



## REMERCIEMENTS

Ce travail est financé par la Ligue nationale contre le cancer (EL2012/LNCC/MHV). Agathe Chaigne est financée par l'École Normale Supérieure (ENS) de Paris.

## RÉFÉRENCES

- Verlhac M-H, Lefebvre C, Guillaud P, et al. Asymmetric division in mouse oocytes: with or without Mos. *Curr Biol* 2000 ; 10 : 1303-6.
- Longo F, Chen D. Development of cortical polarity in mouse eggs: Involvement of the meiotic apparatus. *Dev Biol* 1985 ; 107 : 382-94.
- Azoury J, Lee KW, Georget V, et al. Symmetry breaking in mouse oocytes requires transient F-actin meshwork destabilization. *Development* 2011 ; 138 : 2903-8.
- Azoury J, Lee KW, Georget V, et al. Spindle positioning in mouse oocytes relies on a dynamic meshwork of actin filaments. *Curr Biol* 2008 ; 18 : 1514-9.
- Schuh M, Ellenberg J. A New model for asymmetric spindle positioning in mouse oocytes. *Curr Biol* 2008 ; 18 : 1986-92.
- Dumont J, Million K, Sunderland K, et al. Formin-2 is required for spindle migration and for the late steps of cytokinesis in mouse oocytes. *Dev Biol* 2007 ; 301 : 254-65.
- Leader B, Lim H, Carabatsos MJ, et al. Formin-2, polyploidy, hypofertility and positioning of the meiotic spindle in mouse oocytes. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4 : 921-8.
- Pfender S, Kuznetsov V, Pleiser S, et al. Spire-type actin nucleators cooperate with formin-2 to drive asymmetric oocyte division. *Curr Biol* 2011 ; 21 : 955-60.
- Schuh M. An actin-dependent mechanism for long-range vesicle transport. *Nat Cell Biol* 2011 ; 13 : 1431-6.
- Holubcová Z, Howard G, Schuh M. Vesicles modulate an actin network for asymmetric spindle positioning. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 937-47.
- Chaigne A, Campillo C, Gov NS, et al. A soft cortex is essential for asymmetric spindle positioning in mouse oocytes. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 958-66.
- Larson SM, Lee HJ, Hung PH, et al. Cortical mechanics and meiosis II completion in mammalian oocytes are mediated by myosin-II and ezrin-radixin-moesin (ERM) proteins. *Mol Biol Cell* 2010 ; 21 : 3182-92.
- Yi K, Rubinstein B, Unruh JR, et al. Sequential actin-based pushing forces drive meiosis I chromosome migration and symmetry breaking in oocytes. *J Cell Biol* 2013 ; 200 : 567-76.
- Simerly C, Nowak G, Lanerolle P de, et al. Differential expression and functions of cortical myosin IIA and IIB isoforms during meiotic maturation, fertilization, and mitosis in mouse oocytes and embryos. *Mol Biol Cell* 1998 ; 9 : 2509-25.
- Maro B, Verlhac MH. Polar body formation: new rules for asymmetric divisions. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4 : E281-E283.

