

innovante permettant de limiter l'apparition des symptômes non spécifiques associés à la maladie comme la fièvre et l'anorexie. En limitant spécifiquement la synthèse de la PGE2 en condition inflammatoire, tout en conservant la synthèse des autres prostanoïdes dérivant de l'activité COX, des inhibiteurs spécifiques de la mPGES-1 devraient pouvoir exercer un effet anti-inflammatoire ciblé, dépourvu des effets secondaires rencontrés actuellement avec les AINS et les inhibiteurs spécifiques de COX-2. ♦

mPGES-1: she makes us sick!

RÉFÉRENCES

- Hart BL. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev* 1988 ; 12 : 123-37.
- Johnson PM, Vogt SK, Burney MW, Muglia LJ. COX-2 inhibition attenuates anorexia during systemic inflammation without impairing cytokine production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 ; 282 : E650-6.
- Lugarini F, Hrupka BJ, Schwartz GJ, et al. A role for cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-induced anorexia in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002 ; 283 : R862-8.
- McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definitions and epidemiology. *Am J Med* 1998 ; 105 : 3S-9S.
- Fries S, Grosser T. The cardiovascular pharmacology of COX-2 Inhibition. *Am Soc Hematol Educ Program* 2005 ; 445-51.
- Jakobsson PJ, Thoren S, Morgenstern R, Samuelsson B. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 7220-5.
- Trebino CE, Stock JL, Gibbons CP, et al. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 9044-9.
- Engblom D, Saha S, Engstrom L, et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis. *Nat Neurosci* 2003 ; 6 : 1137-8.
- Saha S, Engstrom L, Mackerlova L, et al. Impaired febrile responses to immune challenge in mice deficient in microsomal prostaglandin E synthase-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 ; 288 : R1100-7.
- Pecchi E, Dallaporta M, Thirion S, et al. Involvement of central microsomal prostaglandin E synthase-1 in IL-1beta-induced anorexia. *Physiol Genomics* 2006 ; 25 : 485-92.
- Pecchi E, Dallaporta M, Jean A, et al. mPGES-1 knock-out mice are resistant to cancer-induced anorexia despite the absence of central mPGES-1 up-regulation in wild-type anorexic mice. *J Neuroimmunol* 2008 ; 199 : 104-14.
- Dallaporta M, Pecchi E, Jacques C, et al. c-Fos immunoreactivity induced by intraperitoneal LPS administration is reduced in the brain of mice lacking the microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1). *Brain Behav Immun* 2007 ; 21 : 1109-21.
- Malki S, Declosmenil F, Farhat A, et al. La prostaglandine D2 : nouveaux rôles dans la gonade embryonnaire et pathologique. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 177-83.

NOUVELLE

CK1α participe à l'immunité adaptative et à la lymphomagenèse

Nicolas Bidère

Inserm U542, Université Paris-Sud, Hôpital Paul Brousse, 94800 Villejuif, France. nicolas.bidere@inserm.fr

> Le facteur de transcription NF-κB joue un rôle vital dans le développement, la survie et le maintien de l'homéostasie du système immunitaire [1]. Présent de manière constitutive dans le cytosol, l'hétérodimère NF-κB (le plus souvent p65/p50) est séquestré par son inhibiteur IκBα qui masque sa séquence de localisation nucléaire [2, 3]. L'activation de NF-κB repose sur la mise en place de plates-formes multiprotéiques spécifiques d'un stimulus dont la fonction est de recruter et rendre compétent le complexe IKK (*inhibitor of NF-κB kinase*). IKK phosphoryle alors IκBα, ce qui permet sa dégradation par le protéasome. Libéré d'IκBα, NF-κB migre vers le noyau où il déclenche la transcription de ses gènes cibles (*Figure 1*).

