

M/S : médecine sciences



Drosophile et cancer: la preuve par sav salvador, a Drosophila gene involved in proliferation and apoptosis

Sophie Pantalacci, Pierre Léopold and Nicolas Tapon

Volume 19, Number 2, février 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/000683ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Pantalacci, S., Léopold, P. & Tapon, N. (2003). Drosophile et cancer: la preuve par sav. *M/S : médecine sciences*, 19(2), 149–151.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

Drosophile et cancer : la preuve par sav

Sophie Pantalacci, Pierre Léopold, Nicolas Tapon

► La drosophile a largement fait ses preuves comme système modèle pour l'étude des voies de signalisation contrôlant les divers aspects du fonctionnement cellulaire. Cependant, la contribution de ce modèle à l'étude des processus de transformation cancéreuse est restée, jusqu'à récemment, très limitée [1]. L'apparition de nouveaux outils génétiques devrait permettre de combler rapidement ce retard. Par recombinaison au cours de la mitose, une cellule hétérozygote pour une mutation donnée peut engendrer une cellule homozygote mutante et une cellule homozygote de type sauvage (Figure 1). La mise à profit du système de recombinaison inducible FLP/FRT (*flippase*, *flippase recognition targets*) chez la drosophile permet de déclencher à volonté ce type de recombinaison au cours du développement [1] (→). On peut ainsi produire des clones de cellules mutantes au sein d'un organisme hétérozygote et évaluer leur potentiel prolifératif dans le contexte d'un orga-

nisme vivant (Figure 1). Le laboratoire d'Iswar Hariharan au MGH Cancer Center de Boston (MA, USA) a utilisé ce principe pour rechercher des mutations induisant une prolifération cellulaire incontrôlée au niveau de l'œil [2]. Au cours de ce crible génétique, 23 groupes de mutations ont été isolés sur environ 300 000 mouches testées. Certaines mutations touchaient des homologues de suppresseurs de tumeurs de mammifères (*dPTEN*, *tuberous sclerosis complexe* [*Tsc1/2*]), d'autres ont permis d'identifier des gènes inconnus, dont le gène *salvador* (*sav*) qui a fait l'objet d'une récente publication dans *Cell* [3]. Les cellules mutantes pour *sav* prolifèrent anormalement et augmentent la taille de l'œil (Figure 2). Cet excès de cellules mutantes provient de la combinaison de deux effets : un défaut de sortie du cycle cellulaire et un défaut de déclenchement de la mort cellulaire programmée ou apoptose.

Le défaut de sortie du cycle cellulaire conduit les cellules mutantes à effectuer un à deux cycles supplémentaires par rapport au programme normal de division. L'arrêt de la prolifération à certaines étapes du développement de la drosophile nécessite l'élimination de l'activité cycline E/Cdk2. Dans les clones de cellules mutantes pour *sav*, on

observe une persistance de l'expression du messenger codant pour la cycline E à une étape où il a disparu dans les cellules sauvages [3]. Cela pourrait expliquer, du moins en partie, le retard avec lequel les cellules quittent le cycle cellulaire. Les mutations *sav* affectent également l'apoptose. Des signaux pro-apoptotiques interviennent normalement dans le développement de l'œil pour éliminer les cellules excédentaires et dessiner ainsi l'arrangement régulier des unités qui composent l'œil des ommatidies [4]. Les cellules mutantes pour *sav* ne répondent pas à ces signaux et ne sont donc pas éliminées. L'activation de la cascade apoptotique dépend des protéines pro-apoptotiques Reaper, Hid et Grim (→). Ces protéines agissent sur DIAP1 (*Drosophila inhibitor of apoptosis*) en réduisant son expression

et en le séquestrant par interaction directe. La fonction normale de DIAP1 est de réprimer l'activation des caspases, les protéases à cystéine qui « exécutent » le programme apoptotique. En présence de Hid, Grim ou Reaper, la fonction de DIAP1 est bloquée, et les caspases ainsi déréprimées entraînent la mort des cellules. Où se place *sav* dans ce schéma ? Dans les cellules mutantes pour *sav*, on observe que l'activation des caspases résultant de la surexpression de Hid ou de Reaper est bloquée. Cela est consécutif à une élévation

