



de peptides antigéniques diminue en étroite corrélation avec la diminution des ARN nucléaires. Inversement, si l'on diminue l'export nucléaire (par la leptomycine B) dans les cellules qui produisent les PTP, le taux d'ARN dans le noyau augmente, comme attendu, et la production de peptides antigéniques augmente parallèlement [5] (Figure 1). Ces expériences démontrent pour la première fois un rôle de la traduction nucléaire et percent le mystère de la source des peptides antigéniques présentés par le CMH-I. ♦

### Synthesis of MHC class I antigenic peptides in the nucleus: a role for the nuclear translation at last?

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

- Jensen PE. Recent advances in antigen processing and presentation. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 1041-8.
- Yewdell JW, Anton LC, Bennink JR. Defective ribosomal products (DRiPs): a major source of antigenic peptides for MHC class I molecules? *J Immunol* 1996 ; 157 : 1823-6.
- Muller-McNicoll M, Neugebauer KM. How cells get the message: dynamic assembly and function of mRNA-protein complexes. *Nat Rev Genet* 2013 ; 14 : 275-87.
- Apcher S, Daskalogianni C, Lejeune F, et al. Major source of antigenic peptides for the MHC class I pathway is produced during the pioneer round of mRNA translation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 11572-7.
- Apcher S, Millot G, Daskalogianni C, et al. Translation of pre-spliced RNAs in the nuclear compartment generates peptides for the MHC class I pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 17951-6.
- de Turrís V, Nicholson P, Orozco RZ, et al. Cotranscriptional effect of a premature termination codon revealed by live-cell imaging. *RNA* 2011 ; 17 : 2094-107.
- Iborra FJ, Jackson DA, Cook PR. Coupled transcription and translation within nuclei of mammalian cells. *Science* 2001 ; 293 : 1139-42.
- David A, Dolan BP, Hickman HD, et al. Nuclear translation visualized by ribosome-bound nascent chain puromycylation. *J Cell Biol* 2012 ; 197 : 45-57.
- Guilloux Y, Lucas S, Brichard VG, et al. A peptide recognized by human cytolytic T lymphocytes on HLA-A2 melanomas is encoded by an intron sequence of the N-acetylglucosaminyltransferase V gene. *J Exp Med* 1996 ; 183 : 1173-83.
- Coulie PG, Lehmann F, Lethé B, et al. A mutated intron sequence codes for an antigenic peptide recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 7976-80.

## NOUVELLE

### IAP et Rho : enfin connectées

Laurence Dubrez, Arthur Marivin, Jean Berthelet

#### Les inhibitors of apoptosis (IAP)

Les IAP (*inhibitors of apoptosis*), en particulier cIAP1, ciAP2 et XIAP, contrôlent le destin de vie ou de mort des cellules en réponse à différents stress environnementaux ou cellulaires [1]. Ces protéines ont une activité E3-ubiquitine ligase. Elles catalysent la conjugaison d'une molécule ubiquitine ou d'une chaîne de ces molécules sur une protéine cible, modifiant ainsi la durée de vie, l'activité ou le réseau d'interaction de leurs protéines partenaires. Leurs partenaires les mieux caractérisés sont les caspases effectrices de l'apoptose, des composantes des voies d'activation du facteur de transcription NF-κB (*nuclear factor-κB*), des intermédiaires de la signalisation des récepteurs du TNF (*tumor necrosis factor*) ou du TGF-β (*transforming growth factor-β*), des régulateurs transcriptionnels, etc. [2]. Les IAP ont été impliquées dans la régulation de la mort cellulaire, de la prolifération, de la différenciation et de

la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Leur expression est fréquemment altérée dans les tumeurs, et une surexpression a souvent été associée à un mauvais pronostic ou à une mauvaise réponse des cellules tumorales à un traitement chimio ou radio-thérapeutique. Six molécules inhibitrices des IAP (*IAP antagonists* ou *Smac mimetics*) sont aujourd'hui en cours d'évaluation clinique dans des essais de phase I et/ou II dans le traitement antitumoral [3]. Inversement, les IAP peuvent aussi avoir des propriétés antitumorales, particulièrement dans le lignage lymphocytaire [3].

Un criblage génétique réalisé chez la drosophile par l'équipe de Montell en 2004 a révélé un rôle des IAP dans la régulation de la migration cellulaire. En effet, une surexpression de *drosophila* IAP1 (DIAP1) est capable de compenser le défaut de migration de cellules embryonnaires causé par l'inactivation de Rac, une petite GTPase de la famille

Inserm UMR866, Faculté de médecine, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21079 Dijon, France ; Université de Bourgogne, 21079 Dijon, France.