## NOUVELLE

### Le ribosome

#### Un nouvel acteur de la tumorigenèse ?

Virginie Marcel, Frédéric Catez, Hichem C. Mertani, Jean-Jacques Diaz

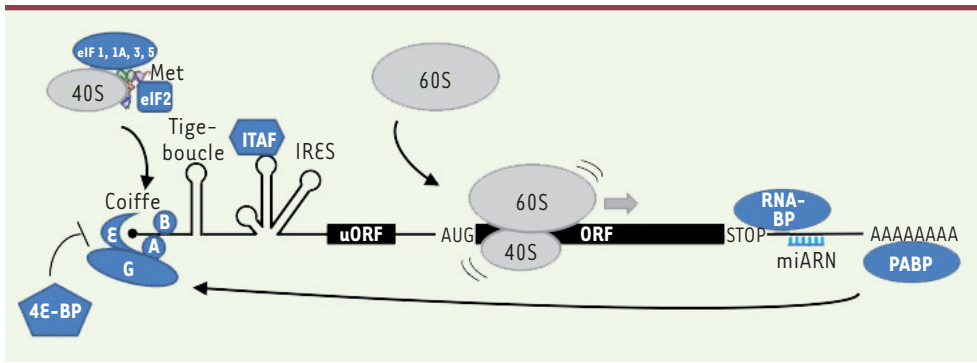
Centre de recherche en cancérologie de Lyon, UMR Inserm 1052 CNRS 5286, Centre Léon Bérard, 28, rue Laennec, F-69373, Lyon, France ; Université de Lyon, F-69003, Lyon, France ; Université Lyon 1, ISPB, Lyon, F-69622, France, F-69000 Lyon, France.  
[jean-jacques.diaz@lyon.unicancer.fr](mailto:jean-jacques.diaz@lyon.unicancer.fr)

> Identifiés dans les années 1950, les ribosomes sont des complexes ribonucléoprotéiques qui traduisent les ARN messagers (ARNm) en protéines. Depuis, d'importants efforts ont été consacrés à déterminer la structure tridimensionnelle des ribosomes. Cette structure a d'abord été obtenue pour les ribosomes procaryotes et a été récompensée par le prix Nobel de chimie en 2009 (V. Ramakrishnan, T.A. Steitz et A.E. Yonath, voir [1]). Nous disposons aujourd'hui des structures atomiques des ribosomes de nombreux organismes procaryotes et eucaryotes, y compris humain, et d'une première vision de la dynamique du mécanisme moléculaire de lecture du code génétique et de synthèse des protéines.

Ces dernières années ont également vu l'émergence de caractéristiques inattendues des ribosomes, qui ouvrent de nouvelles perspectives dans la compréhension de leur rôle biologique. En effet, les ribosomes montrent une certaine hétérogénéité de composition selon les cellules, et participent directement à la régulation de la synthèse protéique. Le ribosome serait une « plate-forme de régulation » intervenant dans l'efficacité, la spécificité et la fidélité de traduction, ainsi que dans les modifications réversibles et irréversibles des protéines. La diversité de composition et la dynamique de structure du ribosome seraient à l'origine de ses multiples fonctions, et, suite à des altérations, favoriserait le développement de pathologies.

#### Ribosome et régulation de la traduction

Le ribosome humain est composé de 80 protéines et de quatre ARN ribosomiques (ARNr) organisés en deux sous-unités (40S et 60S) [2]. Le cœur du ribosome, qui comporte les sites catalytiques (centre de décodage et centre de transfert de la liaison peptidique), présente une structure quasi-identique de la bactérie à l'homme. L'activité catalytique du ribosome est portée par les ARNr, qui, en association avec les protéines ribosomiques, vérifient l'appariement codon : anti-codon et assurent la formation de la liaison peptidique. Les modifications chimiques des ARNr influencent leurs structures, les interactions ARN : ARN et ARN : protéines, et contrôlent ainsi leurs fonctions. À ce



**Figure 1. Régulation de l'initiation de la traduction.** L'ARNm est représenté en noir sur lequel sont montrés les éléments *cis*-régulateurs : coiffe, structures secondaires (tige-boucle), IRES (*internal ribosome entry sites*), uORF (*upstream open reading frame*), séquences de reconnaissance par des miARN et des protéines. Les éléments *trans*-régulateurs sont schématisés en bleu : eIF (*eukaryotic initiation factors*), ITAF (*IRES trans-acting factors*), RNA-BP (*RNA-binding proteins*), miARN et PABP (*polyA binding proteins*). Les ribosomes sont présentés en gris avec les sous-unités 40S et 60S.

jour, 95 pseudo-uridylation et 105 méthylation de ribose ont été identifiées sur les ARNr qui sont respectivement catalysées par la dyskérine et la fibrillarine (FBL).

