniens impliquant une prolifération lymphoïde B dont l'origine est la zone marginale des follicules lymphoïdes associés aux muqueuses. Les lymphomes du MALT sont souvent

associés à une stimulation antigénique chronique impliquant les pathogènes suivants : *H. pylori* dans le lymphome du MALT gastrique, *C. jejuni* dans le lymphome du MALT intestinal, *B. burgdorferi* dans le lymphome du MALT cutané, et enfin très récemment *C. psittaci* dans le lymphome du MALT oculaire. Quatre translocations chromosomiques, t(11;18)(p21;q21), t(1;14)(p22q32), t(14;18)(q32;q21) et t(3;14)(p13;q32) sont spécifiquement associées aux lymphomes du MALT. Les translocations t(1;14)(p22q32) et t(14;18)(q32;q21) fusionnent respectivement le gène *BCL10* et le gène *MALT1* avec le promoteur des chaînes lourdes des immunoglobulines tandis que t(11;18)(p21;q21) fusionne les gènes *API2* et *MALT1*. Les produits des gènes *MALT1* et *BCL10* sont directement impliqués dans les voies de signalisation menant à l'activation de NF-κB par le récepteur des lymphocytes B (BCR) et le récepteur des lymphocytes T (TCR).

Des effecteurs communs aux voies du BCR (*B cell receptor*) et du TCR (*T cell receptor*) ont été identifiés [2] dont : (1) CARMA1, qui fait partie d'une famille caractérisée par la présence d'un domaine CARD (*caspase recruitment domain*) amino-terminal, d'un domaine *coiled-coil* et d'un motif carboxy-terminal « MAGUK » (*membrane-associated guanylate kinase*) contenant des motifs PDZ, SH3 et guanylate (GUK) ; (2) Bcl10, une protéine possédant un domaine homotypique CARD et un domaine riche en sérine et thréonine ; et (3) la paracaspase MALT1.

Différentes approches biochimiques et génétiques ont permis de déterminer l'ordre chronologique des événements conduisant à l'activation de NF-κB par le récepteur des lymphocytes T : dans un premier temps, CARMA1 est phosphorylée par PKCθ, ce qui permet le recrutement de Bcl10/MALT1 pour former le complexe CARMA1/Bcl10/MALT1 (CBM). Dans un deuxième temps, le complexe NEMO/IKK

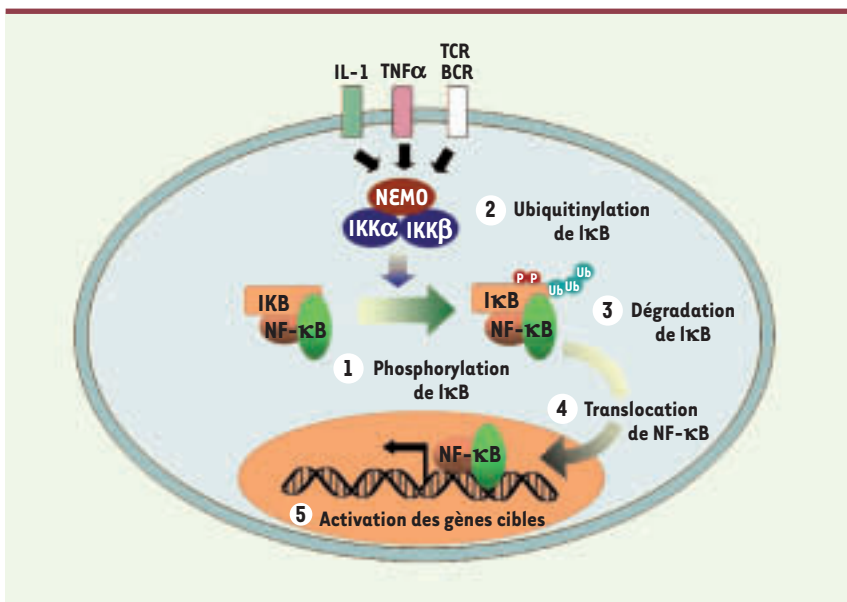
est recruté au niveau de CBM. Dans un troisième temps, Bcl10, en association avec MALT1, va activer le complexe NEMO/IKK par un mécanisme complexe mettant en jeu l'ubiquitinylation de NEMO et la phosphorylation d'IKK $\beta$  par la kinase TAK1 (Figure 2-partie 1).