(→) m/s
1995, n° 5,
p. 735

(→) m/s
2002, n° 8-9,
p. 831

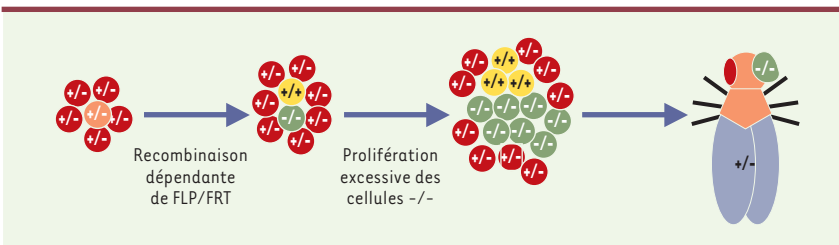


Figure 1. Utilisation du système FLP/FRT pour identifier de nouveaux régulateurs de la prolifération. Dans un organisme hétérozygote pour une mutation donnée (+/-), le système FLP/FRT permet d'induire la recombinaison mitotique de façon à produire une cellule homozygote mutante (-/-) et une cellule homozygote sauvage pour cette mutation (+/+). Si la mutation confère un avantage prolifératif, la descendance de la cellule mutante envahit le tissu. Dans le crible génétique effectué [2], on provoque la recombinaison dans l'œil de façon massive. Si la mutation testée confère un avantage prolifératif, l'œil sera composé essentiellement des cellules homozygotes mutantes et deviendra éventuellement plus volumineux (voir Figure 2).

(→) m/s
1999, n° 8-9,
p. 1057

générale de l'expression de DIAP1 dans ces cellules bien que le niveau d'expression du messenger codant pour DIAP1 soit normal. Il semble donc que Sav soit normalement impliquée dans la répression de l'expression de DIAP1 par un mécanisme post-transcriptionnel [3].

Le gène *salvador* a été cloné. Il code pour une protéine de 608 acides aminés contenant deux domaines WW et une région *coiled-coil* mais aucun domaine catalytique connu. Les domaines WW interagissent avec les motifs Pro-Pro-X-Tyr (PY), et les domaines *coiled-coil* ont également été impliqués dans des interactions entre protéines, suggérant que Sav interagit avec différents partenaires dans la cellule [5]. La protéine kinase Lats (*large tumor suppressor*)/Warts, qui avait été identifiée dans un crible similaire, pourrait être l'un des partenaires de Sav [6] (→). En effet, le phénotype des mutants *lats* est très proche de celui des mutants *sav*: retard de l'arrêt de la prolifération et réduction de l'apoptose [3]. De plus, Lats possède cinq motifs PY et pourrait donc interagir directement avec Sav. Cette interaction a été démontrée par un test *in vitro* et un test génétique [3]. Sav et Lats agiraient donc de concert dans une voie de signalisation responsable du contrôle coordonné de la prolifération et de l'apoptose. Cet aspect est particulièrement intéressant car peu de protéines capables de combiner le contrôle de ces deux voies cruciales dans la carcinogenèse ont été décrites.

Plusieurs questions se posent concernant les fonctions cellulaires de Sav et de son partenaire Lats. Comment la protéine Sav contrôle-t-elle la transcription du gène de la cycline E et l'expression de DIAP1? Salvador pourrait moduler la stabilité de DIAP1, protéine très instable dont la quantité est contrôlée de façon très précise à la fois par un contrôle général de la traduction impliquant Reaper et Grim et par dégradation. Celle-ci est dépendante de l'ubiquitiny-

lation de DIAP1, à laquelle Hid, Grim, Reaper et DIAP1 elle-même participent, ainsi que les ubiquitine ligases Morgue et UbcD1 [7]. Il sera intéressant de savoir où Sav intervient dans ce contexte. Par ailleurs, la voie Ras/MAPK a également été impliquée dans un contrôle coordonné de la prolifération et de l'apoptose chez la drosophile et les mammifères [8]. Existe-il des liens entre Sav et cette voie de signalisation? Même si les mutations *sav* ne semblent pas affecter l'activation des MAPK [3], il sera intéressant de savoir si, à l'inverse, Sav est une cible de la voie Ras.