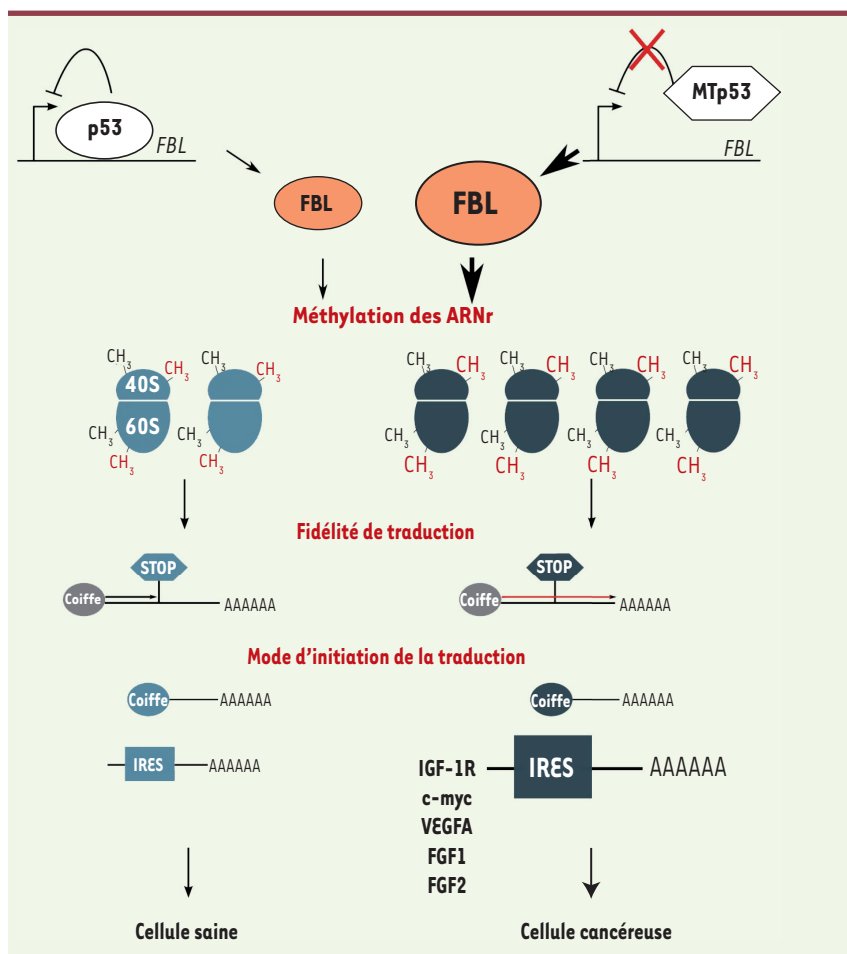
La régulation de la traduction s'effectue essentiellement lors de la phase d'initiation qui fait intervenir de nombreux facteurs (eIF) qui jouent le rôle d'activateurs et d'adaptateurs entre les éléments de la machinerie de traduction et l'ARNm (Figure 1) [3]. La sélectivité des mécanismes de régulation implique des éléments dits *cis*-régulateurs, localisés dans les régions non traduites des ARNm, tels que des séquences permettant la fixation de protéines ou de microARN. Par ailleurs, il existe deux modes d'initiation de la traduction : dans le mode dépendant de la coiffe, la sous-unité 40S reconnaît la coiffe à l'extrémité 5' de l'ARNm, puis parcourt la région 5' non traduite et débute la traduction à partir d'un codon AUG par recrutement de la sous-unité 60S ; dans le mode indépendant de la coiffe, le ribosome reconnaît l'ARNm par une séquence IRES (*internal ribosomal entry sites*) et débute la traduction au niveau d'un codon AUG situé après cette séquence. Ce second type d'initiation de la traduction est activé dans des conditions physiopathologiques particulières et concerne un nombre restreint d'ARNm.

