

Protéines JAK et STAT dans la transmission du signal cellulaire

Marie-Luce Vignais

Les protéines STAT (*signal transducers and activators of transcription*) sont à la fois des transmetteurs du signal et des activateurs transcriptionnels. A l'arrivée du signal d'une cytokine à la membrane plasmique, les protéines STAT au repos dans le cytoplasme sont phosphorylées par les tyrosine-kinases JAK (Janus kinases). Elles se rassemblent alors en dimères et migrent dans le noyau où elles stimulent la transcription de gènes cibles spécifiques. Leur phosphorylation sur des résidus sérine/thréonine serait un facteur supplémentaire d'optimisation de leur fonction activatrice de la transcription. La spécificité de leur action se dessine progressivement, depuis la liaison spécifique d'un ligand à son récepteur jusqu'à l'interaction avec d'autres facteurs nucléaires pour activer la transcription. Les domaines d'utilisation des voies JAK/STAT sont multiples, de la prolifération cellulaire au contrôle de la fonction immune, et leur compréhension permet d'espérer des approches thérapeutiques nouvelles, en particulier dans certaines leucémies et des déficits immunitaires héréditaires.

Au cours de ces dernières années, de nouvelles voies de transmission du signal ont été identifiées en réponse à de nombreux facteurs de croissance et cytokines (*figure 1*). Ces voies impliquent les protéines JAK (Janus kinases) et les transducteurs de signaux et activateurs de transcription appelés STAT (*signal transducers and activators of transcription*). L'intérêt accordé aux protéines JAK et STAT est reflété par de nombreuses publications et plusieurs revues [1-5]. Cet article est une mise au point des recherches récentes sur le sujet (*Tableau I*).

Le principe de la transmission du signal JAK/STAT repose sur l'activation, au niveau de la membrane cellulaire, de protéines STAT présentes sous leur forme inactive dans le cytoplasme. Cette activation, qui dépend de la fixation de ligands extracellulaires sur des récepteurs membranaires, permet aux protéines STAT de migrer dans le noyau où elles jouent le rôle de protéines activatrices de la transcription. Cette double aptitude des protéines STAT à répondre à un signal extracellulaire et à stimuler la transcription est à l'origine de leur nom : *signal transducers and activators of transcription*. Le

ADRESSE

M.L. Vignais : *chargée de recherche au Cnrs*. Institut de génétique moléculaire de Montpellier, Cnrs, 1919, route de Mende, 34293 Montpellier Cedex 5, France.

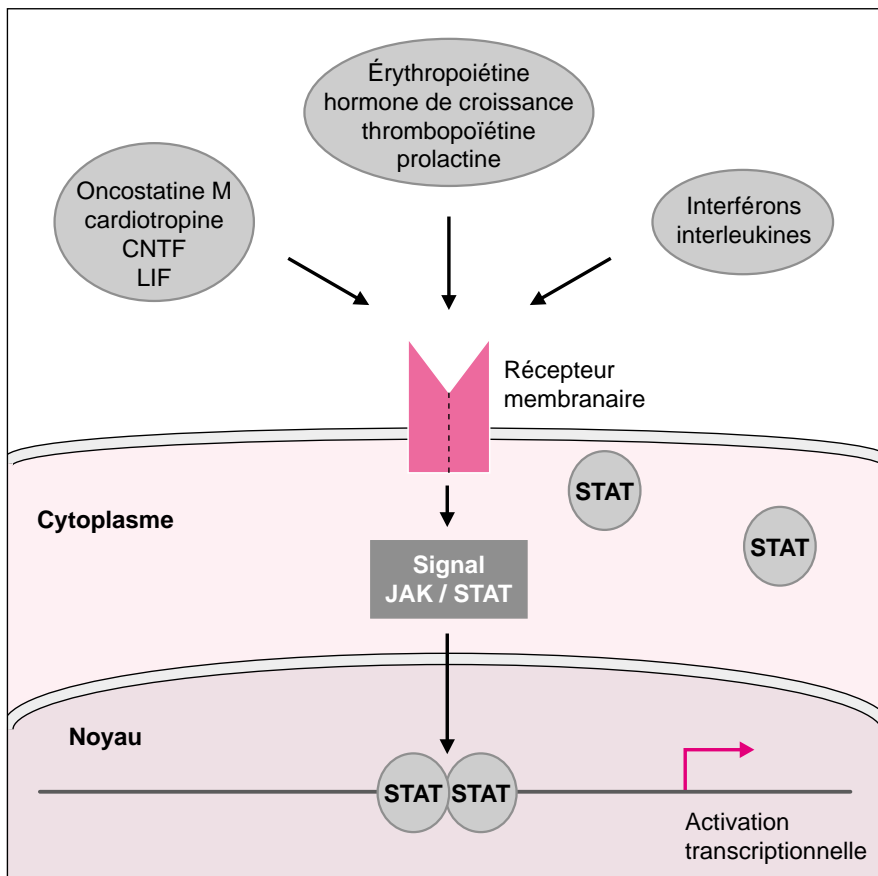


Figure 1. **Voies de transmission du signal JAK/STAT en réponse aux cytokines.** Les voies de transmission du signal JAK/STAT permettent l'activation des protéines STAT en réponse à plus d'une vingtaine de cytokines et facteurs de croissance. L'activation des STAT a lieu au niveau de récepteurs membranaires. Les protéines STAT activées sont ensuite transférées dans le noyau où elles permettent l'activation transcriptionnelle de gènes cibles.

mécanisme d'activation des STAT dans le cytoplasme, par phosphorylation de résidus tyrosine, contribue à l'originalité de cette voie de transmission du signal si on la compare, par exemple, à l'activation de facteurs déjà localisés dans le noyau, par des kinases nucléaires telles que les MAP kinases, ou encore à des activations par désengagement de facteurs inhibiteurs. L'intérêt suscité par les voies de transmission du signal JAK/STAT s'explique également par la pléiotropie de leurs effets biologiques, qui touchent aussi bien la prolifération cellulaire que la différenciation ou encore des fonctions biologiques telles que la réponse immunitaire. Tout récemment, des maladies telles que des leucémies ou des immunodéficiences ont été rapportées à l'activation constitutive ou bien au contraire à une défaillance des voies de trans-

mission du signal JAK/STAT, ce qui ouvre la voie pour de nouvelles recherches à visée thérapeutique.

