

et myofibroblastique devrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques afin de diminuer les risques cardio-métaboliques associés à l'obésité centrale. **◇**

Lobular architecture of human adipose tissue defines niches shaping progenitor cell fates

REMERCIEMENTS

Les travaux du groupe Cellules de la fraction stroma-vasculaire des tissus adipeux, de l'UMR 1048, ont bénéficié du soutien financier de l'Inserm, de la société Clarins et du programme Aviesan en partenariat avec la société Sanofi.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013 ; 93 : 359-404.
2. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev* 2007 ; 65 : S7-12.
3. Bjorntorp P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990 ; 10 : 493-6.
4. Reggio S, Rouault C, Poitou C, et al. Increased basement membrane components in adipose tissue during obesity: links with TGFbeta and metabolic phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ; 101 : 2578-87.
5. Sengenès C, Lolmede K, Zakaroff-Girard A, et al. Preadipocytes in the human subcutaneous adipose tissue display distinct features from the adult mesenchymal and hematopoietic stem cells. *J Cell Physiol* 2005 ; 205 : 114-22.
6. Bourlier V, Sengenès C, Zakaroff-Girard A, et al. TGFβ family members are key mediators in the induction of myofibroblast phenotype of human adipose tissue progenitor cells by macrophages. *PLoS One* 2012 ; 7 : e31274.
7. Esteve D, Boulet N, Volat F, et al. Human white and brite adipogenesis is supported by MSCA1 and is impaired by immune cells. *Stem Cells* 2015 ; 33 : 1277-91.
8. Esteve D, Boulet N, Belles C, et al. Lobular architecture of human adipose tissue defines the niche and fate of progenitor cells. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 2549.
9. Berry R, Rodeheffer MS. Characterization of the adipocyte cellular lineage in vivo. *Nat Cell Biol* 2013 ; 15 : 302-8.
10. Merrick D, Sakers A, Irgebay Z, et al. Identification of a mesenchymal progenitor cell hierarchy in adipose tissue. *Science* 2019 ; 364 : 6438.

NOUVELLE

Le traitement antioxydant protège contre l'emphysème mais favorise la survenue et la progression du cancer du poumon

Marielle Breau¹, David Bernard², Fatima Mechta-Grigoriou³, Serge Adnot¹

Antioxydants et cancer du poumon

Une supplémentation en molécules antioxydantes, telles que la N-acétylcystéine (NAC), est souvent prescrite dans les maladies respiratoires chroniques comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), du fait de leurs propriétés mucolytiques, antioxydantes, et anti-inflammatoires [1]. Le bénéfice clinique de ces traitements reste cependant à démontrer. Un bénéfice attendu des antioxydants est leur capacité à diminuer le risque de cancer, en diminuant les dommages à l'ADN et les mutations induites par les espèces réactives de l'oxygène [1]. Cependant, plusieurs

études cliniques montrent à l'inverse que les antioxydants augmentent le risque de certains cancers, dont le cancer du poumon [3,4]. Une étude récente suggère en outre que les antioxydants pourraient être nocifs dans la progression du cancer du poumon. Chez des souris porteuses d'une mutation du gène *Ras* et développant un cancer du poumon, le traitement par NAC ou la vitamine E accélère la croissance tumorale, bien qu'il réduise, comme attendu, le stress oxydant et les dommages à l'ADN. L'un des mécanismes évoqués serait une diminution de l'activité de la protéine p53 associée à la suppression du stress oxydant [5].

¹ Inserm U955, Département de physiologie-explorations fonctionnelles, and DHU A-TVB hôpital Henri Mondor, AP-HP, 94010 Créteil, France.

² Centre de recherche en cancérologie de Lyon, UMR Inserm U1052/CNRS 5286, Université de Lyon, Centre Léon Bérard, 69008 Lyon, France.

³ Stress and cancer laboratory, équipe labellisée LNCC, Institut Curie, Inserm, U830, 75005 Paris, France.

serge.adnot@inserm.fr

Une limitation de ces études tient au modèle murin de cancer pulmonaire induit par la mutation du gène *Ras*, qui permet d'étudier l'impact des antioxydants sur la progression tumorale, mais pas sur l'initiation du cancer. Ainsi, l'effet potentiel des antioxydants, en particulier NAC, sur l'induction tumorale et l'émergence du cancer pulmonaire restait inconnu. Cette question est pourtant d'un grand intérêt clinique du fait de la prescription courante de NAC chez les patients bronchitiques et fumeurs atteints ou non de BPCO, et à risque de développer un cancer du poumon.