CARMA 1 et le complexe CBM

Dans les lymphocytes, la stimulation antigénique assemble un « signalosome » dont la composition demeure mal caractérisée [4]. En particulier, la protéine d'échafaudage CARMA1 (*caspase recruitment domain-containing membrane-associated guanylate kinase protein-1*), et l'hétérodimère BCL10/MALT1 (*mucosa-associated lymphoid tissue*) (complexe CBM) émergent comme des acteurs essentiels de la machinerie NF-κB (*Figure 1A*) [5-7]. La protéine kinase C (PKC) θ ou β, dans les cellules T et B, respectivement, recrute et phosphoryle CARMA1 dans les microdomaines des radeaux lipidiques. CARMA1 change alors de conformation et autorise l'association de BCL10/MALT1 nécessaire à la formation du signalosome [8]. Le CBM

participe également à la propagation des lymphomes B de type ABC-DLBCL (*activated B cell-like diffuse large B-cell lymphoma*), dont la survie repose sur une activité aberrante de NF-κB [9]. Comprendre les modes de régulation du CBM en conditions physiologiques comme pathologiques se révèle donc être un enjeu majeur.

Le double jeu de la caséine kinase 1α

Afin de caractériser de nouveaux régulateurs du CBM, deux cribles furent menés parallèlement : une recherche protéomique par spectrométrie de masse de partenaires de CARMA1, et le criblage génétique d'une banque de 1854 vecteurs shARN ciblant 683 gènes afin d'identifier lesquels parmi ceux-ci sont requis pour la croissance des ABC-DLBCL. Dans les

