**Oncologie cellulaire et moleculaire**

**Hugues de Thé**

**Annuaire de College de France** 118 2020

**Онкология клеточная и молекулярная**

[**Югес**](file:///C:\хьюгес) **де Тэ**

**Ежегодник Коллеж де Франс** 118 2020

|  |  |
| --- | --- |
| **Оригинальный текст** | **Перевод** |
| De manière inattendue, les effets biologiques des Runx peuvent parfois être opposés dans des types cellulaires différents. Ainsi, les surexpressions de Runx1, mais aussi Runx2 ou Runx3 vont promouvoir la transformation cancéreuse.  Mais inversement, l’excision de Runx1 à la naissance va aussi favoriser la lymphomato-génèse induite par une infection rétrovirale! De même, l’excision de Runx3 dans le poumon favorise la transformation par K-RasG12D. Ainsi, suivant le contxte cellulaire, la surexpression ou la sous-expression peuvent l’une et l’autre favoriser la transformation cancéreuse.  Fonctionnellement, les cibles de Runx1 sont la différenciation hématopoïétique primitive, la biosynthèse des ribosomes et la prolifération cellulaire. Cette dernière est contrôlée à travers les signalisations p53 et TGFβ.  L’excision de Runx1 est létale, du fait de l’absence complète des cellules sanguines. L’expression *in vivo* de protéines rapporteuses (GFP ou β-galactosidase a permis de spécifier les territoires d’expression de Runx1 dès les premiers stades de l’embryogénèse. Runx1 permet de tracer l’origine des premièrs cellules sanguines, dèpuis le sac vitellin, jusqu’à l’aorte de l’embryon.  Des ètudes élégantes ont permis de visualiser la transition entre l’endothélium vasculaire et les premièrs cellules souches hématopoïétiques, transition dans laquelle Runx1 joue un rôle essentiel. Comme chez C. elegans, l’inactivation du partenaire CBFβ a les mêmes effets que celle de Runx1, démontrant ainsi le rôle clé de l’hétérodimère dans la spéciation des cellules hématopoïétiques. De manière remarquable, l’inactivation de Runx1 à la naissance n’a que des effets modestes, ne conduisant qu’à une perte lente des cellules souches hématopoïétiques du fait d’une augmentation de leur différenciation spontanée.  Ainsi, cette protéine est indispensable à la formation des progéniteurs, puis, dans une moindre mesure, à leur maintien.  L’excision de P2 mime la perte totale du gène, dèmontrant son rôle essentiel dans l’amorçage de ce réseau de signalisation. Néanmoins, s’il est indispensanle, le promoteur P2 n’est pas suffisant pour conférer le patron si spécifique d’expression spatio-temporelle de ce gène dans l’embryon précoce.  Ceci est assuré par un «augmenteur» récemment identifié, situé à distance du gènè. Les fonctions de Runx1 dans le développement sont assurées par l’activation de nombreux gènes cibles. L’un des principaux est PU-1, un autre gène maître de l’hématopoïèse, qui se lie à Runx1 pour former des complexes activateurs ou répresseurs suivant les stades de la différenciation. | Неожиданным образом биологическое действие фактора транскрипции Runx может иногда быть противоположным в разных типах клеток. Таким образом, повышенная экспрессия гена Runx1, а также генов Runx2 или Runx3 будут стимулировать трансформацию клеток в раковые. Но напротив, эксцизия гена Runx1 при рождении будет также способствовать возникновению лимфоматоза, индуцированного ретровирусной инфекцией! Аналогичным образом, эксцизия Runx3 в легком благоприятствует трансформации под действием K-RasG12D. Итак, в зависимости от условий в клетках, повышенная или пониженная экспрессия обе могут благоприятствовать преобразованию клеток в раковые. В функциональном отношении, объектами воздействия Runx1 являются первичная гемопоэтическая дифференциация, биосинтез рибосом и клеточная пролиферация. Последняя контролируется при помощи сигналов гена p53 и трансформирующего фактора роста бета TGFβ. Эксцизия Runx1 летальна, фактически из-за полного отсутствия кровяных клеток. Экспрессия in vivo репортёрных белков (GFP или β-галактозидазы) позволила определить области экспрессии Runx1 с первых стадий эмбриогенеза. Runx1 позволяет проследить происхождение первых кровяных клеток начиная с желточного мешка до аорты эмбриона. Элегантные исследования позволили визуализировать переходный период между сосудистым эндотелием и первыми стволовыми гемопоэтическими клетками, переход в котором Runx1 играет важнейшую роль. Как у червя-нематоды C. elegans инактивация партнера связывающего фактора ядра CBFβ имеет то же действие, что и действие гена Runx1, доказывая ключевую роль гетеродимера в видообразовании гемопоэтических клеток. Что примечательно, инактивация Runx1 при рождении имеет только незначительное действие, приводя лишь к медленной потере стволовых гемопоэтических клеток вследствие увеличения их спонтанной дифференцировки. Таким образом, этот белок необходим при образовании клеток-прекурсоров, потом, в меньшей степени при обеспечении. Эксцизия Р2 имитирует полную потерю гена, доказывая его важнейшую роль в образовании этой сети передачи сигналов. Тем не менее если это необходимо, гена-промотера Р2 недостаточно для того, чтобы обеспечить такой специфический пространственно-временной паттерн экспрессии этого гена в раннем эмбрионе. Следующее обеспечивается недавно обнаруженным «ускорителем», расположенным на некотором расстоянии от гена. Функции Runx1 в процессе его развития поддерживаются активацией многочисленных генов-мишеней. Одним из главных является PU-1, другой ген, основной ген гемопоэза, который связывается с Runx1 для образования комплексов-активаторов или репрессоров в зависимости от стадий дифференцировки. |