



En 2010, le regain d'intérêt pour le métabolisme oxydatif des cellules leucémiques n'a fait que croître avec la découverte des mutations des isocitrate déhydrogénases IDH-1 et IDH-2 dans 8 et 15 % des LAM respectivement [9]. Ces deux enzymes sont impliquées dans le cycle de Krebs, et leur mutation de type gain de fonction provoque une élévation des ROS dans les cellules leucémiques. Le rôle exact de ces mutations dans la leucémogénèse et leur valeur pronostique restent cependant à préciser.

Les ROS sont donc des acteurs importants de l'hématopoïèse. Leur rôle dans la leucémogénèse et plus précisément dans la différenciation n'est pas encore clairement élucidé. Il apparaît que tous les agents différenciateurs ne sont pas des inducteurs de ROS. Ceux qui le sont n'induisent pas le même type de ROS, et tous les ROS n'ont pas le même effet en fonction du type cellulaire. Il apparaît que des mutations peuvent aussi altérer les capacités métaboliques des cellules leucémiques. Il est aussi quasi certain que d'autres modifications de l'environnement cellulaire sont impliquées dans les phénomènes de différenciation. D'après ces différentes publications et nos observations, les ROS semblent être une nouvelle piste d'intérêt dans la compréhension de l'hématopoïèse et de la leucémogénèse. O. Abdel-Wahab et R. Levine prédisent même que le niveau de ROS des cellules leucémiques pourrait devenir leur talon d'Achille avec le développement de traitements ciblant cette voie métabolique [10]. ♦

Targeting oxydative metabolism to treat leukemia ?

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

1. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006 ; 368 : 1894-907.
2. Nasr R, Guillemain MC, Ferhi O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1333-42.
3. Callens C, Coulon S, Naudin J, et al. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 731-50.

4. Owusu-Ansah E, Banerjee U. Reactive oxygen species prime *Drosophila* haematopoietic progenitors for differentiation. *Nature* 2009 ; 461 : 537-41.
5. Tothova Z, Kollipara R, Huntly BJ, et al. FoxO3 is a critical mediator of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. *Cell* 2007 ; 128 : 325-39.
6. Rizo A, Olthof S, Han L, et al. Repression of BMI1 in normal and leukemic human CD34⁺ cells impairs self-renewal and induces apoptosis. *Blood* 2009 ; 114 : 1498-505.
7. Iiyama M, Kakihana K, Kurosu T, Miura O. Reactive oxygen species generated by hematopoietic cytokines play roles in activation of receptor-mediated signaling and in cell cycle progression. *Cell Signal* 2006 ; 18 : 174-82.
8. Yamamoto T, Sakaguchi N, Hachiya M, et al. Role of catalase in monocytic differentiation of U937 cells by TPA: hydrogen peroxide as a second messenger. *Leukemia* 2009 ; 23 : 761-9.
9. Gross S, Cairns RA, Minden MD, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 339-44.
10. Abdel-Wahab O, Levine RL. Metabolism and the leukemic stem cell. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 677-80.
11. Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002 ; 3 : 179-98.
12. Nègre N, Cavalli G. Polycomb controls the cell fate. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1033-5.
13. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002 ; 2 : 489-501.
14. Beck A, Teillaud JL, Watier H. Anticorps monoclonaux en thérapeutique. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 995-1196.

NOUVELLE

Déplétion des nucléosomes dans les régions promotrices

Conséquences sur l'efficacité de l'activation transcriptionnelle

Lu Bai, Gilles Charvin

L. Bai : Center for studies in physics and biology, The Rockefeller University, New York, NY 10065, États-Unis.

G. Charvin : Laboratoire Joliot-Curie, École normale supérieure, 46, allée d'Italie 69364 Lyon Cedex 07 ; Laboratoire de physique, École normale supérieure, Lyon ; Université de Lyon, France. gilles.charvin@ens-lyon.fr

► L'activation de la transcription d'un gène nécessite généralement l'accrochage d'activateurs spécifiques dans sa région promotrice. Pour un activateur, trouver les quelques sites d'accrochage dans le génome entier paraît déjà être une tâche immense. Dans les cellules eucaryotes, les activateurs doivent également faire face au fait qu'une large fraction (environ 80 % chez *S. cerevisiae*)

de l'ADN génomique se présente sous la forme de chromatine, structure nucléoprotéique qui consiste en une répétition de nucléosomes, séquences d'ADN d'environ 147 paires de base enroulées autour d'un noyau d'histones. À cause des interactions très fortes entre l'ADN et les histones [1], il est généralement admis que les nucléosomes représentent *a priori* une barrière pour l'accès des

activateurs transcriptionnels à leurs sites d'accrochage respectifs. Ainsi, de nombreux promoteurs chez la levure, la drosophile et l'homme contiennent des séquences d'ADN dépourvues de nucléosomes (*nucleosome depleted regions* ou NDR), ce qui permet d'éviter la compétition entre activateur et histones vis-à-vis de l'accrochage sur l'ADN [2-6].