### Altérations quantitatives et qualitatives de la biogenèse des ribosomes au cours de la tumorigénèse

Le lien entre cancer et altération quantitative des ribosomes est clairement établi depuis plusieurs années. Dans les cellules cancéreuses, la production des ribosomes est anormalement augmentée en réponse à une hyperactivation de l'ARN polymérase I (ARN pol I) résultant de l'activation d'oncogènes (c-myc,  $\Delta$ N-nétrine-1) ou de l'inactivation de suppresseurs de tumeur (pRb, p53) [4, 5]. Cette altération quantitative des ribosomes favorise la prolifération des cellules cancéreuses, qui nécessite une production rapide et abondante de protéines. Cependant, récemment, a émergé la notion qu'une altération de composition des ribosomes - ou altération qualitative - pouvait être également impliquée dans les cancers. Une susceptibilité accrue au développement de cancers a été observée chez des patients atteints de maladies génétiques appelées ribosomopathies (anémie de Diamond Blackfan, syndrome-5q, syndrome de Shwachman Diamond, dyskératose congénitale) [3, 6-9]. Des variations génétiques entraînent la production de ribosomes dont la composition en protéines ou en pseudo-uridylation des ARNr est modifiée, conduisant à une altération de leur fonction.

Dans ce contexte, notre équipe a été la première à montrer que, dans les cancers, les ribosomes présentent des différences de méthylation des ARNr. Dans un modèle cellulaire de cancer du sein rendu agressif, nous avons observé que le patron de méthylation des ARNr était modifié [10]. Cette observation a été étendue à un modèle mammaire de progression tumorale, dans lequel nous avons observé une augmentation de la méthylation des ARNr en

corrélant avec le phénotype tumoral [11]. Notre équipe a décrypté le mécanisme liant le phénotype tumoral et la méthylation des ARNr, et a montré qu'en réponse à l'inactivation de p53, l'expression de la méthyltransférase des ARNr (FBL) et la méthylation des ARNr sont augmentées (Figure 2) [11]. Il s'est avéré que p53 sauvage se lie au gène FBL et réprime sa transcription ; cette répression étant ainsi levée dans les cellules cancéreuses déficientes pour p53. Nous avons ensuite exploré les conséquences fonctionnelles de ces altérations sur la traduction et le développement tumoral. L'altération de la méthylation des ARNr affecte l'activité intrinsèque du ribosome (diminution de la fidélité de traduction et de la reconnaissance des codons stop) et modifie la sélectivité des ARNm traduits, notamment par une augmentation de l'utilisation des IRES des ARNm de l'IGF-1R (récepteur de l'insulin growth factor-1), c-myc, VEGFA (*vascular endothelial growth factor-A*), FGF1 (*fibroblast growth factor1*) et FGF2 [10, 11]. L'importance dans le phénotype tumoral de cette régulation traductionnelle liée à l'altération de la méthylation des ARNr a été démontrée par deux observations. Premièrement, des cellules surexprimant FBL ont une capacité proliférative augmentée et



**Figure 2. Altération qualitative des ribosomes : impact sur la tumorigenèse.** L'inactivation de p53 (MTp53) conduit à une surexpression de la fibrillarine (FBL). La quantité anormale de FBL induit une production de ribosomes dont les patrons de méthylation sont altérés. Ces ribosomes modifiés participent à la diminution de la fidélité de traduction et à l'augmentation de la traduction d'ARNm contenant des IRES et codant pour des protéines favorisant la tumorigenèse.

acquièrent la capacité de proliférer sous la forme de colonies sans ancrage (*anchorage independent*) à un support solide. Deuxièmement, une forte expression de FBL est associée à un mauvais pronostic et à la récurrence de la maladie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Ces travaux innovants montrent que l'inactivation de gènes clés de la tumorigenèse tels que *p53* affecte directement la qualité des ribosomes. Ainsi, au cours de la progression tumorale, ces ribosomes de composition altérée participent directement à la dérégulation de la traduction, et favorisent la progression tumorale.