Les voies de transmission du signal JAK/STAT. Mécanisme d'activation des STAT par phosphorylation de résidus tyrosine

On dénombre actuellement sept protéines STAT chez les mammifères, sans compter les isoformes résultant, par exemple, d'un épissage alternatif. Les protéines STAT sont caractérisées par des motifs communs auxquels sont associés des rôles fonctionnels (figure 2A). Ce sont les seuls facteurs de transcription connus à ce jour qui possèdent des domaines SH2. Les protéines STAT non activées existent sous forme de monomères dans la cellule. Leur activation par phosphorylation de résidus tyrosine conduit à leur

dimérisation, sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères. Les domaines SH2 jouent un rôle essentiel dans l'activation des protéines STAT. Ils permettent, tout d'abord, leur recrutement au niveau de résidus tyrosine phosphorylés appartenant à des récepteurs activés. De plus, l'interaction en *trans* entre le domaine SH2 d'un premier monomère STAT et la tyrosine phosphorylée d'un autre monomère STAT permet la formation des dimères STAT:STAT. Ces dimères migrent dans le noyau où ils se fixent sur des séquences *cis* régulatrices de promoteurs de gènes dont ils contribuent à stimuler la transcription. Les motifs protéiques des STAT qui permettent leur activation par dimérisation, leur fixation spécifique aux promoteurs de gènes et l'activation transcriptionnelle de ces gènes sont compris dans une structure compacte de la protéine (acides aminés 132-712) résistante à la protéolyse.

La famille des protéines JAK (Janus kinases) compte trois kinases ubiquitaires chez les mammifères, JAK1, JAK2 et Tyk2, ainsi que JAK3 dont l'expression est restreinte aux tissus lymphoïdes et myéloïdes. Elles ont de nombreux domaines communs (figure 2B), en particulier, le domaine carboxy-terminal qui porte l'activité protéine-tyrosine kinase. La découverte d'une fonction pour les JAK et l'identification des protéines STAT comme des substrats naturels des JAK ont été le résultat de recherches portant sur un crible génétique qui visait à élucider les voies de transmission du signal des interférons α/β et γ [6]. L'activation des protéines STAT par les récepteurs d'interférons, avec la mise en œuvre de l'activité tyrosine-kinase des JAK, constitue le principe de base pour le fonctionnement des voies de transmission du signal JAK/STAT (figure 3). Il repose sur l'association des kinases JAK et des protéines STAT aux récepteurs membranaires activés. L'oligomérisation du récepteur, qui suit la fixation de son ligand, permet l'activation des JAK, le recrutement des STAT au niveau du récepteur activé et la phosphorylation du résidu tyrosine des STAT par les kinases JAK. Cette phosphorylation permet la dimérisation des STAT et leur migration dans le noyau où elles se fixent aux séquences promotrices des gènes.

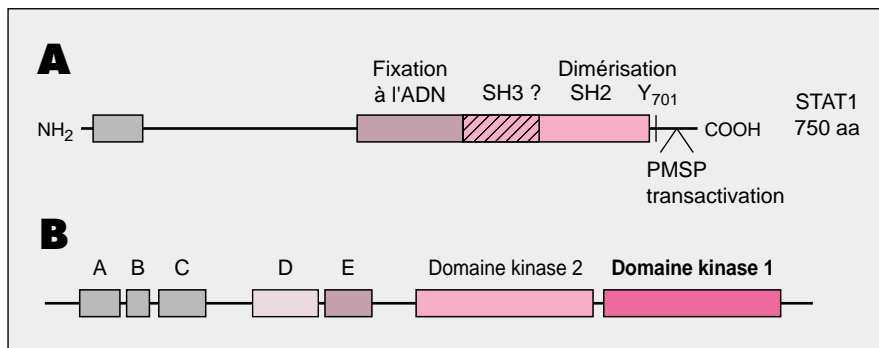


Figure 2. **Structure des protéines JAK (Janus kinases) et STAT (signal transducers and activators of transcription).** **A. Structure des protéines STAT.** Les protéines STAT comportent plusieurs motifs conservés. L'identité de séquence maximale (environ 50%) porte sur le domaine SH2 (acides aminés 600 à 700), qui est suivi d'une tyrosine (Y701 pour STAT1) phosphorylée de façon spécifique lors de l'activation des STAT. En amont du domaine SH2 se trouve un domaine

SH3 potentiel. La spécificité de fixation à l'ADN est déterminée par un domaine d'une certaine d'acides aminés (acides aminés 400 à 500). Le domaine d'activation transcriptionnelle des STAT est situé à l'extrémité carboxy-terminale. Il comporte le motif PMSP (Pro-Met-Ser-Pro) où la sérine constitue une cible de phosphorylation par les MAP kinases. aa: acides aminés. **B. Structure des kinases JAK.** Les protéines JAK comportent également plusieurs motifs conservés. Les domaines A à E représentent des domaines d'analogie entre les quatre membres de la famille JAK (JAK1, JAK2, JAK3 et Tyk2). Ces domaines sont distingués car ils correspondent à des séquences protéiques différentes mais leur rôle fonctionnel n'a pas encore été établi. Les « domaines kinase » 1 et 2 sont homologues. Seul le domaine kinase carboxy-terminal (1) porte une activité protéine-tyrosinekinase. Les kinases JAK ne contiennent pas de domaines SH2 ou SH3.