La découverte, chez la drosophile, de Salvador et de son interaction avec Lats, ouvre de nouvelles perspectives dans le domaine de la cancérologie. En effet, ces deux protéines ont des homologues chez l'homme: hWW45 pour Sav, LATS1 et LATS2 pour Lats [9, 10]. Plusieurs arguments indiquent que ces homologues fonctionnent probablement comme des suppresseurs de tumeurs chez les mammifères. En effet, la transfection du gène *LATS1* dans différentes lignées tumorales humaines induit soit l'apoptose, soit l'arrêt du cycle cellulaire et supprime ainsi leur capacité de former des tumeurs chez des souris immunodéprimées [11]. Par ailleurs, des souris dont le gène *LATS1* a été invalidé sont hypersensibles aux carcinogènes et développent toutes des tumeurs bénignes de l'ovaire, ainsi que, plus rarement, des sarcomes métastatiques des tissus mous [10] (→). Ce phénotype n'est pas aussi spectaculaire que celui des mutants de drosophile, probablement parce que *LATS2* peut suppléer l'absence de *LATS1*, mais il met néanmoins clairement en lumière un rôle suppresseur de tumeur pour cette protéine.

Le gène *hWW45*, quant à lui, est situé dans une région du génome humain

14q13-14q23 caractérisée par une perte d'allélisme dans différents types de cancers, notamment des cancers du rein [3]. De plus, l'analyse d'une cinquantaine de lignées dérivées de tumeurs humaines a montré que le gène était délété dans deux lignées indépendantes dérivées de cancers du rein dans lesquelles l'allèle normal était absent.

L'ensemble de ces données révèle le fort potentiel de ces gènes pour des applications diagnostiques ou thérapeutiques. Cependant, il reste à comprendre leur rôle exact dans le choix pour la cellule entre cesser de proliférer ou mourir. Étant donné les parallèles dressés avec les gènes mammifères, la contribution du modèle drosophile nous sera encore précieuse. ♦

salvador, a Drosophila gene involved in proliferation and apoptosis

RÉFÉRENCES

1. Potter CJ, Turenchalk GS, Xu T. Drosophila in cancer research. An expanding role. *Trends Genet* 2000; 16: 33-9.
2. Tapon N, Ito N, Dickson BJ, Treisman JE, Hariharan IK. The Drosophila tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell* 2001; 105: 345-55.

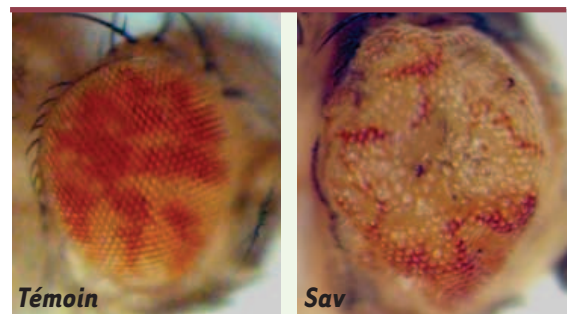


Figure 2. La mutation *salvador* confère un avantage prolifératif aux cellules mutantes. La mutation *salvador* confère un avantage prolifératif aux cellules mutantes (en blanc) par rapport au cellules saines (en rouge). Dans l'œil témoin, on observe une représentation égale des populations blanches et rouges. (Reproduit d'après [3], avec la permission de Elsevier Science).