### Les ribosomes : perspectives en cancérologie

L'augmentation de la production de ribosomes est une caractéristique bien connue des cellules cancéreuses, utilisée comme marqueur de l'état malin d'une cellule à travers la morphologie des nucléoles, lieu de leur production. La surexpression de facteurs de la biogenèse des ribosomes, tels que FBL, ne semble pas simplement corrélée avec la surproduction de ribosomes, mais apparaît aussi comme un nouveau marqueur indépendant de mauvais pronostic. De plus, l'altération de la qualité des ribosomes a un impact direct sur l'activité intrinsèque de traduction de ces derniers. Bien que la

répercussion de la diminution de la fidélité des ribosomes sur le protéome soit difficile à évaluer à ce jour, les conséquences phénotypiques liées au changement de mode d'initiation de la traduction sont clairement établies et reflètent une augmentation de l'expression de protéines oncogéniques clés. Nos travaux apportent ainsi des données moléculaires nouvelles qui soutiennent l'existence d'un changement du mode d'initiation de la traduction, de dépendant à indépendant de la coiffe, au cours de la tumorigenèse, favorisant la traduction d'ARNm codant pour des protéines oncogéniques qui contribuent directement au développement tumoral [4, 10, 11].

La dérégulation de la biogenèse des ribosomes pourrait ainsi être, en plus d'une conséquence, un moteur décisif conférant des avantages sélectifs à la cellule tumorale. Peut-on alors considérer les ribosomes comme une cible potentielle de thérapies anti-cancer ? Une étude récente est en faveur de cette hypothèse, qui montre que l'inhibition de l'ARN Pol I par une petite molécule (CX5461) induit une cytotoxicité sélective des cellules cancéreuses en épargnant les cellules saines dans un modèle leucémique murin [12]. L'ensemble de ces travaux ouvrent des perspectives prometteuses avec l'identification d'une nouvelle catégorie de cibles thérapeutiques en cancérologie : les ribosomes. ♦

### The ribosome: a new player in tumorigenesis?

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Romby P, Marzi S, Westhof E. La structure atomique du ribosome en pleine lumière. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 977-81.
2. Melnikov S, Ben-Shem A, Garreau de Loubresse N, et al. One core, two shells : bacterial and eukaryotic ribosomes. *Nat Struct Mol Biol* 2012 ; 19 : 560-7.
3. Jackson RJ, Hellen CUT, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010 ; 10 : 113-27.
4. Ruggero D. Translational control in cancer etiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013 ; 5 : a012336.

## RÉFÉRENCES

5. Delloye-Bourgeois C, Goldschneider D, Paradisi A, et al. Nucleolar localization of a Netrin-1 isoform enhances tumor cell proliferation. *Sci Signal* 2012 ; 5 : ra57.
6. Aguisa-Touré A, Da Costa, Leblanc T, et al. Anémie de Diamond-Blackfan. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 69-76.
7. Hoareau-Aveilla C, Henry Y, Leblanc T. La dyskératose congénitale. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 390-8.
8. Xue S, Barna M. Specialized ribosomes : a new frontier in gene regulation and organismal biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012 ; 13 : 355-69.
9. Jack K, Bellodi C, Landry DM, et al. rRNA pseudouridylation defects affect ribosomal ligand binding and translational fidelity from yeast to human cells. *Mol Cell* 2011 ; 44 : 660-6.
10. Belin S, Beghin A, Solano-González E, et al. Dysregulation of ribosome biogenesis and translational capacity is associated with tumor progression of human breast cancer cells. *PLoS One* 2009 ; 4 : e7147.
11. Marcel V, Ghayad SE, Belin S, et al. p53 acts as a safeguard of translational control by regulating fibrillar and rRNA methylation in cancer. *Cancer Cell* 2013 ; 24 : 318-30.
12. Bywater MJ, Poortinga G, Sanji E, et al. Inhibition of RNA polymerase I as a therapeutic strategy to promote cancer-specific activation of p53. *Cancer Cell* 2012 ; 22 : 51-65.