Tableau I

PROTÉINES JAK ET STAT ACTIVÉES PAR LES DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS

Récepteurs de cytokines	JAK activées	STAT activées
EPO	JAK2	STAT5
G-CSF	JAK1, JAK2	STAT3
GH	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3, STAT5
PRL	JAK1, JAK2	STAT1, STAT5
LIF	JAK1, JAK2	STAT3
GM-CSF	JAK2	STAT1, STAT3
IL-2	JAK1, JAK3	STAT3, STAT5
IL-3	JAK2	STAT5, STAT6
IL-4	JAK1, JAK3	STAT6
IL-5	JAK2	STAT1, STAT3, STAT5
IL-6	Tyk2, JAK1, JAK2	STAT1, STAT3
IL-7	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5
IL-9	JAK1, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5
IL-10	Tyk2, JAK1	STAT1, STAT3
IL-12	Tyk2, JAK2	STAT4
IL-13	JAK1	STAT6
IL-15	JAK1, JAK2, JAK3	STAT3, STAT5
IFN α/β	Tyk2, JAK1	STAT1, STAT2, STAT3
IFN γ	JAK1, JAK2	STAT1
Récepteurs tyrosine-kinases		
EGF	JAK1	STAT1, STAT3, STAT5
PDGF	Tyk2, JAK1, JAK2, JAK3	STAT1, STAT3, STAT5
CSF-1	Tyk2, JAK1	STAT1, STAT3

Pour un récepteur donné, est indiqué l'ensemble des protéines JAK et STAT qui peuvent être activées par ce récepteur, étant entendu que, selon le type cellulaire étudié, on pourra observer l'activation d'une fraction de ces protéines.

pour l'activation des STAT par une cytokine tandis que d'autres se révèlent accessoires. A titre d'exemple, l'interleukine-6 conduit à l'activation des trois JAK, JAK1, JAK2 et Tyk2 ainsi que de STAT1 et STAT3. Parmi les protéines JAK activées, seule JAK1 est nécessaire à la phosphorylation des STAT et de la sous-unité gp130 du récepteur [7]. De même, bien que l'hormone de croissance conduise à la phosphorylation de JAK1 et JAK2, seule JAK2 joue apparemment un rôle dans la transmission du signal JAK/STAT [8]. Enfin, l'utilisation obligatoire des JAK pour l'activation des STAT et l'existence de voies de transmission du signal JAK/STAT est remise en question pour les récepteurs de facteurs de croissance tels que EGF (*epidermal growth factor*) ou PDGF (*platelet derived growth factor*) qui, contrairement aux récepteurs de cytokines, possèdent une activité de tyrosine-kinase intrinsèque. Il semble, en effet, que l'activation des STAT par le récepteur EGF et de STAT1 par le récepteur PDGF soit indépendante des JAK, mais dépende, en revanche, de l'activité de tyrosine-kinase du récepteur ([9, 10], et Vignais et Gilman, résultats non publiés).

Transmission du signal par phosphorylation de résidus sérine : rôle des JAK et des STAT

Le domaine de transactivation des STAT est porté par la partie carboxy-

Il s'agit là d'une voie de transmission du signal « modèle » JAK/STAT qui présente, néanmoins, des variantes selon la nature des récepteurs étu-

diés. En effet, parmi les JAK activées en réponse à une cytokine donnée, il semble exister une hiérarchie telle que certaines JAK sont essentielles

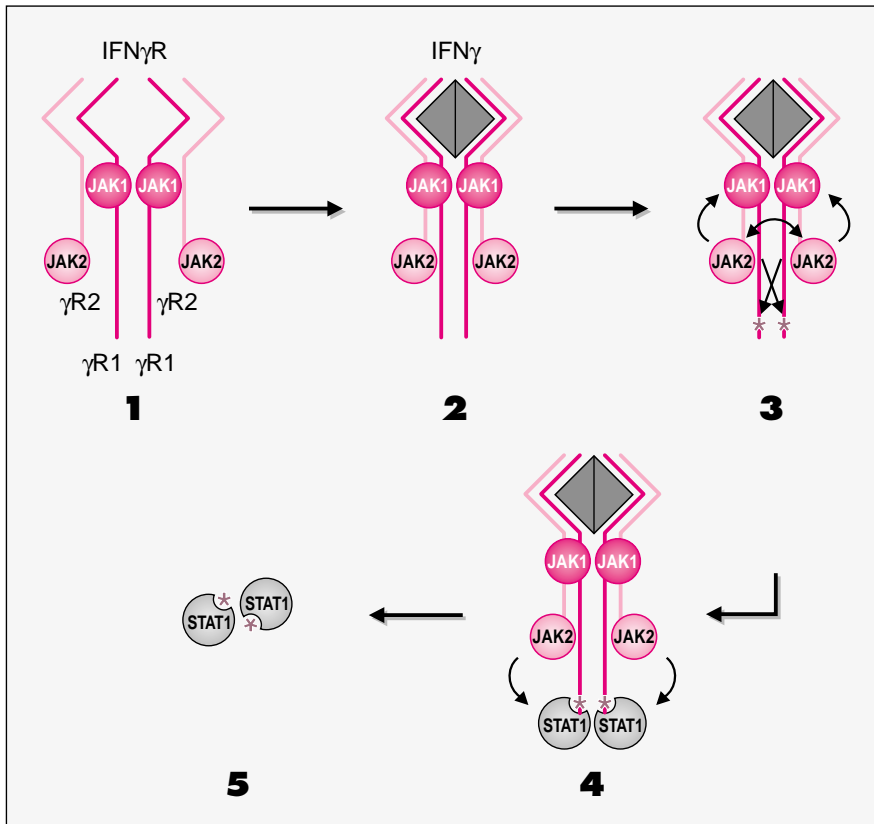


Figure 3. **L'activation de STAT1 par l'interféron γ : un modèle pour les voies de transmission du signal JAK/STAT.** Les principales étapes de l'activation de STAT1 par phosphorylation d'un résidu tyrosine à la suite de la liaison de l'interféron γ à son récepteur membranaire sont les suivantes: (1) les protéines JAK1 et JAK2 sont associées de façon constitutive, respectivement aux sous-unités $\gamma R1$ et $\gamma R2$ du récepteur de l'interféron γ ($IFN\gamma R$); (2) la fixation de l'interféron γ ($IFN\gamma$) déclenche la voie de transmission du signal par l'oligomérisation des sous-unités du récepteur; (3) les kinases JAK1 et JAK2, fixées sur des motifs riches en proline appartenant aux domaines cytoplasmiques du récepteur, s'activent mutuellement par phosphorylation de résidus tyrosine puis phosphorylent le récepteur; (4) la protéine STAT1 est recrutée par l'intermédiaire de son domaine SH2 sur un motif phosphotyrosine de $IFN\gamma R$; elle est elle-même phosphorylée spécifiquement au niveau d'un résidu tyrosine par JAK2; (5) la protéine STAT1 phosphorylée se dimérise; le dimère STAT1: STAT1 migre dans le noyau et se fixe aux séquences promotrices de gènes sous le contrôle de l'interféron γ .