[ldubrez@u-bourgogne.fr](mailto:ldubrez@u-bourgogne.fr)

Rho [4]. Les mécanismes moléculaires n'ont pas été clairement établis, cependant, les auteurs ont mis en évidence une interaction de DIAP1 avec Rac.

#### La famille des protéines Rho

La famille Rho comprend 22 membres dont les chefs de files sont RhoA, Rac1 et cdc42. Ce sont des régulateurs importants des modifications du cytosquelette d'actine [5]. Ces molécules contrôlent ainsi tous les changements morphologiques de la cellule, son adhésion, sa migration, sa polarisation, ainsi que les transports vésiculaires intracellulaires. Ce sont des GTPases, majoritairement présentes dans le cytosol, dans une conformation inactive liée au nucléotide guanylique GDP (*guanosine-5'-triphosphate*). En réponse à différents stimulus, elles adoptent une conformation active liée au GTP (*guanosine-5'-triphosphate*), qui leur permet d'activer leurs effecteurs (Figure 1). Les membres de la famille Rho ont des fonctions

distinctes. Par exemple, l'activation de RhoA conduit à la formation de fibres de stress, alors que celle de Rac1 et cdc42 permet la formation de lamellipodes et de filopodes [6]. Les protéines Rho sont soumises à des mécanismes croisés de régulation, l'activation d'une protéine Rho étant associée à l'inhibition des autres membres de la famille impliqués dans des processus cellulaires antagonistes [7]. Les IAP pourraient participer à ces processus de régulation.

### Les IAP : des régulateurs de l'action des RhoGTPases

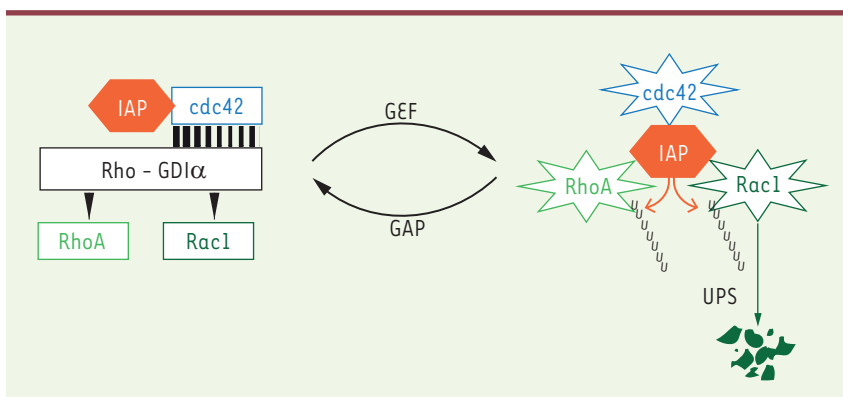
La régulation des RhoGTPases par les IAP a récemment été confirmée dans les cellules de mammifères. L'équipe dirigée par le Dr Rajalingam a montré une interaction de cIAP1 et de XIAP avec les membres de la sous-famille Rac (Rac1, Rac2 et Rac3) [8]. Ces IAP s'avèrent

être des régulateurs importants de la stabilité de Rac1. Elles catalysent le transfert de chaînes d'ubiquitine sur la forme active de Rac1, conduisant à sa dégradation par le complexe du protéasome, en réponse à un traitement des cellules par la toxine bactérienne CNF1 (facteur cytotoxique nécrosant 1), ou lors d'une déplétion de RhoGDI $\alpha$ , un chaperon moléculaire capable de lier et de stabiliser les protéines Rho. Dans un travail publié récemment, nous avons confirmé l'interaction directe de cIAP1 avec Rac1, mais aussi avec RhoA et cdc42 [9]. Comme cIAP1 chez la drosophile, cIAP1 et XIAP lient les deux formes, actives et inactives, des RhoGTPases. Alors que cIAP1 est capable d'induire l'ubiquitination et la dégradation de Rac1 [8], il stabilise cdc42 en renforçant son association avec son chaperon moléculaire RhoGDI $\alpha$

(Figure 1) [9]. De plus, nos résultats montrent que cIAP1 est nécessaire à l'activation de cdc42 en réponse à une stimulation des cellules par le TNF $\alpha$ , l'EGF (*epithelial growth factor*), ou par l'expression de l'oncogène HRas-V12. Les résultats de ces différentes études positionnent les IAP comme des régulateurs de l'homéostasie des RhoGTPases (Figure 1). Les IAP pourraient être un des chaînons manquants permettant d'expliquer la régulation croisée des différents membres de la famille Rho et leur activation séquentielle lors d'un processus migratoire.