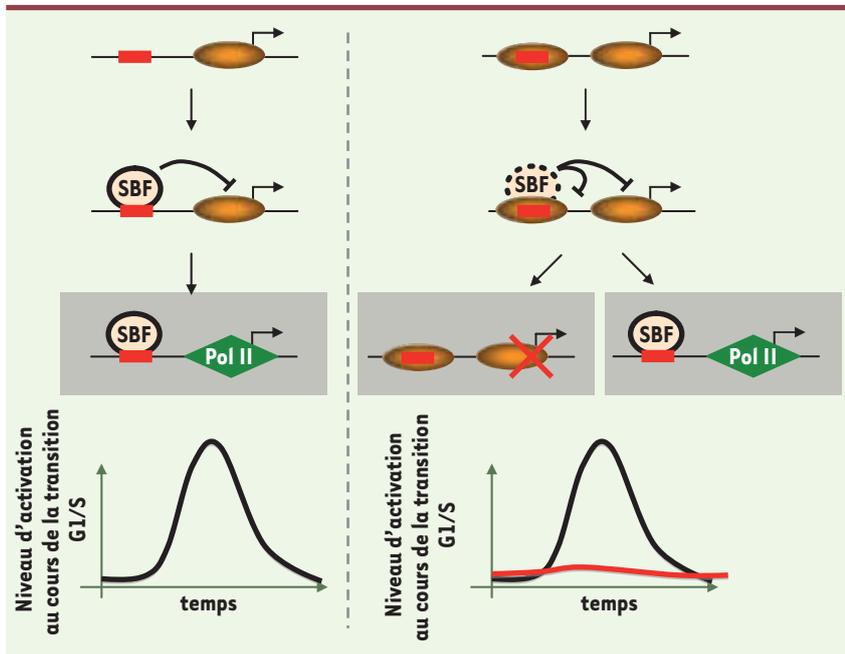


Figure 1. Schéma de la séquence d'activation transcriptionnelle par SBF, avec des sites de fixations localisés dans une NDR (à gauche) ou dans les nucléosomes (à droite). La flèche représente le site de démarrage de la transcription, les ellipses brunes les nucléosomes, et les rectangles rouges les sites de fixation de SBF. SBF s'accroche sur les sites de liaison localisés dans les NDR et assure une transcription efficace à chaque cycle cellulaire (à gauche). Au contraire, la localisation des sites de fixation dans les nucléosomes entraîne un dysfonctionnement partiel de l'activation du promoteur au cours de certains cycles cellulaires (à droite). Courbes en bas : dynamique d'activation du promoteur. À gauche, la présence du site de liaison dans une NDR rend l'activation du promoteur efficace et reproductible à chaque transition G1/S du cycle cellulaire pour toutes les cellules (la courbe

noire représente le signal observé à l'aide d'un rapporteur GFP). À droite, l'activation de la transcription lors de la transition G1/S est de type « tout-ou-rien » (courbe rouge ou noire), entraînant une variabilité importante entre les cellules.

Cependant, plusieurs études ont montré que les NDR ne sont pas strictement nécessaires à l'accrochage d'un activateur. Ainsi, Gal4, qui est l'activateur des gènes *GAL* chez *S. cerevisiae*, peut reconnaître ses sites d'accrochage même s'ils sont masqués par des nucléosomes, et ainsi activer correctement la transcription [7-10]. En conséquence, quelle est donc la fonction des NDR au niveau des promoteurs, sachant que la déplétion de nucléosomes représente un coût énergétique important ? Pourquoi les NDR sont-ils si abondants et très conservés dans les promoteurs eucaryotes ?

Présence de nucléosomes et activation de la transcription

Dans une étude récente [11], nous avons apporté un éclairage nouveau sur ces questions. Dans la plupart des études précédentes, les données transcriptionnelles étaient exprimées comme la moyenne de mesures faites dans des populations de cellules. Au contraire, nous avons travaillé sur des cellules individuelles de levures et mesuré *in*

vivo, dans des expériences de vidéomicroscopie de fluorescence, la transcription de gènes spécifiques en fonction du temps [12-14].

Deux promoteurs de gènes régulés au cours du cycle cellulaire, *CLN2* (une cycline active lors de la transition G1/S) et *HO*¹, ont été sélectionnés pour étudier l'influence des NDR sur l'activation transcriptionnelle. Différentes combinaisons des domaines, parfois mutés, de ces promoteurs ont été clonées dans des plasmides pour diriger l'expression du gène codant la GFP (*green fluorescent protein*) et intégrées dans la levure. Cette stratégie, qui permet de suivre la dynamique du signal de fluorescence de cellules individuelles au cours du temps, nous a permis de quantifier la variabilité d'une cellule à une autre de l'activation de ces gènes et de mettre en évidence des effets de mémoire, propriétés qui sont difficiles, sinon impossibles, à observer avec d'autres techniques.

¹ Le gène *HO* (*homothallism*) induit la diploïdisation dans les souches haploïdes de *S. cerevisiae*.

La transcription de *CLN2* et *HO* est sous le contrôle d'un même activateur appelé SBF (*Swi4/Swi6 cell cycle box binding factor*) qui se fixe sur plusieurs sites dans des NDR de leurs régions promotrices. Dans une souche sauvage, il en résulte une activation transcriptionnelle très efficace et reproductible lors de la transition G1/S du cycle cellulaire. *Contrairement*, si l'on place ces sites de fixation dans une région où ils sont masqués par un nucléosome, la transcription devient très erratique, suivant une logique de « tout ou rien ». En suivant les divisions successives d'une même cellule, une activation presque équivalente à celle de la souche sauvage peut être observée pour certains cycles cellulaires, alors que pour d'autres cycles, aucune activité n'est détectable, comme le schématise la Figure 1. En d'autres termes, la présence d'un nucléosome au niveau du site de fixation diminue la probabilité d'activer la transcription à chaque cycle mais ne change pas la force du promoteur si celui-ci est activé. Le caractère très variable de la transcription mesurée dans ce cas est cohérent avec la corrélation observée à

