

Virginie Marcel et Jean-Jacques Diaz

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon  
UMR INSERM 1052 - CNRS 5286 - UCBL - CLB

## **Quand l'épitranscriptomique rencontre le ribosome : une nouvelle piste en cancérologie**

Comme la régulation transcriptionnelle et épigénétique, la régulation de la traduction joue un rôle dans l'établissement et la maintenance des caractéristiques des cellules cancéreuses. En effet, non seulement la plupart des cellules cancéreuses présente une augmentation de la synthèse protéique globale pour soutenir leur hyper prolifération, mais la dérégulation traductionnelle d'oncogènes ou de suppresseurs de tumeur contribue aussi à la tumorigenèse et à la progression tumorale. Les études conduites jusqu'à présent pour décrypter les mécanismes moléculaires sous-jacents à cette dérégulation traductionnelle spécifique ont démontré l'implication des facteurs canoniques de la traduction tels que eIF3e pour ne citer que celui-ci.

Toutefois, de plus en plus de données montrent que les modifications chimiques des ARNm peuvent aussi affecter leur propre traduction : on parle de régulation épitranscriptomique. Dans le contexte de cette notion d'épitranscriptomique, une autre modalité a récemment émergé selon laquelle les modifications chimiques des ARN non-codants qui constituent la machinerie traductionnelle (ARN ribosomiques et ARN de transfert), modulent l'activité de cette machinerie et donc contribuent, elles aussi, à la régulation traductionnelle.

Cette modalité de régulation épitranscriptomique est illustrée par la récente étude publiée dans la revue *Nature Chemical Biology* par Ma et collaborateurs<sup>1</sup>. Dans cette étude, les auteurs ont identifié ZCCHC4 comme étant une nouvelle m<sup>6</sup>A méthyltransférase de l'ARN capable de méthyler spécifiquement l'un des ARN constituant le ribosome humain, l'ARN 28S, en position A4220. Des approches biochimiques effectuées *in vitro*, essentiellement de la spectrométrie de masse, mais aussi des approches cellulaires par restauration d'expression de formes sauvage ou mutante dans des cellules ayant subi une délétion du gène *ZCCHC4* par CRISPR-Cas9 ont clairement démontré que ZCCHC4 méthyle l'ARN ribosomique 28S, mais pas l'ARN ribosomique 18S ou les ARNm cellulaires.

La délétion de *ZCCHC4* entraîne une modification de la traduction d'une population d'ARNm suggérant que la perte de la m<sup>6</sup>A méthylation sur un seul résidu de l'ARN ribosomique est suffisante pour affecter la traduction, et ce, de façon spécifique. De plus, l'implantation sous-cutanée de cellules HepG2 dérivées d'hépatocarcinome déficientes ou non en ZCCHC4 montre l'impact de cette m<sup>6</sup>A méthyltransférase de l'ARN ribosomique sur la croissance tumorale. En effet, les cellules déficientes en ZCCHC4 montrent une régression significative de la masse tumorale dans un modèle murin immuno-déficient par rapport aux cellules exprimant naturellement ZCCHC4. L'importance de ZCCHC4 dans la tumorigenèse hépatique est renforcée par l'observation que la protéine ZCCHC4 est surexprimée dans le tissu tumoral par rapport au tissu environnant dans un panel d'échantillons de patients.

Etant donné la haute spécificité de cette m<sup>6</sup>A méthyltransférase pour l'ARN ribosomique, cette étude démontre qu'une modification chimique de l'ARN ribosomique, et non celle des ARNm, participe à une reprogrammation traductionnelle et à la tumorigenèse<sup>1</sup>.

Cette étude vient enrichir un champ émergent de la biologie du cancer qui place le ribosome, et plus particulièrement les modifications chimiques des ARN ribosomiques comme des acteurs clés de la régulation traductionnelle et de la tumorigenèse. Il est à noter que plus de 300 nucléotides des ARN ribosomiques présentent des modifications chimiques, la plus représentée étant la méthylation en 2' des riboses. Ceci laisse entrevoir de nombreuses possibilités quant à la régulation fine de la traduction et permettrait ainsi d'augmenter la diversité protéique à partir d'un transcriptome donné, voire d'en optimiser sa lecture en fonction des contraintes environnementales auxquelles sont soumises les cellules cancéreuses afin d'assurer leur survie.

### **Référence**

1. Ma H, Wang X, Cai J, et al. *N<sup>6</sup>-Methyladenosine methyltransferase ZCCHC4 mediates ribosomal RNA methylation. Nat Chem Biol 2019; 15: 88-94.*