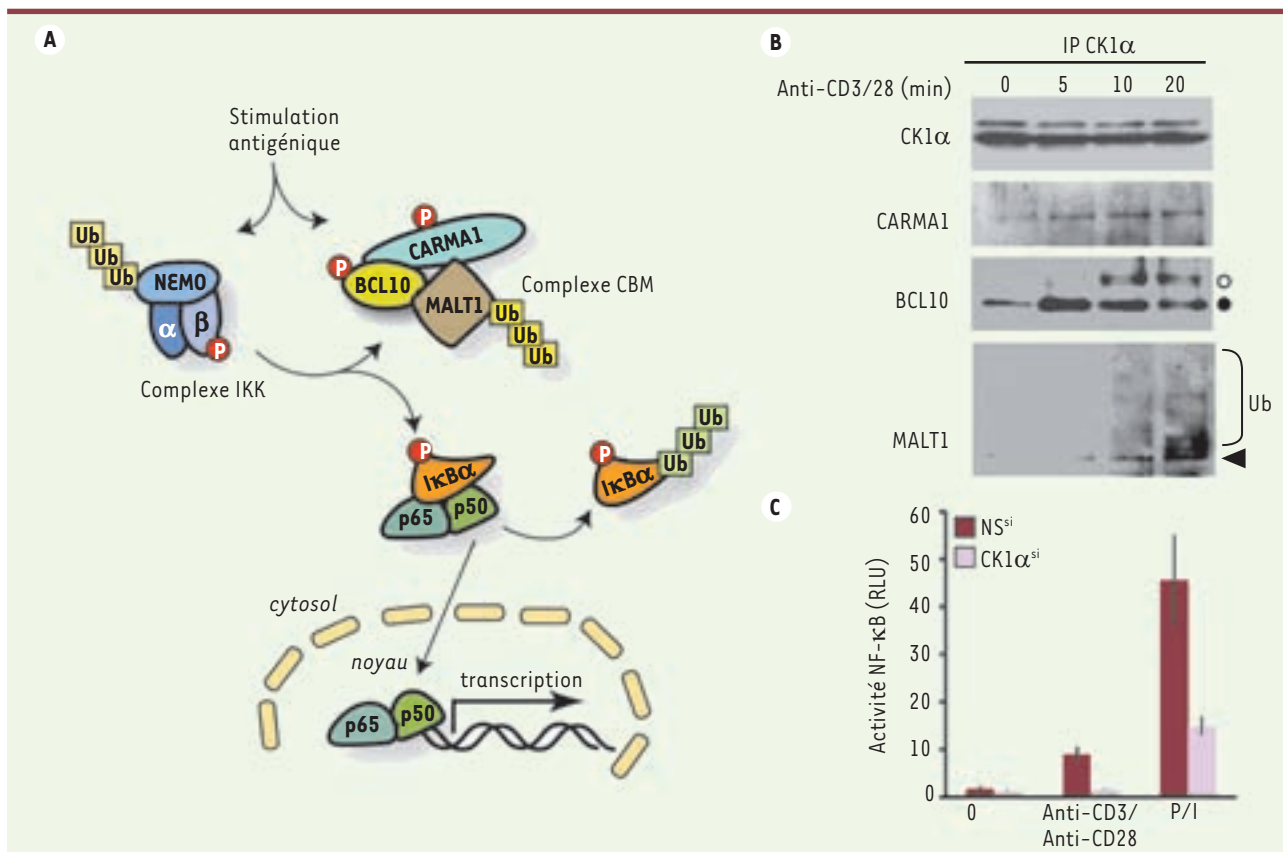


Figure 1. CK1 α et NF- κ B dans les lymphocytes. **A.** La stimulation antigénique assemble un large complexe multiprotéique activateur de NF- κ B. Parallèlement, le complexe IKK (IKK α /IKK β /NEMO) est modifié par phosphorylation et ubiquitinylation (sans dégradation) tandis que CARMA1 lie l'hétérodimère BCL10/MALT1 (complexe CBM). Le CBM recrute ensuite IKK et lui permet de phosphoryler l'inhibiteur de NF- κ B, IkB α qui est alors secondairement ubiquitinylé et dégradé par le protéasome. NF- κ B se relocalise alors dans le noyau et y active la transcription de ses gènes cibles. Ub, ubiquitine. **B.** La stimulation de lymphocytes T Jurkat par 1 μ g ml⁻¹ d'anti-CD3 et d'anti-CD28 entraîne l'association de CK1 α avec le CBM, évalué après immunoprécipitation (IP) de CK1 α . Les cercles pleins et ouverts indiquent respectivement BCL10 et ses formes phosphorylées. Ub, ubiquitine. **C.** L'activité d'un gène rapporteur NF- κ B a été évaluée dans des cellules Jurkat transfectées par des siARN contrôles (NS^{si}) ou dirigés contre CK1 α (CK1 α ^{si}). Les cellules ont été stimulées pendant 6 heures avec 0,5 μ g ml⁻¹ d'anti-CD3 et d'anti-CD28, ou par 10 ng ml⁻¹ de phorbol 12-myristate 13-acétate et 300 ng ml⁻¹ de ionomycine (P/I). Les résultats représentent la moyenne \pm s.d. de résultats en triplicate. RLU : relative light unit.

deux cas, nous avons identifié la caséine kinase 1 α (CK1 α) comme un modulateur important de NF- κ B et du processus de développement de lymphomes [10]. CK1 α appartient à une famille de sept sérine thréonine kinases codées par autant de gènes, qui régulent l'homéostasie et diverses voies ou fonctions importantes au cours du développement telles que la voie WNT/ β -caténine, ou le rythme circadien [11]. Contre toute attente, la stimulation de lymphocytes T Jurkat *via* leur récepteur T (TCR) recrute CK1 α de façon dynamique dans le complexe CBM actif, qui se caractérise

par la présence de formes phosphorylées de BCL10 et ubiquitinyliées de MALT1 [4] (Figure 1B).