### Quelles sont les conséquences physiologiques de ces interactions ?

Bien que cIAP1, cIAP2 et XIAP soient toutes trois capables de contrôler l'activité ou la stabilité des protéines Rho, leurs fonctions ne semblent pas équivalentes. Une analyse microscopique de fibroblastes embryonnaires de souris déficients pour l'une ou l'autre des IAP montre des différences significatives de distribution du réseau d'actine et de morphologie, suggérant que chacune des IAP peut avoir un rôle spécifique dans la régulation du cytosquelette. Le contenu en protéines Rac1 [8] et cdc42 [9] de fibroblastes embryonnaires de souris *cIAP1*<sup>-/-</sup> est modifié avec une forte proportion de formes actives. Comparées à des fibroblastes de souris sauvages, ces cellules ont une morphologie très allongée avec de fines protrusions membranaires dynamiques, comparables à des filopodes. Elles adhèrent fortement à une sous-couche de cellules endothéliales, et comblent très rapidement une brèche dans un tapis cellulaire [8]. Cependant, elles ne sont plus capables d'activer cdc42 et de former de nouveaux filopodes en réponse à une stimulation par le TNF $\alpha$  ou l'EGF [9], suggérant une régulation très perturbée des RhoGTPases. Afin d'analyser l'importance de cIAP1 dans l'invasion tumorale, nous avons transformé ces fibroblastes par l'oncogène HRas-V12. La délétion de cIAP1 inhibe



**Figure 1. L'activation des RhoGTPases est contrôlée par des facteurs d'échanges (GEF : guanine nucleotide exchange factor) qui catalysent la transition GDP-GTP.** Sous leur forme active, les RhoGTPases sont associées aux compartiments membranaires, où elles fixent et activent des protéines effectrices. Une fois activées, les protéines Rho sont soit dégradées par le complexe du protéasome après adressage par un signal ubiquitine, soit recyclées en formes inactives grâce à l'action de protéines GAP (*GTPase accelerating proteins*) qui catalysent l'hydrolyse du GTP. Les GEF et les GAP, exprimées en grand nombre dans les cellules, sont plus ou moins spécifiques pour l'une ou l'autre des protéines Rho, et assurent la sélectivité de la voie intracellulaire activée et de la réponse cellulaire. Seule une infime fraction des RhoGTPases sont activées dans la cellule à un moment donné. Elles sont maintenues sous forme inactive dans le cytosol, par leur association avec les protéines RhoGDI. Les RhoGDI, au nombre de trois, sont récemment apparues comme un pivot dans la régulation de l'activation et de la stabilité des RhoGTPases. En effet, les RhoGDI lient et stabilisent aussi bien RhoA, Rac1 et cdc42, chacune des protéines Rho étant en compétition pour sa liaison à son chaperon moléculaire. Les IAP, qui comprennent cIAP1 et XIAP, sont des régulateurs de l'homéostasie des RhoGTPases. Elles stabilisent cdc42 en favorisant son interaction avec RhoGDI $\alpha$ , alors qu'au contraire, elles catalysent l'ubiquitination et la dégradation de Rac1 par le complexe du protéasome.



la capacité de l'oncogène à activer cdc42, à accélérer la croissance des cellules dans un milieu semi-solide, à favoriser l'adhésion des cellules sur un tapis de cellules endothéliales et leur intercalation entre les cellules endothéliales [9]. *In vivo*, la délétion de cIAP1 diminue la croissance des tumeurs xéno greffées chez la souris *nude* et retarde fortement le développement de nodules cancéreux pulmonaires après injection de cellules tumorales dans la veine caudale [9].