terminale de ces protéines (figure 2). Ainsi, les isoformes telles que STAT1 β ou STAT3 β , que l'on trouve naturellement sous une forme tronquée de leur partie carboxy-terminale, ont perdu toute capacité d'activer la transcription. Entrant vraisemblablement en compétition avec les protéines STAT actives, elles agissent comme des protéines dominantes négatives et inhibent la transcription. L'activation transcriptionnelle par les protéines STAT est modulée de façon positive par la phosphorylation de

résidus sérine/thréonine du domaine de transactivation (*m/s n° 6, vol. 11, p. 916*). En dehors de son rôle dans l'activation transcriptionnelle, la phosphorylation de résidus sérine/thréonine pourrait également favoriser la fixation de STAT1 et de STAT3 sur des sites d'ADN de faible affinité. Une cible de la phosphorylation a été identifiée pour les protéines STAT1 et STAT3. Ce motif PMSP (Pro-Met-Ser-Pro), qui constitue un site consensus des MAP kinases, est conservé également dans

STAT4 et 5. La kinase ERK2 peut effectivement utiliser cette séquence présente sur les protéines STAT comme substrat. La phosphorylation du site PMSP contribue à l'activation transcriptionnelle, sans être toutefois essentielle, dans la mesure où la substitution ponctuelle d'une alanine à la sérine phosphorylée de STAT1 ou de STAT3 permet le maintien d'environ 30 % du taux de transcription observé en réponse aux interférons γ ou α avec la séquence sauvage [11]. D'autres sérine/thréonine-kinases, en dehors des MAP kinases, pourraient vraisemblablement être impliquées dans la phosphorylation des protéines STAT. Tel est le cas pour les deux isoformes de STAT5 en réponse à l'interleukine-2 (IL-2). Aucune des trois sérine-kinases S6 p70, ERK2 ou Raf1, activées en réponse à l'IL-2, ne semble impliquée, ce qui suggère que la phosphorylation sur résidu sérine/thréonine de STAT5 serait contrôlée par une tierce kinase, dont la cible pourrait être différente de la séquence PMSP [12]. Le rôle de la phosphorylation ser/thr dans l'optimisation de l'activité transcriptionnelle des STAT illustre la synergie entre des voies de transmission du signal distinctes, impliquant à la fois des phosphorylations de résidus tyrosine et de résidus sérine/thréonine. JAK2 pourrait jouer un rôle-clé dans l'induction de ces deux voies de transmission du signal déclenchées par des ligands tels que l'hormone de croissance ou l'érythropoïétine: l'une comporte la phosphorylation de résidus tyrosine des STAT, l'autre l'activation de sérine/thréonine-kinases telles que les MAP kinases par recrutement de la protéine Shc [3] (figure 4).

Spécificité de la transmission du signal par les voies JAK/STAT

Les voies de transmission du signal «JAK/STAT» sont activées par plus d'une vingtaine de cytokines différentes. Bien qu'elles n'utilisent qu'un nombre restreint de protéines JAK et STAT, ces cytokines permettent néanmoins l'expression de nombreux gènes bien différenciés, donnant lieu à des réponses cellulaires spécifiques. Quels mécanismes déterminent la spécificité de la transmis-

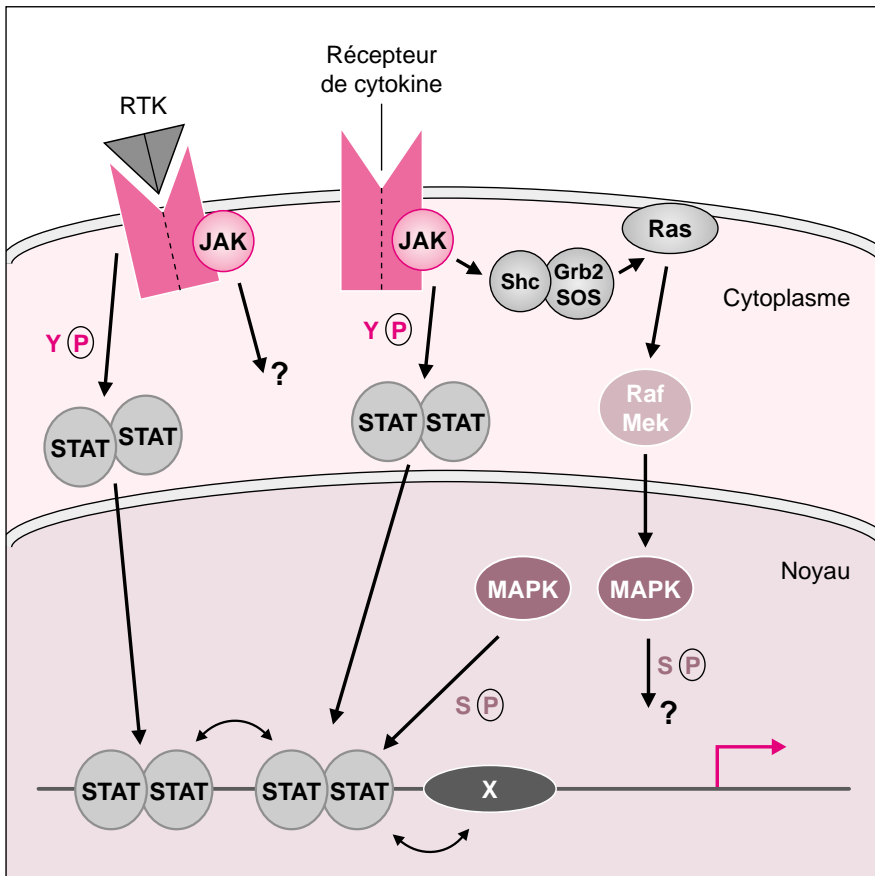


Figure 4. **Modèle de transmission du signal par les JAK et les STAT. Contribution des voies de phosphorylation de tyrosine et de sérine/thréonine.** L'activation transcriptionnelle par les STAT dépend de phosphorylations de résidus tyrosine et sérine/thréonine (Y(P) et S(P)). La phosphorylation de résidus tyrosine, essentielle pour la dimérisation et la fixation à l'ADN, peut être effectuée directement par les récepteurs à activité de tyrosine-kinase (RTK) ou par les kinases JAK. Les JAK paraissent jouer un rôle clé pour deux types de transmission du signal: la phosphorylation de résidus tyrosine des STAT (et d'autres facteurs?) et l'induction de cascades de kinases conduisant à des activités de sérine/thréonine-kinase. Les protéines STAT activées, fixées aux promoteurs de gènes, peuvent interagir avec des facteurs de transcription accessoires (X) et ainsi contrôler l'expression des gènes. La phosphorylation de résidus sérine/thréonine dans les STAT permet de moduler cette activation transcriptionnelle.