L'absence des protéines qui composent le CBM compromet la prolifération lymphocytaire en supprimant l'activation de NF- κ B [5]. Afin d'évaluer l'impact fonctionnel de CK1 α , ses niveaux d'expression furent réduits par interférence de l'ARN (ARNi). Dans des lymphocytes T primaires humains, diminuer l'expression de CK1 α réduit significativement leur capacité à s'activer, à produire de l'interleukine-2, et, *in fine*, à proliférer. Ces modifications s'accompagnent d'une diminution de la

phosphorylation et de la dégradation d'IkB α , et donc d'une réduction de la translocation de NF- κ B du cytosol vers le noyau et d'une baisse sévère de son activité transcriptionnelle (Figure 1C). Aucune des trois protéines BCL10, CARMA1 [12] ou CK1 α ne participe cependant à la phosphorylation initiale de IKK; elles ne font qu'autoriser ce dernier à exercer son rôle au niveau du CBM. Ainsi, CK1 α est un nouveau modulateur de l'activation de NF- κ B dans les lymphocytes. Curieusement, l'abrogation de l'activité kinase de CK1 α par l'introduction de mutations dans le site ATPase exacerbe

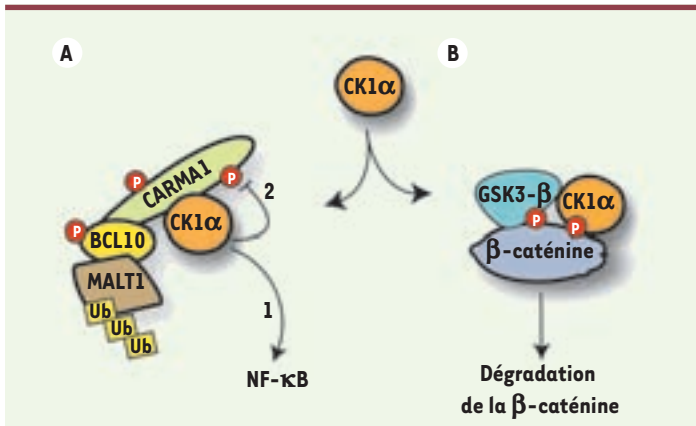


Figure 2. CK1 α dans les voies NF- κ B et WNT. CK1 α régule les voies NF- κ B et WNT. **A.** L'activation antigénique redistribue CK1 α dans le CBM et permet l'activation du facteur de transcription NF- κ B (1). Dans cette situation, CK1 α inactive secondairement CARMA1 par phosphorylation (2). **B.** CK1 α est également essentielle pour la voie des WNT. CK1 α coopère avec GSK3 β dans un complexe nommé «*degradation box*» pour phosphoryler et dégrader la β -caténine en l'absence de ligand WNT.

l'activation de NF- κ B induite par la fixation de l'antigène au TCR. CK1 α exerce donc des fonctions contradictoires au sein du CBM, d'une part en permettant la transmission du signal NF- κ B, et d'autre part en le réduisant *via* une boucle de rétrocontrôle négatif. Cette apparente dichotomie n'est pas sans rappeler le rôle exercé par IKK β qui phosphoryle BCL10 pour entraîner sa dégradation en plus de sa fonction positive sur l'activation de NF- κ B [6, 7]. D'ailleurs, CK1 α peut phosphoryler CARMA1 sur le site phospho-accepteur sérine 608 et sa substitution en une alanine amplifie l'activation de NF- κ B induite par l'activation du TCR. L'ensemble de ces données suggèrent que CK1 α participe à la régulation négative du CBM en phosphorylant et inactivant CARMA1.

L'introduction de shARN spécifiques de CK1 α dans différentes lignées ABC-DLCLB réduit l'activation aberrante de NF- κ B et supprime leur croissance. En revanche, ces mêmes shARN ne sont pas toxiques pour des lignées myéloïdes ou des lymphocytes B de GCB-DLCLB (*germinal centre B-cell like diffuse large B-cell lymphoma*), dont la prolifération est indépendante de NF- κ B. Enfin, la réintroduction d'une forme sauvage de CK1 α , mais pas celle d'un mutant incapable de lier CARMA1, restaure la croissance de lignées ABC-DLCLB traitées avec des shARN CK1 α , soulignant l'importance de la coopération physique de ces deux protéines.