### Régulation post-traductionnelle de Bcl10

De nombreux travaux se sont focalisés sur les points de contrôle de cette voie d'activation et plus particulièrement sur les modifications post-traductionnelles de Bcl10. Plusieurs études indépendantes ont suggéré que la phosphorylation de Bcl10 pourraient réguler à la fois positivement et négativement l'activation de NF- $\kappa$ B. Ainsi une étude menée par Ruefli-Brasse *et al.* [3] suggère que Bcl10 pourrait être phosphorylée par la kinase Rip2 pour permettre l'activation de NF- $\kappa$ B. Ishiguro *et al.* [4] proposent que la phosphorylation de Bcl10 par la calmo-

duline kinase 2 entraîne une atténuation de l'activation de NF- $\kappa$ B. Pour Wegener *et al.* [5] Bcl10 serait phosphorylée par IKK $\beta$ , régulant à la fois positivement et négativement NF- $\kappa$ B, d'une part en stabilisant l'interaction de Bcl10 avec CARMA1 et, d'autre part, en dissociant le complexe activateur formé par l'interaction entre Bcl10 et MALT1. Différentes études ont montré que Bcl10 était dégradée en réponse à la stimulation du TCR [6-8]. Récemment, nous avons montré que lors de l'activation du TCR, le complexe kinase NEMO/IKK phosphoryle Bcl10 (Figure 2-partie 2) sur une séquence consensus (DS/T $\Psi$ XXS/T) reconnue par la machinerie d'ubiquitinylation SCF- $\beta$ -TrCP, ce qui permet sa dégradation par le protéasome [8] (Figure 2-partie 3). Cette dégradation de Bcl10 régule négativement la réponse immune, car l'expression dans des lymphocytes d'une forme non dégradabile de Bcl10 est responsable d'une production très augmentée d'IL-2 (une cytokine dont la

synthèse dépend de l'activation de NF- $\kappa$ B) en réponse à une stimulation du TCR. Par une approche de microscopie, nous avons étudié dans des lymphocytes T la localisation subcellulaire à l'état basal et après stimulation du TCR de la forme sauvage et du mutant non dégradabile de Bcl10. Ces expériences ont montré que, contrairement à la molécule Bcl10 sauvage qui est présente de façon diffuse dans le cytoplasme avant stimulation et disparaît après stimulation, le mutant non dégradabile de Bcl10 se concentre sous forme de structures nucléaires punctiformes après stimulation du TCR. Cette accumulation nucléaire de Bcl10 peut aussi être mise en évidence en bloquant sa dégradation avec un inhibiteur du protéasome. L'ensemble de ces résultats suggère que l'activation du TCR induit la phosphorylation de Bcl10 par les IKK, son ubiquitinylation et sa dégradation par le protéasome dans le noyau.



**Figure 1. Mécanisme d'activation de NF- $\kappa$ B.** En l'absence de signaux extracellulaires spécifiques, les dimères NF- $\kappa$ B sont retenus inactifs dans le cytoplasme par leur interaction avec les molécules de la famille I $\kappa$ B. À la suite de diverses stimulations (TNF $\alpha$ , interleukine-1, TCR ou BCR...), les molécules I $\kappa$ B sont phosphorylées : (1) par un complexe kinase composé de trois sous-unités, deux sous-unités catalytiques à activité protéine kinase (IKK $\alpha$  et IKK $\beta$ ) et une sous-unité régulatrice, NEMO/IKK $\gamma$ . À la suite de ces phosphorylations, les I $\kappa$ B sont ubiquitinylés (2) puis dégradés par le protéasome (3), et les complexes NF- $\kappa$ B sont alors transportés dans le noyau (4) où ils se fixent sur les promoteurs de leurs gènes cibles (5).

### Localisation nucléaire de Bcl10 et lymphomes du MALT

La localisation nucléaire de Bcl10 ayant été observée dans plusieurs types de lymphomes, dont les lymphomes du MALT, des mutations dans la séquence consensus DS/T $\Psi$ XXS/T pourraient être impliquées dans la survenue de lymphomes par le biais d'au moins deux mécanismes différents mais non exclusifs : (1) la stabilisation de Bcl10 pourrait prolonger l'activation de NF- $\kappa$ B et permettre ainsi l'expression de gènes anti-apoptotiques ; (2) et/ou la stabilisation et la translocation nucléaire de Bcl10 pourrait avoir un rôle sur l'expression de certains gènes directement impliqués dans la cancérogenèse. Cette dernière hypothèse repose sur des études montrant que Bcl10 pourrait être un activateur transcriptionnel et peut interagir avec TFIIB (Figure 2-partie 4), un composant essentiel de la machinerie de transcription [9]. De plus, l'existence de mutations affectant l'acide aspartique (D) de la séquence consensus DS/T $\Psi$ XXS/T de Bcl10 a été observée dans un cas de lymphome B à grandes cellules [10] et dans un cas de mésothéliome