sion du signal par les voies JAK/STAT? Les protéine-kinases JAK ne présentent pas elles-mêmes de spécificité de substrat pour une STAT donnée. La sélectivité du signal s'opère progressivement lors des différentes étapes de la transmission du signal, telles que le recrutement des STAT sur les récepteurs, la reconnaissance de motifs d'ADN sur les promoteurs de gènes ou encore la synergie entre facteurs de régulation de la transcription (figure 5).

Les protéines STAT sont recrutées de façon spécifique au niveau de récep-

teurs activés en fonction de la nature des acides aminés présents, d'une part, dans leur domaine SH2 et, d'autre part, dans un motif du récepteur contenant une phosphotyrosine. Une étude récente propose le motif suivant pour la fixation de STAT3: Y(P)Xh,pXh,pQ* (h = hydrophobe, p = charge positive, Xh,p = soit hydrophobe, soit charge positive) alors que STAT1 pourrait reconnaître à la fois le motif Y(P)PXXH,

* Y: Tyr, P: Pro, Q: Gln, H: His, X: n'importe quel acide aminé.

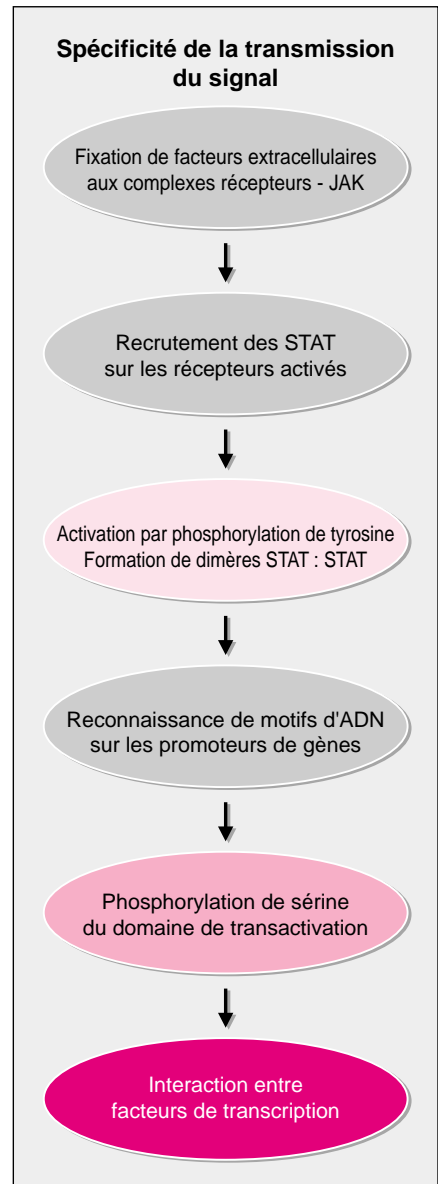


Figure 5. **Spécificité de la transmission du signal par les voies JAK/STAT.** L'expression de gènes spécifiques peut être ciblée progressivement lors des différentes étapes qui s'échelonnent entre la fixation d'un facteur extracellulaire sur son récepteur membranaire et l'activation transcriptionnelle par les protéines STAT. (L'ordre chronologique entre les étapes de reconnaissance de l'ADN par les STAT et leur phosphorylation en sérine n'a pas encore été clairement déterminé.)

trouvé sur le récepteur de l'interféron γ , et le motif consensus Y(P)XhPQ [13]. Tous les récepteurs permettant l'activation des STAT ne possèdent néanmoins pas de motif

phosphotyrosine reconnu par les STAT. Cela semble le cas pour le récepteur de l'hormone de croissance pour lequel un rôle supplémentaire des JAK dans le recrutement des STAT a été proposé.

La reconnaissance de séquences spécifiques d'ADN par les STAT constitue une seconde étape qui permet la réponse transcriptionnelle de gènes bien déterminés. Les séquences d'ADN optimales pour la fixation des protéines STAT correspondent au motif consensus TTCCNGGAA, avec la présence d'un nucléotide supplémentaire au centre du palindrome dans le cas de STAT6. Il faut noter que ces séquences optimales correspondent rarement aux sites naturels dont l'affinité est moindre mais la spécificité meilleure, permettant ainsi une discrimination entre les différentes protéines STAT.

L'interaction entre les facteurs de transcription peut également modifier la spécificité de la transmission du signal. En tout premier lieu, la fixation de protéines STAT sur des séquences en tandem permet de stabiliser de façon coopérative la fixation de ces dimères, par interaction de leur domaine amino-terminal, et d'étendre ainsi la reconnaissance à des sites de faible affinité [14]. Les protéines STAT peuvent également former des complexes avec d'autres protéines (non STAT) ce qui change leur spécificité de fixation à l'ADN. Ainsi, en réponse à l'interféron α , STAT1 et STAT2 s'associent à une protéine appelée p48, ce qui leur permet de se fixer à une séquence d'ADN distincte des motifs reconnus par les dimères STAT isolés. Des résultats récents indiquent que les STAT peuvent interagir de façon coopérative avec d'autres facteurs de régulation de la transcription. Dans le cas de STAT1 et Sp1 en réponse à l'interféron γ , ou encore de STAT1 et NF- κ B en réponse à l'action conjointe de l'interféron γ et TNF α , cette interaction n'aurait pas d'effet sur la fixation à l'ADN mais permettrait une synergie dans l'activation de la transcription. Des interactions fonctionnelles entre STAT5 et le récepteur des glucocorticoïdes, de STAT2 avec p300/CBP ou encore de STAT3 avec c-Jun ont également été décrites [15, 16]. Un autre niveau de complexité est lié à la spécificité tissulaire. Ainsi,

l'interleukine-15 (IL-15) active à la fois JAK1 et JAK3 ainsi que STAT3 et STAT5 dans les lymphocytes T alors que, dans les mastocytes, où le récepteur de l'IL-15 est différent de celui des lymphocytes T, l'IL-15 n'active que les protéines JAK2 et STAT5 [17].

