

INSTITUT LADY DAVIS DE RECHERCHES MÉDICALES | LADY DAVIS INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH
PUBLICATION DU MOIS • JUIN 2026



Shiqi Diao, MSc

Doctorant en recherche clinique et translationnelle, Université McGill



Jia Yi Zou, MSc

Doctorante en recherche clinique et translationnelle, Université McGill



Shuo Wang, MD, PhD

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



Hyungdong Kim, MSc

Doctorant en recherche clinique et translationnelle, Université McGill

nature cell biology

La réponse intégrée au stress associe la santé mitochondriale à la reprogrammation de la lignée cellulaire pour stimuler l'évolution du cancer

Shiqi Diao, Jia Yi Zou, Shuo Wang, Jason E. Chan, Roderik M. Kortlever, Nicolas Poulain, Nour Ghaddar, Hyungdong Kim, Gerard I. Evan, Constantinos Koumenis, Maria Hatzoglou, Peter Walter, Nahum Sonenberg, John Le Quesne, Tuomas Tammela et Antonis E. Koromilas.

La progression tumorale vers la formation d'amas de cellules dédifférenciées joue un rôle crucial dans l'hétérogénéité intratumorale et la résistance aux traitements. Bien que le stress du microenvironnement tumoral ait été mis en cause, les mécanismes sous-jacents restent mal définis. En particulier, bien que le rôle de la réponse intégrée au stress (RSI) dans les phénotypes des cellules souches soit établi, sa fonction dans la reprogrammation des lignées cellulaires, le processus par lequel les cellules passent de manière dynamique à des états phénotypiques distincts dans un microenvironnement stressant in vivo, reste incertaine.

À l'aide de modèles murins d'adénocarcinome pulmonaire, nous démontrons que l'activation de la réponse intégrée au stress (RIS), marquée par la phosphorylation d'eIF2 (p-eIF2) et l'induction d'ATF4, conduit à une hétérogénéité tumorale. L'activation de la RIS facilite l'émergence de clusters de transition pré-épithéliaux-mésenchymateux, non différenciés et à haute plasticité, caractérisés par une activité élevée d'ATF4 et de MYC. Ce processus dépend de MYC et implique la répression, médiée par la RSI, de NKX2-1, un déterminant clé de l'identité alvéolaire, ainsi que l'induction de CHCHD10, un régulateur de l'intégrité mitochondriale et de la santé métabolique. La perturbation de l'axe p-eIF2-ATF4 induit un dysfonctionnement mitochondrial, limite la dédifférenciation et inhibe la croissance tumorale.

Dans l'adénocarcinome pulmonaire humain, la dédifférenciation induite par la réponse au stress de l'IR (RSI) est associée à un stade avancé de la maladie et à un mauvais pronostic, ce qui permet d'identifier la RSI comme un facteur clé de la reprogrammation des lignées cellulaires et de l'adaptation métabolique dans la progression tumorale.

<https://doi.org/10.1038/s41556-026-01991-z>