



Shuo Wang, MD, PhD

Associé de recherche, laboratoire Koromilas, Institut Lady Davis de recherches médicales



Shiqi Diao, MSc

Doctorant en recherche clinique et translationnelle, Université McGill



Hyungdong Kim, MSc

Doctorant en recherche clinique et translationnelle, Université McGill



Jia Yi Zou, MSc

Doctorante en recherche clinique et translationnelle, Université McGill

communications biology

Une boucle d'anticipation entre STAT1 et YAP1 stimule la biosynthèse des lipides, accélère la croissance tumorale et favorise la résistance à la chimiothérapie dans le cancer colorectal KRAS mutant

Shuo Wang, Shiqi Diao, Hyungdong Kim, Jia Yi Zou, Ke Ke Li, et Antonis E. Koromilas.

Le cancer colorectal (CCR) est une maladie hétérogène caractérisée par diverses mutations génétiques et altérations métaboliques, notamment des mutations KRAS, en particulier dans le sous-type CMS3. Ces mutations modifient considérablement le métabolisme cellulaire, en particulier la biosynthèse des lipides et des stérols, influençant ainsi la croissance tumorale et la résistance aux traitements.

Dans les conditions tumorales, STAT1, traditionnellement reconnu pour son rôle antitumoral en immunologie, présente des caractéristiques favorisant la survie, bien que les mécanismes ne soient pas clairs. En étudiant la fonction de STAT1 dans des cellules tumorales colorectales isogéniques avec du KRAS de type sauvage ou mutant, nous avons découvert que STAT1 favorise spécifiquement la survie et la prolifération tumorales avec le KRAS mutant.

Le profilage de l'expression génique a révélé que STAT1 favorise l'expression des gènes de biosynthèse des stérols et des lipides dans ces cellules. Cet effet dépend de la phosphorylation de STAT1 au niveau de S727, qui augmente la régulation de SREBP1 et SREBP2 afin de stimuler la production de lipides de novo.

Dans les cellules KRAS mutantes, STAT1 amplifie la voie du mévalonate, en maintenant sa phosphorylation en S727 et en établissant une boucle de rétroaction positive par l'intermédiaire des facteurs de transcription YAP1 et TEAD4, ce qui stimule davantage la biosynthèse des lipides et la croissance tumorale. Cet axe STAT1-YAP1 favorise la résistance des cellules tumorales KRAS mutantes aux inhibiteurs de la voie du mévalonate, qui peut être surmontée en ciblant pharmacologiquement l'interaction YAP1-TEAD. De plus, cet axe contribue à la résistance inhérente des cellules cancéreuses du côlon KRAS mutantes à la thérapie ciblée sur l'EGFR.

Notre étude souligne l'établissement d'une boucle d'anticipation entre STAT1 et YAP1, entraînant une régulation à la hausse des voies lipogéniques et conférant une résistance aux inhibiteurs de la voie du mévalonate et de l'EGFR dans les cellules KRAS mutantes. Cette interaction complexe révèle une cible potentielle pour une intervention thérapeutique dans le contexte des cancers associés à des mutations KRAS.

Ensemble, ces résultats identifient la voie STAT1-YAP1 comme un médiateur essentiel de la résistance au traitement et une cible thérapeutique prometteuse dans le cancer colorectal KRAS mutant.