Fonction des protéines STAT

La détermination du rôle des STAT dans la prolifération, la différenciation cellulaire ou encore la réponse immunitaire en réponse à un ligand donné fait actuellement l'objet de nombreuses études. L'analyse de formes mutées de récepteurs ou de protéines STAT ainsi que l'inactivation bi-allélique de STAT1, STAT4 et STAT6 chez la souris ont permis récemment d'effectuer des progrès sensibles dans ce domaine.

Les souris *STAT1*^{-/-} sont viables et ne présentent pas d'anomalie du développement. Néanmoins, bien qu'elles produisent des quantités normales de lymphocytes B ou T, ces souris présentent une sensibilité aux infections qui témoigne du caractère déficitaire de leur réponse aux interférons et du rôle essentiel de STAT1 dans cette réponse. Par ailleurs, de façon inattendue dans la mesure où STAT1 est activée par toute une série de cytokines en dehors des interférons, on n'a observé aucun déficit de réponse à l'hormone de croissance, à l'IL-10 ou encore à l'EGF (*epidermal growth factor*) chez les souris *STAT1*^{-/-}, ce qui suggère une redondance entre les STAT pour ces réponses [18, 19]. On n'a pas encore pratiqué d'inactivation bi-allélique du gène codant pour STAT3, mais des phénotypes associés à des défauts de cette protéine ont été observés lors de l'étude de mutants de STAT3. Le traitement de cellules myéloïdes leucémiques murines M1 par l'interleukine-6 ou par LIF (*leukemia inhibitory factor*), qui tous deux activent STAT3, peut conduire à un arrêt de la croissance cellulaire, à une mort par apoptose

et à la différenciation en macrophages. La surexpression d'un mutant dominant négatif de STAT3 (Y705F), qui empêche l'activation de la protéine endogène en réponse au ligand, supprime ainsi l'arrêt de la croissance cellulaire ou l'apoptose provoqués par IL-6 ou LIF, ainsi que l'expression de marqueurs de la différenciation, ce qui suggère un rôle de STAT3 pour ces fonctions [20].

Les protéines STAT4 et STAT6 sont activées de façon spécifique respectivement par les interleukines-12 et -4 (IL-12, IL-4). Bien que viables, les souris déficientes en STAT4 ou STAT6 présentent des réponses à l'IL-12 et l'IL-4 notablement perturbées. Ainsi, STAT4 se révèle essentielle pour la sécrétion d'interféron γ par les lymphocytes T et pour leur prolifération en réponse à l'IL-12. Outre son rôle dans la cytotoxicité sous la dépendance de IL-12 des cellules NK (*natural killer*), STAT4 est indispensable à la différenciation dépendante de l'IL-12 des lymphocytes T en cellules T *helper* Th1. La propension de ces cellules à se différencier en cellules Th2 est par ailleurs freinée [21, 22]. Ainsi, les phénotypes associés à une déficience en STAT4 sont très semblables à ceux qu'on observe chez les souris *IL-12*^{-/-}. De même, les souris *STAT6*^{-/-} présentent des phénotypes très semblables à ceux des souris *IL-4*^{-/-} ce qui suggère un rôle essentiel de STAT6 dans la réponse à IL-4. La protéine STAT6 joue un rôle direct dans la différenciation des lymphocytes T en cellules Th2 ainsi que dans la commutation entre classes d'immunoglobulines dans les cellules B. Enfin, STAT6 serait déterminante pour la prolifération des lymphocytes en réponse à l'IL-4, bien que les résultats à cet égard semblent varier suivant les systèmes cellulaires d'analyse [23-25].

La fonction des STAT pourrait dépendre en grande partie de la durée de la transmission du signal, de la cinétique d'activation et de son extinction. Plusieurs effecteurs peuvent régler de façon négative les voies de transmission du signal JAK/STAT. C'est le cas de la protéine-tyrosine phosphatase SH-PTP1 (appelée aussi HCP, PTPIC ou SHP), exprimée de façon prépondérante dans les cellules hématopoïétiques

* GLOSSAIRE *

JAK: Janus kinase.

STAT: signal transducers and activators of transcription.

JNK: Jun-NH2-terminal kinase.

TNF- α : tumor necrosis factor.

LIF: leukemia-inhibitory factor.

où elle se trouve associée, par exemple, au récepteur activé de l'érythropoïétine (EPO). Des mutations de SH-PTP1 conduisent à un ensemble de déficiences chez la souris qui correspondent au phénotype *motheaten*. L'inhibition de la fixation de PTP1 au récepteur EPO permet la prolifération cellulaire pour des doses suboptimales d'érythropoïétine et le maintien de JAK2 dans un état activé [26]. Le rôle régulateur négatif de la phosphatase SH-PTP1 apparaît également spécifique de certains composants des voies de transmission du signal JAK/STAT. En réponse à l'interféron α , par exemple, SH-PTP1 déprime le niveau de phosphorylation de JAK1 et STAT1 alors que, par ailleurs, SH-PTP1 semble avoir peu d'effet sur l'activation de Tyk2 ou STAT2. D'autres processus de régulation ont été proposés tels que la protéolyse après ubiquitination de STAT1 en réponse à l'interféron γ [27].

Maladies associées aux protéines JAK et aux protéines STAT. Vers de nouvelles approches thérapeutiques ?

Plusieurs maladies sont associées à un dérèglement de l'expression ou de l'activation des protéines JAK ou STAT. Dans l'avenir, la compréhension de ces mécanismes de dérèglement et la mise au point de moyens pour y remédier permettront peut-être d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques de ces affections.