Un traitement de cellules tumorales par un antagoniste des IAP conduit aussi à des changements morphologiques importants avec un allongement des cellules et l'apparition de protubérances à leur surface [8, 10], reflet d'une atteinte des mécanismes de régulation du cytosquelette. Ceci pourrait avoir des conséquences importantes sur le pouvoir métastatique, en altérant la migration des cellules, leur adhésion à la matrice

extracellulaire ou sur un endothélium, et leur migration à travers la barrière endothéliale, permettant l'invasion des organes adjacents. Il serait donc prudent de prendre ces résultats en considération dans les essais cliniques utilisant des antagonistes des IAP dans le traitement antitumoral. ♦

### IAP and Rho finally connected

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### REMERCIEMENT

*A.M. remercie la Société française d'hématologie et J.B. la Fondation pour la recherche médicale pour leur aide doctorale de 4<sup>e</sup> année. Nous sommes particulièrement reconnaissants au conseil régional de Bourgogne, à l'Association pour la recherche contre le cancer et au comité de la Côte d'Or de la Ligue contre le cancer pour leur soutien.*

## RÉFÉRENCES

1. Gyrd-Hansen M, Meier P. IAPs: from caspase inhibitors to modulators of NF- $\kappa$ B, inflammation and cancer. *Nat Rev Cancer* 2010 ; 10 : 561-74.
2. Cartier J, Marivin A, Berthelet J, Dubrez L. Les IAP au cœur de la signalisation NF- $\kappa$ B. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 69-75.
3. Fulda S, Vucic D. Targeting IAP proteins for therapeutic intervention in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2012 ; 11 : 109-24.
4. Geisbrecht ER, Montell DJ. A role for *Drosophila* IAP1-mediated caspase inhibition in Rac-dependent cell migration. *Cell* 2004 ; 118 : 111-25.
5. Primeau M, Lamarche-Vane N. Coup d'œil sur les petites GTPases Rho. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 157-62.
6. Gadea G. Migration des cellules tumorales : GEF et GAP montrent le chemin. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 343-5.
7. Boulter E, Estrach S, Garcia-Mata R, Feral CC. Off the beaten paths: alternative and crosstalk regulation of Rho GTPases. *FASEB J* 2012 ; 26 : 469-79.
8. Oberoi TK, Dogan T, Hocking JC, et al. IAPs regulate the plasticity of cell migration by directly targeting Rac1 for degradation. *EMBO J* 2011 ; 31 : 14-28.
9. Marivin A, Berthelet J, Cartier J, et al. cIAP1 regulates TNF-mediated cdc42 activation and filopodia formation. *Oncogene* 2013 ; 25 novembre (online).
10. Tchoghandjian A, Jennewein C, Eckhardt I, et al. Identification of non-canonical NF- $\kappa$ B signaling as a critical mediator of Smac mimetic-stimulated migration and invasion of glioblastoma cells. *Cell Death Disease* 2013 ; 4 : e564.

## NOUVELLE

### La protéine MX2 humaine est l'un des acteurs de la réponse interféron contre le VIH-1

Caroline Goujon

Infectious Diseases Department, King's College London, School of Medicine, 2<sup>nd</sup> floor Borough Wing, Guy's Hospital, SE1 3LH Londres, Royaume-Uni.  
[caroline.goujon@kcl.ac.uk](mailto:caroline.goujon@kcl.ac.uk)

> Le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) est, comme tout virus, un parasite intracellulaire. Après avoir pénétré dans la cellule cible, le VIH-1 convertit son ARN génomique en ADN double brin au cours du processus de transcription inverse. Puis, l'ADN viral est importé dans le noyau de la cellule hôte où il est intégré au génome cellulaire. Les gènes viraux sont alors exprimés, et de nouvelles particules virales s'assemblent puis sortent de la cellule afin de se propager et d'infecter d'autres cellules cibles. Au cours des douze dernières années,

un nombre limité de gènes capables de réduire ou de bloquer la réplication du VIH-1 à différentes étapes de son cycle ont été identifiés [1-3]. Cependant, le virus a souvent appris à éviter les produits de ces gènes, nommés facteurs de restriction, soit en utilisant des protéines virales antagonistes, soit en mutant l'élément viral ciblé [3].

#### Le VIH-1 et le système interféron

Le système interféron assure la première ligne de défense de l'organisme face aux infections par des microorganismes

pathogènes. Lors d'une infection virale, les cellules infectées induisent la sécrétion de l'interféron (IFN) antiviral, ou IFN de type I ( $\alpha/\beta$ ) et de type III ( $\lambda$ ). Ces cytokines induisent ensuite l'expression, par la cellule infectée et les cellules environnantes, de plusieurs centaines de gènes, nommés gènes stimulés par l'interféron (ou *interferon-stimulated genes*, ISG). Les ISG codent, entre autres, des protéines capables d'inhiber la réplication virale.

On sait depuis le milieu des années 1980 que le VIH-1, comme beaucoup de virus,