CK1 α , un gène impliqué dans la propagation du phénotype transformé

Ces travaux révèlent donc une connexion inattendue entre les voies WNT et NF- κ B par l'intermédiaire de CK1 α . Classiquement, l'action de CK1 α est inextricablement liée à GSK3 β (*glycogen synthase kinase 3*) avec lequel il coopère pour éliminer la β -caténine dans un complexe de dégradation (Figure 2) [13]. Tel ne semble toutefois pas être le cas durant la stimulation par le TCR puisque dans ces conditions, GSK3 β ne semble participer ni au CBM, ni à l'activation de NF- κ B (N.B., résultats non publiés). Il nous appartient donc de déterminer, dans le futur, les mécanismes moléculaires qui contrôlent la redistribution de CK1 α dans le CBM, ainsi que ses partenaires spécifiques. Enfin, la dépendance des lignées ABC-DLCLB vis-à-vis de CK1 α est analogue au phénomène d'addiction non oncogénique observé dans certains cancers. CK1 α peut donc être classé parmi les gènes dits *CeMal*, *conditionally essential malignancy*, une nouvelle catégorie de gènes impliqués non pas dans l'initiation, mais dans la propagation du phénotype transformé. ♦

Role of CK1 α in adaptive immunity and lymphomagenesis

REMERCIEMENTS

Cette étude a été financée par le National Institutes of Health (NIH), l'Institut National de la Santé et de la Recherche médicale

(Inserm), l'Agence nationale pour la recherche (ANR) et par la Ligue Nationale contre le Cancer. N.B. tient à remercier ses collègues des laboratoires de M.J. Lenardo et L.M. Staudt.

RÉFÉRENCES

- Hacker H, Karin M. Regulation and function of IKK and IKK-related kinases. *Sci STKE* 2006 ; 2006 : re13.
- Lobry C, Weil R. Mécanismes régulateurs de la voie NF- κ B dans les lymphocytes T. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 857-61.
- Baud V, Jacque E. Voie alternative d'activation de NF- κ B et cancer : amis ou ennemis ? *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1083-8.
- Oeckinghaus A, Wegener E, Welteke V, et al. Malt1 ubiquitination triggers NF- κ B signaling upon T-cell activation. *EMBO J* 2007 ; 26 : 4634-45.
- Rawlings DJ, Sommer K, Moreno-Garcia ME. The CARMA1 signalosome links the signalling machinery of adaptive and innate immunity in lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2006 ; 6 : 799-812.
- Lobry C, Weil R. Nouveaux mécanismes régulateurs de Bcl10 : Une avancée dans la compréhension de la survenue des lymphomes du MALT ? *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 353-5.
- Lobry C, Lopez T, Israel A, Weil R. Negative feedback loop in T cell activation through I κ B kinase-induced phosphorylation and degradation of Bcl10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 908-13.
- Matsumoto R, Wang D, Blonska M, et al. Phosphorylation of CARMA1 plays a critical role in T Cell receptor-mediated NF- κ B activation. *Immunity* 2005 ; 23 : 575-85.
- Ngo VN, Davis RE, Lamy L, et al. A loss-of-function RNA interference screen for molecular targets in cancer. *Nature* 2006 ; 441 : 106-10.
- Bidere N, Ngo VN, Lee J, et al. Casein kinase 1 α governs antigen-receptor-induced NF- κ B activation and human lymphoma cell survival. *Nature* 2009 ; 458 : 92-6.
- Price MA. CKI, there's more than one: casein kinase I family members in Wnt and Hedgehog signaling. *Genes Dev* 2006 ; 20 : 399-410.
- Shambharkar PB, Blonska M, Pappu BP, et al. Phosphorylation and ubiquitination of the I κ B kinase complex by two distinct signaling pathways. *EMBO J* 2007 ; 26 : 1794-805.
- Liu C, Li Y, Semenov M, et al. Control of beta-catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. *Cell* 2002 ; 108 : 837-47.