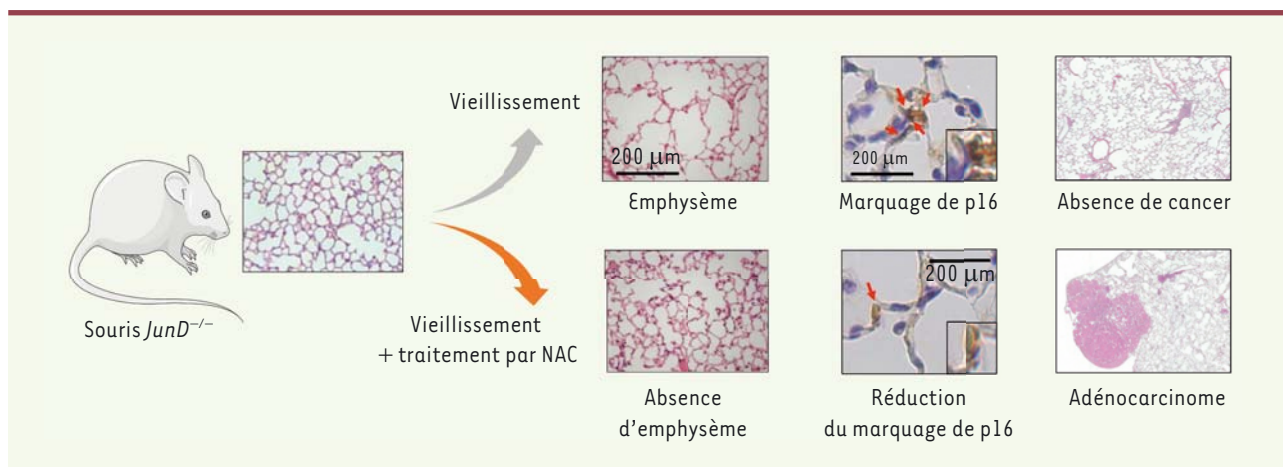


Figure 1. L'administration continue de N-acétylcystéine (NAC) à des souris *JunD*^{-/-} atténue leur emphysème pulmonaire mais augmente la fréquence du cancer du poumon.

Stress oxydant et sénescence cellulaire : application au poumon

Le stress oxydant, tel que celui provoqué par la fumée de cigarette, est un inducteur de sénescence cellulaire [6,2]. Or celle-ci est habituellement considérée comme une protection contre le cancer [7]. En effet, l'activation des protéines onco-suppressives p53, p21, ou p16 est une étape clé de l'engagement des cellules dans le processus de sénescence. Ainsi, la sénescence en réponse à un stress ponctuel, tel qu'un stress oncogénique, protège de l'initiation tumorale en stoppant la prolifération des cellules et en favorisant leur élimination par le système immunitaire. Néanmoins la sénescence chronique, telle que celle survenant au cours du vieillissement ou celle induite par la fumée de cigarette, pourrait avoir des effets pro-tumoraux, notamment *via* le phénotype sécrétoire des cellules sénescents (*senescence-associated secretory phenotype, SASP*). Surtout, on sait qu'un échappement à la sénescence, tel que celui induit par l'inactivation des protéines onco-suppressives p53, p21 ou p16, favorise l'émergence de cancers chez la souris, et est associé à la plupart des cancers chez l'homme [7]. Pour la plupart des cellules, l'inactivation de p53, en contournant le processus de sénescence, conduit à la mort cellulaire du fait du

raccourcissement excessif des télomères et de l'instabilité génomique qui en résulte [7]. Cependant, certaines de ces cellules peuvent survivre et croître de façon monoclonale en cas de réexpression de la télomérase (85 % des cas) ou de mise en place de mécanismes alternatifs (15 % des cas) protégeant les extrémités des chromosomes. Ces cellules, échappant ainsi à la sénescence et ayant franchi une étape d'instabilité génétique avec de possibles mutations de l'ADN sur des gènes clés, sont particulièrement susceptibles de se transformer en cellules tumorales. Ce mécanisme s'applique au cancer du poumon puisque, dans la grande majorité des cas, l'émergence de ce cancer est associée à une ou plusieurs mutations spécifiques du gène codant p53, avec perte de la fonction de cette protéine.