3. Tapon N, Harvey KF, Bell DW, *et al.* Salvador promotes both cell cycle exit and apoptosis in *Drosophila* and is mutated in human cancer cell lines. *Cell* 2002; 110: 467-78.
4. Gaumer S, Guenal I, Brun S, Mignotte B. L'apoptose chez la drosophile: conservation et originalité. *Med Sci* 2002; 18: 875-80.
5. Kato Y, Ito M, Kawai K, Nagata K, Tanokura M. Determinants of ligand specificity in groups I and IV WW domains as studied by surface plasmon resonance and model building. *J Biol Chem* 2002; 277: 10173-7.
6. Xu T, Wang W, Zhang S, Stewart RA, Yu W. Identifying tumor suppressors in genetic mosaics: the *Drosophila* lats gene encodes a putative protein kinase. *Development* 1995; 121: 1053-63.
7. Palaga T, Osborne B. The 3D's of apoptosis: death, degradation and DIAPs. *Nat Cell Biol* 2002; 4: E149-51.
8. McNeill H, Downward J. Apoptosis: Ras to the rescue in the fly eye. *Curr Biol* 1999; 9: R176-9.
9. Valverde P. Cloning, expression, and mapping of hWW45, a novel human WW domain-containing gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 990-8.
10. St John MA, Tao W, Fei X, *et al.* Mice deficient of Lats1 develop soft-tissue sarcomas, ovarian tumours and pituitary dysfunction. *Nat Genet* 1999; 21: 182-6.
11. Yang X, Li DM, Chen W, Xu T. Human homologue of *Drosophila* lats, LATS1, negatively regulate growth by inducing G(2)/M arrest or apoptosis. *Oncogene* 2001; 20: 6516-23.

NOUVELLE

Identification de nouveaux gènes associés à l'adipogenèse

Sylvain Baulande, Bruno Fève

> Le développement du tissu adipeux est un processus physiologique complexe qui permet à l'organisme de s'adapter aux modifications de son environnement nutritionnel. Un discret dérèglement du développement adipocytaire peut aboutir à l'établissement d'une obésité, facteur de risque majeur pour de nombreuses maladies comme le diabète de type II, l'hypertension ou les dyslipidémies. Bien que des études approfondies aient permis d'identifier plusieurs mécanismes moléculaires essentiels mis en jeu lors de la différenciation adipocytaire [1, 2], l'adipogenèse est encore loin d'avoir livré tous ses secrets. Au cours de la différenciation, le pré-adipocyte subit une profonde modification de son programme transcriptionnel qui aboutit à l'apparition de nouvelles protéines impliquées dans diverses fonctions propres à la cellule adipeuse. Dans l'espoir de mieux comprendre la physiologie de l'adipocyte, la caractérisation des gènes exprimés au cours de la différenciation adipocytaire a été

entreprise de façon systématique depuis plusieurs années, à l'aide de méthodologies telles que le *differential display*, le clonage soustractif ou les *microarrays*.

Mises au point au début des années 1990, les techniques dites de *differential display* [3, 4] ont largement favorisé l'identification de nouveaux gènes adipocytaires dont l'expression est associée à la différenciation. Le principe de ces méthodes est de comparer des niveaux d'expression génique dans deux conditions physiologiques ou physiopathologiques distinctes. Des amplifications aléatoires par RT-PCR sont réalisées à partir des ARN messagers, permettant ainsi d'obtenir des profils d'expression génique spécifiques de chaque situation, dont l'analyse comparative permet la mise en évidence de gènes d'expression différentielle. L'application de cette technique aux modèles de différenciation adipocytaire

en culture (principalement les lignées murines 3T3) a permis d'identifier et de caractériser de nouveaux facteurs impliqués dans la différenciation de l'adipocyte. Parmi ceux-ci, l'adiponectine, encore appelée AdipoQ ou Acrp30 [5], s'est révélée un acteur majeur du contrôle de l'équilibre glucido-lipidique de l'organisme et une cible thérapeutique pertinente de l'insulino-

résistance et du diabète non insulino-dépendant chez l'homme. L'Acrp30/AdipoQ/Adiponectine est donc un exemple probant d'un facteur issu d'un criblage différentiel et qui présente un intérêt potentiel majeur sur le plan physiologique et thérapeutique.

La situation n'est pas toujours aussi favorable. La mise en évidence de nouveaux gènes ne constitue de fait qu'une étape initiale qui doit être poursuivie par une caractérisation fonctionnelle approfondie. Cette étape peut s'avérer fastidieuse et incertaine. Récemment, notre groupe a ainsi identifié les ARNm codant pour plusieurs protéines d'expression adipocytaire comme la SSAO (*semicarbazide-sensitive amine oxidase*) [6], l'Adiponutrine [7] et la TIARP

Cnrs UMR 7079,
Physiologie et
physiopathologie,
Centre de Recherches
Biomédicales des Cordeliers,
15, rue de l'École de
Médecine, 75006 Paris,
France.
feve@bhd.c.jussieu.fr