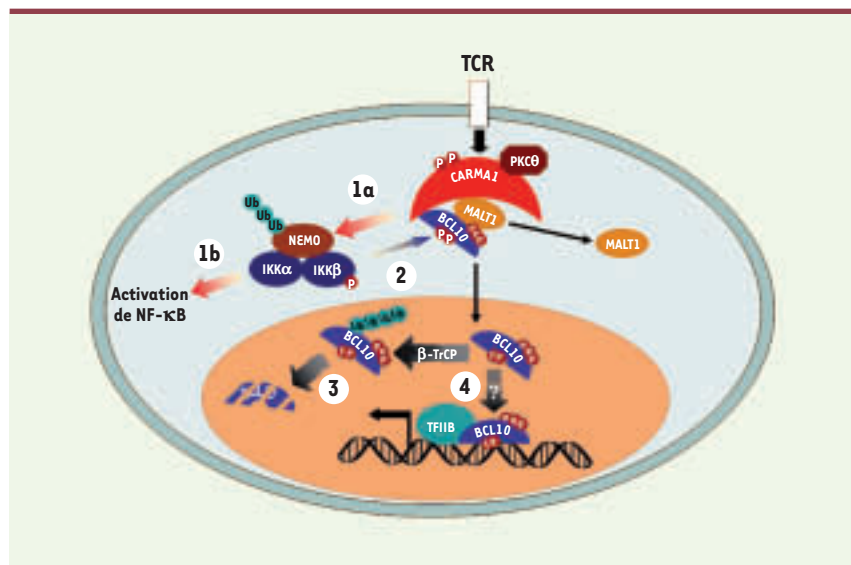


[11]. Un acide aspartique homologue présent dans la séquence consensus DS/TΨXXS/T de  $\beta$ -caténine est la cible de mutations dans un grand nombre de cancers [12, 13].

De nombreuses données expérimentales placent ainsi Bcl10 au centre d'une cascade d'évènements de phosphorylations et d'ubiquitinylation permettant l'acti-

vation de NF- $\kappa$ B par le TCR. L'étude des mécanismes de régulation de Bcl10 devrait permettre de mieux comprendre les dysfonctionnements cellulaires à l'origine des lymphomes du MALT et pourrait également offrir de nouvelles cibles thérapeutiques. ♦

**New Bcl10 regulation mechanisms: a step in the comprehension of which has occurred in MALT lymphomas?**



**Figure 2. Mécanismes régulateurs de Bcl10.** CARMA1 est phosphorylée par PKC $\theta$ , ce qui permet le recrutement de Bcl10/MALT1 pour former le complexe CARMA1/Bcl10/MALT1 (CBM). Bcl10, en association avec MALT1, va activer le complexe NEMO/IKK (1a) par un mécanisme mettant en jeu l'ubiquitinylation de NEMO et la phosphorylation d'IKK $\beta$ . Le complexe NEMO/IKK, après avoir permis l'activation de NF- $\kappa$ B (1b), phosphoryle Bcl10 sur plusieurs sites (2). Bcl10 se dissocie du complexe CBM et est transporté dans le noyau où il est dégradé (3) et pourrait avoir un rôle sur la transcription des gènes (4).

## RÉFÉRENCES

1. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006 ; 441 : 431-6.
2. Weil R, Israël A. Deciphering the pathway from the TCR to NF-kappaB. *Cell Death Differ* 2006 ; 13 : 826-33.
3. Ruefli-Brasse AA, Lee WP, Hurst S, Dixit VM. Rip2 participates in Bcl10 signaling and T-cell receptor-mediated NF-kappa B activation. *J Biol Chem* 2003 ; 279 : 1570-74.
4. Ishiguro K, Ando T, Goto H, Xavier R. Bcl10 is phosphorylated on Ser138 by Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II. *Mol Immunol* 2007 ; 44 : 2105-10.
5. Wegener E, Oeckinghaus A, Papadopolou N, et al. Essential role for IkkappaB kinase beta in remodeling Carma1-Bcl10-MALT1 complexes upon T cell activation. *Mol Cell* 2006 ; 23 : 13-23.
6. Scharschmidt E, Wegener E, Heissmeyer V, et al. Degradation of Bcl10 induced by T-cell activation negatively regulates NF-kappa B signaling. *Mol Cell Biol* 2004 ; 24 : 3860-73.
7. Hu S, Alcivar A, Qu L, et al. CIAP2 inhibits antigen receptor signaling by targeting Bcl10 for degradation. *Cell Cycle* 2006 ; 5 : 1438-42.
8. Lobry C, Lopez T, Israel A, Weil R. Negative feedback loop in T cell activation through IkkappaB kinase-induced phosphorylation and degradation of Bcl10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 908-13.
9. Liu Y, Dong W, Chen L, et al. Characterization of Bcl10 as a potential transcriptional activator that interacts with general transcription factor TFIIIB. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 320 : 1-6.
10. Lee SH, Shin MS, Kim HS, et al. Point mutations and deletions of the Bcl10 gene in solid tumors and malignant lymphomas. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 5674-7.
11. Willis TG, Jadayel DM, Du MQ, et al. Bcl10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell* 1999 ; 96 : 35-45.
12. Wu G, Xu G, Schulman BA, et al. Structure of beta-TrCP-Skp1-beta-catenin complex: destruction motif binding and lysine specificity of the SCFbeta-TrCP1 ubiquitin ligase. *Mol Cell* 2003 ; 11 : 1445-56.
13. Chan EF, Gat U, McNiff JM, Fuchs E. A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 410-3.



Tarifs d'abonnement M/S - 2007

**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 360 dans ce numéro de m/s