La maladie héréditaire «XSCID» (*X-linked severe combined immune deficiency*), associée à des mutations dans la chaîne γc commune aux récepteurs de plusieurs cytokines, se traduit par une activité déficiente des lymphocytes B et la perte des lymphocytes T circulants. Des mutations de la protéine JAK3 ont été identifiées chez des patients atteints de la même maladie et présentant, par ailleurs, des chaînes γc normales [28, 29]. Ces données sont en accord avec les résultats obtenus par l'inactivation bi-allélique du gène *JAK3* chez la souris. Elles ouvrent de nouvelles possibilités de thérapie génique pour les patients «SCID», déficients en JAK3, et permettent également d'envisager l'utilisation d'inhibiteurs de JAK3 comme immunosuppresseurs.

Le virus HTLV-1 (*human T cell lymphotropic virus-1*) induit des leucémies chez l'adulte. Les cellules T répondent à l'IL-2 en activant une voie JAK/STAT qui implique les deux kinases JAK1 et JAK3. Dans les cellules infectées par HTLV-1, une phase initiale de croissance dépendante de l'IL-2 laisse place à une seconde phase de prolifération indépendante de l'IL-2, au cours de laquelle STAT3 et STAT5, de même que JAK1 et JAK3, sont activées de façon constitutive. Ces résultats, ainsi que l'observation de l'association constitutive du récepteur de l'IL-2 avec les JAK et les STAT, suggèrent un rôle pour la voie JAK/STAT dans la transformation cellulaire induite par HTLV-1 [30]. Une activation constitutive de STAT5 et de JAK1 et JAK2 a également été montrée dans les leucémies myéloïdes chroniques. Le récepteur oncogénique v-Eyk, qui par ailleurs ne stimule ni les voies Ras-MAP kinases ni celles de JNK, active STAT1 de façon constitutive. Le fait que la surexpression d'un mutant dominant négatif de STAT1 réduit les effets transformants liés à l'activation de STAT1 conforte l'hypothèse qu'une activation non contrôlée de STAT1 puisse aboutir à une prolifération cancéreuse [31]. Des effets semblables d'activation constitutive des STAT ont été observés dans des cellules transformées par les oncogènes *SRC* et *ABL*. On sait enfin que, dans les rechutes de leucémies lymphoïdes aiguës qui ne répondent plus à une chimiothérapie, les cellules lymphoblastiques contiennent une protéine JAK2 caractérisée par une activité de tyrosine-kinase constitutive. Des inhibiteurs spécifiques de cette activité font actuellement l'objet de recherches à visée thérapeutique [32].

D'une façon générale, l'activation ectopique et asynchrone de voies JAK/STAT paraît conduire, par la stimulation inappropriée de gènes, à des réponses cellulaires aberrantes et à la perte du contrôle de la prolifération cellulaire. L'inhibition spécifique de ces voies d'activation pourrait constituer une approche thérapeutique prometteuse. Il semble, par ailleurs, que les JAK soient impliquées dans d'autres voies de transmission du signal, conduisant, par exemple, à des activités

sérine/thréonine-kinases [4]. La mise en évidence d'un lien causal entre, d'une part, des défauts dans les voies de transmission du signal JAK/STAT et, d'autre part, des maladies relevant d'un dysfonctionnement de l'expression génique ouvre la voie à la recherche d'agents thérapeutiques ciblés ■

Remerciements

Je remercie Jean-Marie Blanchard, Michael Gilman, Robert Hipskind et Jean Imbert pour leurs commentaires sur le manuscrit. Étant donné le nombre de références à mentionner, il n'a pas été possible de proposer une bibliographie exhaustive. Celle-ci a été volontairement limitée à des revues et des articles récents, permettant de retrouver les références antérieures.

RÉFÉRENCES

1. Kahn A. De la membrane au noyau, un couplage direct entre les récepteurs de cytokines et la machinerie transcriptionnelle. *Med Sci* 1994; 10: 202-5.
2. Briscoe J, Kohlhuber F, Müller M. JAKs and STATs branch out. *Trends Cell Biol* 1996; 6: 336-40.
3. Watanabe S, Arai KI. Roles of the JAK-STAT system in signal transduction via cytokine receptors. *Curr Opin Genet Dev* 1996; 6: 587-96.
4. Winston LA, Hunter T. Intracellular signalling: putting JAKs on the kinase MAP. *Curr Biol* 1996; 6: 668-71.
5. O'Shea JJ. Jaks, Stats, cytokine signal transduction and immunoregulation: are we there yet? *Immunity* 1997; 7: 1-11.
6. Darnell J Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415-21.
7. Guschin D, Rogers N, Briscoe J, Witthuhn B, Watling D, Horn F, Pellegrini S, Yasukawa K, Heinrich P, Stark GR, Ihle JN. A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. *EMBO J* 1995; 14: 1421-9.
8. Han Y, Leaman DW, Watling D, Rogers NC, Groner B, Kerr IM, Wood WI, Stark GR. Participation of JAK and STAT proteins in growth hormone-induced signaling. *J Biol Chem* 1996; 271: 5947-52.
9. Leaman DW, Pisharody S, Flickinger TW, Commane MA, Schlessinger J, Kerr IM, Levy DE, Stark GR. Roles of JAKs in activation of STATs and stimulation of *c-fos* gene expression by epidermal growth factor. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 369-75.