Stress oxydant et facteur de transcription JunD

Le facteur de transcription JunD joue un rôle clé dans la réponse au stress oxydant en contrôlant l'expression des gènes impliqués dans la production d'enzymes antioxydantes. Des cellules privées de JunD deviennent rapidement sénescents *in vitro*, conjointement à l'activation de p53 et à la production d'espèces réactives de l'oxygène [8]. Par ailleurs, une diminution de l'expres-

sion de JunD a été observée dans les cancers du poumon, pour la plupart associés à une mutation inactivatrice de p53, suggérant un rôle de JunD dans ces cancers (base de données Onco-mine). Il a également été montré que la surexpression de JunD inhibe en partie la transformation cellulaire induite par Ras. Nous avons montré que les deux facteurs de transcription contrôlant l'activité antioxydante, JunD et NRF2 (*nuclear factor erythroid-2-related factor 2*), avaient des niveaux d'expression très faibles dans les poumons des patients atteints de BPCO en comparaison avec les poumons de sujets témoins. Ces observations nous ont donc incités à étudier des souris déficientes pour le gène *JunD* ainsi que des souris témoins âgées afin d'évaluer le lien de causalité entre stress oxydant, sénescence cellulaire, et altérations pulmonaires [9].

Le traitement continu de souris *JunD*^{-/-} et de souris témoins, jeunes et âgées, par NAC protège de la sénescence et de l'emphysème pulmonaire, mais induit l'émergence d'un cancer pulmonaire

Pour évaluer plus spécifiquement le rôle du stress oxydant, les souris *JunD*^{-/-} ont été comparées à des souris témoins *JunD*^{+/+} et traitées de façon continue par NAC depuis la naissance, puis étu-

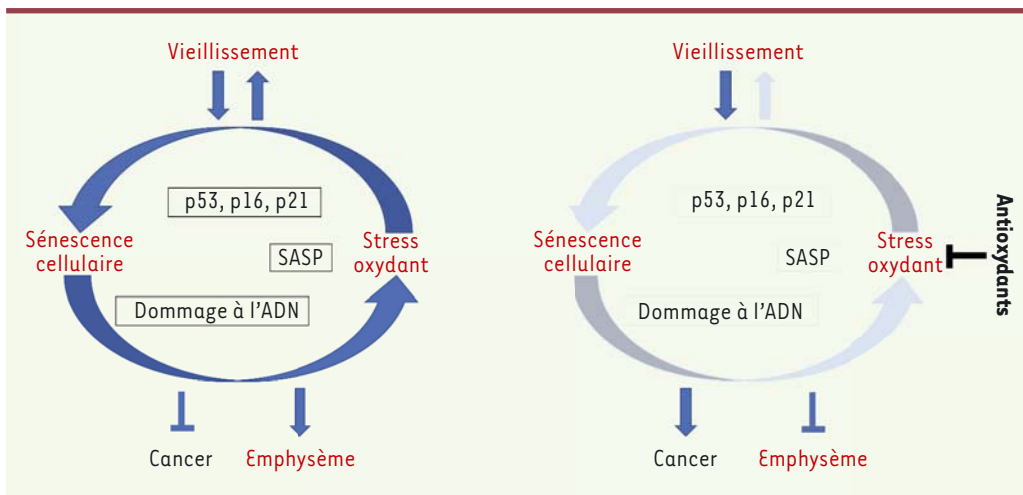


Figure 2. Mécanisme proposé pour expliquer l'effet néfaste d'un traitement par antioxydants sur le risque de survenue d'un cancer du poumon.