## NOUVELLE

### L'adaptation des lentivirus au chimpanzé Une étape majeure dans l'origine du VIH-1

Lucie Étienne

Division of Human Biology,  
Fred Hutchinson Cancer Research Center,  
1100 Fairview Ave N, Seattle, WA 98109,  
États-Unis.  
[letienne@fhcrc.org](mailto:letienne@fhcrc.org)

> La plupart des espèces de singes d'Afrique sont infectées par des lentivirus de primates, appelés SIV ou virus de l'immunodéficience simienne. Chez les hominidés, ces lentivirus n'infectent que le chimpanzé, le gorille et l'homme. En effet, les chimpanzés sont infectés par les SIVcpz, qui ont été transmis à l'homme et au gorille et ont donné naissance au VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) et au SIVgor. L'homme est par ailleurs infecté par un autre type de lentivirus, le VIH-2, provenant, lui, de SIV des mangabeyes enfumés [1]. Seul le VIH-1 est responsable de la pandémie de VIH/Sida ; du fait de sa répartition mondiale et de sa pathogénicité, les transmissions inter-espèces et l'adaptation du SIVcpz à l'homme ont été particulièrement étudiées [2]. Le SIVcpz est le résultat de transmissions inter-espèces et de recombinaisons de deux virus : le SIVrcm des mangabeyes à collier blanc (*Cercocebus torquatus*) et le SIVmus/mon/gsn infectant les cercopithèques (*Cercopithecus cephus*, *C. mona*, *C. nictitans*) [3]. Cependant, les événements à l'origine du SIVcpz, et donc à l'origine de la lignée virale du VIH-1, restent encore mal connus.

#### Importance des facteurs de restriction et des antagonistes viraux dans les transmissions inter-espèces

La susceptibilité d'une espèce animale à une émergence virale est en partie gouvernée par la capacité du virus à pouvoir se répliquer de manière efficace chez le nouvel hôte. Les hôtes, infectés depuis des millions d'années, ont développé des mécanismes de défense intrinsèque que le virus doit contrecarrer. Certaines protéines antivirales pourraient ainsi constituer des barrières d'espèce pour les virus émergents. Seuls les virus « pré-équipés » pour les contrer, ou capables d'évoluer rapidement et de s'adapter à ces facteurs de restriction, seraient sélectionnés et auraient le potentiel d'émerger au sein de la nouvelle espèce hôte.

Les facteurs de restriction, tels que APO-BEC3G (A3G, *apolipoprotein B mRNA-editing, enzyme-catalytic, polypeptide-like 3G*) et SAMHD1 (*sterile alpha motif and HD-domain containing protein 1*), ont en effet la capacité de bloquer la réplication virale [4]. Cependant, ces protéines peuvent être contrecarrées par le virus, principalement par les protéines accessoires comme Vif (A3G) et Vpx ou Vpr (SAMHD1), permettant ainsi la complétion

du cycle viral [4]. Les lignées de lentivirus possèdent au centre de leur génome différentes combinaisons de gènes accessoires et, selon le type de SIV, un même gène peut avoir différentes fonctions. Par exemple, le VIH-1 et le SIVcpz n'ont pas de gène *vpx*, et leur gène *vpr* n'a pas la capacité de bloquer SAMHD1, ce qui empêche notamment ces virus d'infecter efficacement les cellules myéloïdes ou les lymphocytes T quiescents. Ceci est en opposition avec les virus à l'origine du SIVcpz, qui, grâce au Vpx du SIVrcm ou au Vpr du SIVmus, sont capables de dégrader le facteur SAMHD1 de leur espèce hôte [5]. Ainsi, une question majeure est de comprendre comment et pourquoi une fonction précédemment conservée chez les lentivirus de primates a été perdue lors de l'émergence du SIVcpz.

#### La perte du gène *vpx* et la reconstruction du gène *vif* à l'origine du SIVcpz

La région génomique du SIVcpz comprenant les gènes *vif* et *vpr* provient entièrement du SIVrcm. Cependant, le SIVrcm possède un gène *vpx* entre ses gènes *vif* et *vpr*. Afin de comprendre comment le gène *vpx* a été perdu du génome des SIVcpz, nous avons aligné les séquences disponibles de souches SIVcpz et SIVrcm