RÉFÉRENCES

10. Vignais ML, Sadowski HB, Watling D, Rogers NC, Gilman MZ. Platelet-derived growth factor induces phosphorylation of multiple JAK family kinases and STAT proteins. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1759-69.
11. Wen Z, Zhong Z, Darnell JE Jr. Maximal activation of transcription by Stat1 and Stat3 requires both tyrosine and serine phosphorylation. *Cell* 1995; 82: 241-50.
12. Beadling C, Ng J, Babbage JW, Cantrell DA. Interleukin-2 activation of STAT5 requires the convergent action of tyrosine kinases and a serine/threonine kinase pathway distinct from the Raf1/ERK2 MAP kinase pathway. *EMBO J* 1996; 15: 1902-13.
13. Gerhartz C, Heesel B, Sasse J, Hemmann U, Landgraf C, Schneider-Mergener J, Horn F, Heinrich PC, Graeve L. Differential activation of acute phase response factor/STAT3 and STAT1 via the cytoplasmic domain of the interleukin 6 signal transducer gp130. *J Biol Chem* 1996; 271: 12991-8.
14. Vinkemeier U, Cohen SL, Moarefi I, Chait BT, Kuriyan J, Darnell JE Jr. DNA binding of *in vivo* activated Stat1 α , STAT1 β and truncated Stat1: interaction between NH2-terminal domains stabilizes binding of two dimers to tandem DNA sites. *EMBO J* 1996; 15: 5616-26.
15. Stöcklin E, Wissler M, Gouilleux F, Groner B. Functional interactions between Stat5 and the glucocorticoid receptor. *Nature* 1996; 383: 726-8.
16. Bhattacharya S, Eckner R, Grossman S, Oldread E, Arany Z, D'Andrea A, Livingston DM. Cooperation of Stat2 and p300/CBP in signalling induced by interferon- α . *Nature* 1996; 383: 344-7.
17. Tagaya Y, Burton JD, Miyamoto Y, Waldmann TA. Identification of a novel receptor/signal transduction pathway for IL-15/T in mast cells. *EMBO J* 1996; 15: 4928-39.
18. Durbin JE, Hackenmiller R, Simon MC, Levy DE. Targeted disruption of the mouse *Stat1* gene results in compromised innate immunity to viral disease. *Cell* 1996; 84: 443-50.
19. Meraz MA, White JM, Sheehan KCF, Bach EA, Rodig SJ, Dighe AS, Kaplan DH, Riley JK, Greenlund AC, Campbell D, Carver-Moore K, Dubois RN, Clark R, Aguet M, Schreiber RD. Targeted disruption of the *Stat1* gene in mice reveals unexpected physiologic specificity in the JAK-STAT signaling pathway. *Cell* 1996; 84: 431-42.
20. Minami M, Inoue M, Wei S, Takeda K, Matsumoto M, Kishimoto T, Akira S. STAT3 activation is a critical step in gp130-mediated terminal differentiation and growth arrest of a myeloid cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3963-6.
21. Kaplan MH, Sun YL, Hoey T, Grusby MJ. Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cells in Stat4-deficient mice. *Nature* 1996; 382: 174-7.
22. Thierfelder WE, van Deursen J, Yamamoto K, Tripp RA, Sarawar SR, Carson RT, Sangster MY, Vignali DAA, Doherty PC, Grosveld G, Ihle JN. Requirement for Stat4 in interleukin-12-mediated responses of natural killer and T cells. *Nature* 1996; 382: 171-4.
23. Kaplan MH, Schindler U, Smiley ST, Grusby MJ. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for the development of Th2 cells. *Immunity* 1996; 4: 313-9.
24. Shimoda K, van Deursen J, Sangster MY, Sarawar SR, Carson RT, Tripp RA, Chu C, Quelle FW, Nosaka T, Vignali DAA, Doherty PC, Grosveld G, Paul WE, Ihle JN. Lack of IL-4-induced Th2 response and IgE class switching in mice with disrupted *Stat6* gene. *Nature* 1996; 380: 630-3.
25. Takeda K, Tanaka T, Shi W, Matsumoto M, Minami M, Kashiwamura SI, Nakanishi K, Yoshida N, Kishimoto T, Akira S. Essential role of Stat6 in IL-4 signalling. *Nature* 1996; 380: 627-30.
26. Klingmüller U, Lorentz U, Cantley LC, Neel BG, Lodish HF. Specific recruitment of SH-PTP1 to the erythropoietin receptor causes inactivation of JAK2 and termination of proliferative signals. *Cell* 1995; 80: 729-38.
27. Kim TK, Maniatis T. Regulation of interferon- γ -activated STAT1 by the ubiquitin-proteasome pathway. *Science* 1996; 273: 1717-9.
28. Macchi M, Villa A, Giliani S, Sacco MG, Frattini A, Porta F, Ugazio AG, Johnston JA, Candotti F, O'Shea JJ, Vezzoni P, Notarangelo LD. Mutation of *Jak-3* gene in patients with autosomal severe combined deficiency (SCID). *Nature* 1995; 377: 65-8.
29. Russel SM, Tayebi N, Nakajima H, Riedy MC, Roberts JL, Javad Aman M, Migone TS, Noguchi M, Markert ML, Buckley RH, O'Shea JJ, Leonard WJ. Mutation of *Jak3* in a patient with SCID: essential role of *Jak3* in lymphoid development. *Science* 1995; 270: 797-800.
30. Migone TS, J-X L, Cereseto A, Mulloy JC, O'Shea JJ, Franchini G, Leonard WJ. Constitutively activated Jak-STAT pathway in T cells transformed with HTLV-I. *Science* 1995; 269: 79-81.
31. Zong C, Yan R, August A, Darnell JE Jr. Unique signal transduction of *Eyk*: constitutive stimulation of the JAK-STAT pathway by an oncogenic receptor-type tyrosine kinase. *EMBO J* 1996; 15: 4515-25.
32. Levitzki A, Gazit A. Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. *Science* 1995; 267: 1782-8.

TIRÉS À PART

M.L. Vignais.

Summary

JAK and STAT proteins in cellular signal transduction

Understanding of the JAK/STAT signaling pathway has greatly expanded over the past few years. JAK/STAT signaling is based on the activation by tyrosine phosphorylation of STAT proteins, otherwise present in a latent state in the cytoplasm. STAT activation leads to the formation of STAT dimers and their migration to the nucleus where they can enhance transcription of specific target genes. The double capability of the STATs to respond to extracellular stimuli and to activate transcription gave the rationale for their name of «Signal Transducers and Activators of Transcription». Protein tyrosine kinases of the Janus kinase family, or JAKs, play a direct role in STAT activation by cytokine receptors. The mechanism of STAT1 activation by the interferon γ receptor was proposed as a paradigm for JAK/STAT signaling pathways. Specificity in the signaling appears to be achieved gradually through successive steps starting with the binding of a specific ligand to its receptor and culminating with specific interactions among transcription factors which lead to transcriptional activation. In addition to the role of tyrosine phosphorylation for JAK/STAT signaling, JAKs and STATs appear to be implicated in signaling pathways involving protein serine kinases. The extensive interest in the JAK/STAT signaling pathways arises from the pleiotropy of effects, such as cellular proliferation or immune function, that these pathways appear to control. In addition, the fact that pathologies such as leukemia or immune deficiencies were recently found to be closely linked to deregulation of JAK/STAT signaling pathways promoted a renewed interest in the field and opened perspectives for gene therapy research.