diées à l'âge de 4 mois et entre 12 et 24 mois [9]. Notre hypothèse était que les souris *JunD*^{-/-}, exposées naturellement au stress oxydant, seraient plus susceptibles de développer, au cours du vieillissement, des altérations pulmonaires telles que celles observées dans la bronchite chronique et la BPCO. Les résultats ont validé cette hypothèse en montrant la présence, chez les souris *JunD*^{-/-}, d'un emphysème pulmonaire associé à de nombreuses cellules épithéliales alvéolaires et vasculaires sénescents. Comme attendu, le traitement chronique par NAC réduit le nombre de cellules sénescents ainsi que la sévérité de l'emphysème (Figure 1). Cependant, la moitié des souris *JunD*^{-/-} traitées par NAC présentent un adénocarcinome pulmonaire après l'âge de 12 mois, tandis qu'aucune des 14 souris *JunD*^{-/-} traitées par le solvant n'est atteinte de cancer, même à l'âge de 24 mois. Par ailleurs, 13 % des souris témoins (*JunD*^{+/+}) traitées par NAC présentent également un adénocarcinome pulmonaire à l'âge de 18 mois [9] (Figure 1).

Un traitement de long cours par NAC chez des souris mutantes privées du facteur de transcription JunD a donc un effet protecteur sur la constitution de l'emphysème pulmonaire, mais il favorise l'émergence d'un cancer du poumon chez ces souris, ainsi que chez des souris témoins qui synthétisent normalement JunD. Nos résultats indiquant que

NAC contribue à l'induction du cancer du poumon constituent donc un solide argument en faveur d'un rôle carcinogène des antioxydants en situation de stress oxydant induit par le vieillissement et majoré par l'inactivation du gène *JunD*.

Mécanismes envisagés, l'échappement à la sénescence induite par les antioxydants

Notre hypothèse est que le vieillissement, combiné à l'absence de JunD, conduit à une accentuation des phénomènes de sénescence cellulaire, aboutissant à un état d'équilibre entre, d'une part, ce qui protège du cancer (activation de p53, p16, arrêt du cycle cellulaire, etc.) et, d'autre part, ce qui favorise le cancer (éléments du SASP, inflammation, instabilité du génome). Un traitement par NAC pourrait rompre cet équilibre en réduisant l'expression de p53 et en favorisant l'échappement à la sénescence cellulaire (Figure 2).

Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé des fibroblastes embryonnaires de souris, dans lesquels nous avons inhibé la synthèse de JunD au moyen de petits ARN inhibiteurs spécifiques (siRNA). En effet, des résultats préliminaires obtenus en cultivant des cellules vasculaires pulmonaires de souris *JunD*^{-/-} ont montré que celles-ci deviennent rapidement sénescents *in vitro*, même lorsqu'elles sont traitées par NAC, ce

qui empêchait de les utiliser pour cette étude [1]. Nous avons montré que la déplétion de JunD dans les fibroblastes embryonnaires de souris induit un arrêt de croissance et l'entrée en sénescence de ces cellules, et que cet effet est largement inhibé par NAC. Le traitement par NAC (ou d'autres antioxydants tels que la vitamine E) protège donc contre la sénescence cellulaire induite par la suppression de JunD et augmente la prolifération des cellules. Néanmoins, ce modèle expérimental ne nous a pas permis de mettre en évidence une transformation des cellules, ce qui indique que d'autres altérations nécessaires à la transformation sont survenues chez les souris *JunD*^{-/-} âgées traitées par NAC qui développent un cancer du poumon.

En résumé, nous montrons qu'un traitement antioxydant par NAC favorise non seulement la progression, mais également la formation du cancer du poumon, et que cet effet potentiel chez des souris âgées est amplifié en cas de blocage de la synthèse de JunD, un facteur de transcription régulant la synthèse de protéines à activité antioxydante, dont la production est fortement diminuée dans les poumons d'individus atteints d'une bronchopathie chronique [9]. Une question essentielle concerne l'implication possible de ces observations dans le cas d'un stress oxydant chronique, tel que celui induit par la fumée de cigarette. Cette question est d'un grand



intérêt clinique compte tenu de l'utilité discutée d'un traitement par NAC chez des sujets fumeurs, bronchitiques chroniques, ou porteurs d'une BPCO, à risque de développer un cancer pulmonaire. En effet, nous avons montré le rôle majeur joué par la sénescence cellulaire dans la pathogenèse de maladies pulmonaires telles que la BPCO [10]. Les poumons de ces patients sont le siège d'une accumulation de cellules sénescents, génératrice d'emphysème, de fibrose, et d'inflammation pulmonaire. Bloquer la sénescence cellulaire représente donc une réelle option thérapeutique, qui fait actuellement l'objet d'une intense activité de recherche. L'utilisation des antioxydants est souvent citée comme l'une des approches thérapeutiques possibles. Nos résultats, à l'inverse,

suggèrent que le traitement par les antioxydants peut être nocif, et serait donc à proscrire, dans ces maladies. ♦

Antioxydant treatment promotes lung cancer while protecting against lung emphysema

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC. *Exp Rev Respir Med* 2016 ; 10 : 89-97.
2. Sablina AA, Budanov AV, Ilyinskaya GV, et al. The antioxidant function of the p53 tumor suppressor. *Nat Med* 2005 ; 11 : 1306-13.
3. The effect of vitamin E and β -carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The α -tocopherol, β -carotene cancer prevention study group. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1029-35.

4. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 ; 297 : 842-57.
5. Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, et al. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Sci Transl Med* 2014 ; 6 : 221ra15.
6. Tsuji T, Aoshiba K and Nagai A. Cigarette smoke induces senescence in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004 ; 31 : 643-9.
7. Mathon NF, Lloyd AC. Cell senescence and cancer. *Nat Rev Cancer* 2001 ; 1 : 203-13.
8. Weitzman JB, Fiette L, Matsuo K, Yaniv M. JunD protects cells from p53-dependent senescence and apoptosis. *Mol Cell* 2000 ; 6 : 1109-19.
9. Breau M, Houssaini M, Lipskaia L, et al. The antioxidant N-acetylcysteine protects from lung emphysema but induces lung adenocarcinoma in mice. *JCI Insight* 2019 ; 4. doi: 10.1172.
10. Adnot S, Amsellem V, Boyer L, et al. Telomere dysfunction and cell senescence in chronic lung diseases: therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2015 ; 153 : 125-34.

NOUVELLE

Coordination de la décapsidation et de l'import nucléaire de VIH-1 par la transportine-1

Juliette Fernandez, Nathalie J. Arhel

Institut de recherche en infectiologie de Montpellier (IRIM),
Université de Montpellier, CNRS, 1919 route de Mende,
34293 Montpellier, France.
nathalie.arhel@irim.cnrs.fr

► Chez les eucaryotes, le noyau est entouré d'une enveloppe nucléaire constituée d'une double couche lipidique qui le sépare du cytoplasme. Les échanges entre le compartiment nucléaire et le cytoplasme se font par l'intermédiaire des pores nucléaires (*nuclear pore complexes*, ou NPC), des structures macromoléculaires complexes enchâssées dans l'enveloppe nucléaire et qui contrôlent le transport nucléo-cytoplasmique [1]. Si la diffusion passive de petites molécules (< 40 kDa) à travers les NPC est possible sans reconnaissance spécifique, le passage de molécules plus grandes requiert la participation de facteurs de transport nucléaire (*nuclear*

transport factors, ou NTF) qui font partie de la famille des caryophérines [2]. Parmi celles-ci, on distingue les importines, qui assurent un transport vers le noyau, et les exportines qui permettent la sortie vers le cytoplasme. Leur fonction de transporteur est assurée par leur capacité unique à interagir avec des substrats comportant des signaux d'adressage spécifiques (signal de localisation nucléaire, NLS, ou signal d'export nucléaire, NES), et avec les composants protéiques du NPC appelés nucléoporines. C'est en couplant le transport à une réaction énergétique assurée par un gradient de concentration de la protéine RanGTP entre le cytoplasme et le noyau,

que les NTF parviennent à imposer des localisations différentielles à leur substrat. Le transport nucléo-cytoplasmique est essentiel à l'homéostasie de la cellule, et sa dérégulation est impliquée dans différents cancers, dans des maladies auto-immunes, et dans le vieillissement [3].

Parmi la multitude de virus qui menacent l'intégrité des cellules eucaryotes, certains doivent accéder au compartiment nucléaire pour se répliquer. Par exemple, les herpèsvirus, le virus de la grippe, les adénovirus, et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) détournent à leur profit la machinerie cellulaire des NPC pour atteindre le noyau [4, 5]. Les