



Myoferline et cancer du pancréas

D'un biomarqueur potentiel à une cible thérapeutique innovante

Olivier Peulen 

Laboratoire de recherche sur les métastases, GIGA-Institute, Université de Liège, Liège, Belgique.
olivier.peulen@uliege.be

► L'incidence du cancer du pancréas ne cesse d'augmenter, et le taux de survie à 5 ans pour ce cancer est inférieur à 10 %. Actuellement, l'exérèse chirurgicale est le seul traitement curatif, mais plus de la moitié des patients ne peuvent pas en bénéficier en raison d'un diagnostic trop tardif, alors que la tumeur a déjà envahi les tissus voisins ou métastasé. Un diagnostic plus précoce permettrait de réduire significativement la mortalité liée à ce cancer.

Dans ce contexte, de nombreuses équipes sont à la recherche de biomarqueurs précoces de la maladie en analysant les protéines surexprimées dans ces tumeurs, et ont identifié la myoferline comme candidat potentiel.

Origine, structure et fonctions de la myoferline

Les gènes codant les protéines de la famille des ferlines sont présents chez les eucaryotes, des organismes unicellulaires tels que le phytoplancton et les apicomplexes (sporozoaires) aux métazoaires, mais sont absents des plantes et des champignons. La plupart des vertébrés possèdent six gènes de cette famille, apparus dans l'évolution à partir d'un gène ancestral, entre la divergence des agnathes et des poissons cartilagineux, à l'occasion de duplications du génome [1]. La myoferline, codée par le gène *MYOF*, est une protéine transmembranaire de type II¹ comportant de multiples

domaines C2, qui lui permettent de se lier aux phospholipides des membranes biologiques en réponse à des variations de la concentration de l'ion calcium (Ca^{2+}). À l'instar de la protéine orthologue FER-1 chez le ver *Caenorhabditis elegans*, la myoferline est impliquée dans la fusion membranaire. Au cours du développement des muscles, la myoferline permet la fusion des myoblastes pour former les myotubes (fibres musculaires). Chez l'adulte, elle participe à la réparation musculaire en favorisant la fusion de vésicules intracellulaires avec les régions endommagées de la membrane plasmique des myotubes. Sa présence n'est cependant pas limitée aux cellules musculaires². En conditions physiologiques, la fonction de la myoferline a principalement été étudiée dans deux autres types cellulaires : les phagocytes et les cellules endothéliales. Dans les phagocytes, la myoferline contrôle l'exocytose des lysosomes déclenchée par les ions Ca^{2+} , tandis que dans les cellules endothéliales, sa présence est nécessaire à l'endocytose de la transferrine impliquant les récepteurs CD71, et au transport de récepteurs à activité tyrosine kinase, les récepteurs du VEGFA (VEGFR2) et de l'angiopoïétine (TIE2), à la membrane plasmique. Un rôle identique lui a été attribué dans les cellules musculaires, concernant le récepteur du facteur de croissance IGF1 (*insulin-like growth factor 1 receptor*, IGF1R), qui possède lui aussi une activité tyrosine kinase. Dans tous ces cas, la

fonction de la myoferline reste associée à la fusion de membranes cellulaires. Son interaction avec des GTPases de la famille des protéines RAB (RAB7, RAB5, RAB11) semble être au cœur de ce mécanisme.

D'un biomarqueur à une cible thérapeutique

Dans l'espèce humaine, la myoferline est exprimée inégalement dans différents tissus et surexprimée dans de nombreux tissus cancéreux. Bien que sa fonction en tant que biomarqueur soit discutable en raison de son manque de spécificité, l'étude de son rôle dans différents cancers, principalement ceux touchant le sein et le pancréas, indique qu'elle pourrait constituer une cible thérapeutique innovante.

La première étude fonctionnelle de la myoferline dans les cellules ou tissus cancéreux remonte à 2011 [2]. Les auteurs ont développé un modèle mathématique suggérant que la myoferline est impliquée dans la sécrétion de métalloprotéases dans la matrice extracellulaire, et dans le recyclage des récepteurs internalisés à la membrane plasmique. Ce modèle a été validé dans des cellules cancéreuses mammaires. L'inhibition de la synthèse de la myoferline dans ces cellules par la technique d'interférence de l'ARN a réduit leur capacité d'invasion d'une matrice extracellulaire (Matrigel™), ce qui corroborait l'hypothèse d'une diminution de la sécrétion de métalloprotéases par ces cellules. De plus, plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase, dont VEGFR2

¹ Les protéines à domaine transmembranaire unique peuvent être classées en deux types : le type I, dont l'extrémité carboxyl (COOH) est orientée vers le cytosol, et le type II, dont l'extrémité amino (NH_2) est orientée vers le cytosol.

² Cf. *The human protein atlas* (<https://www.proteinatlas.org>).

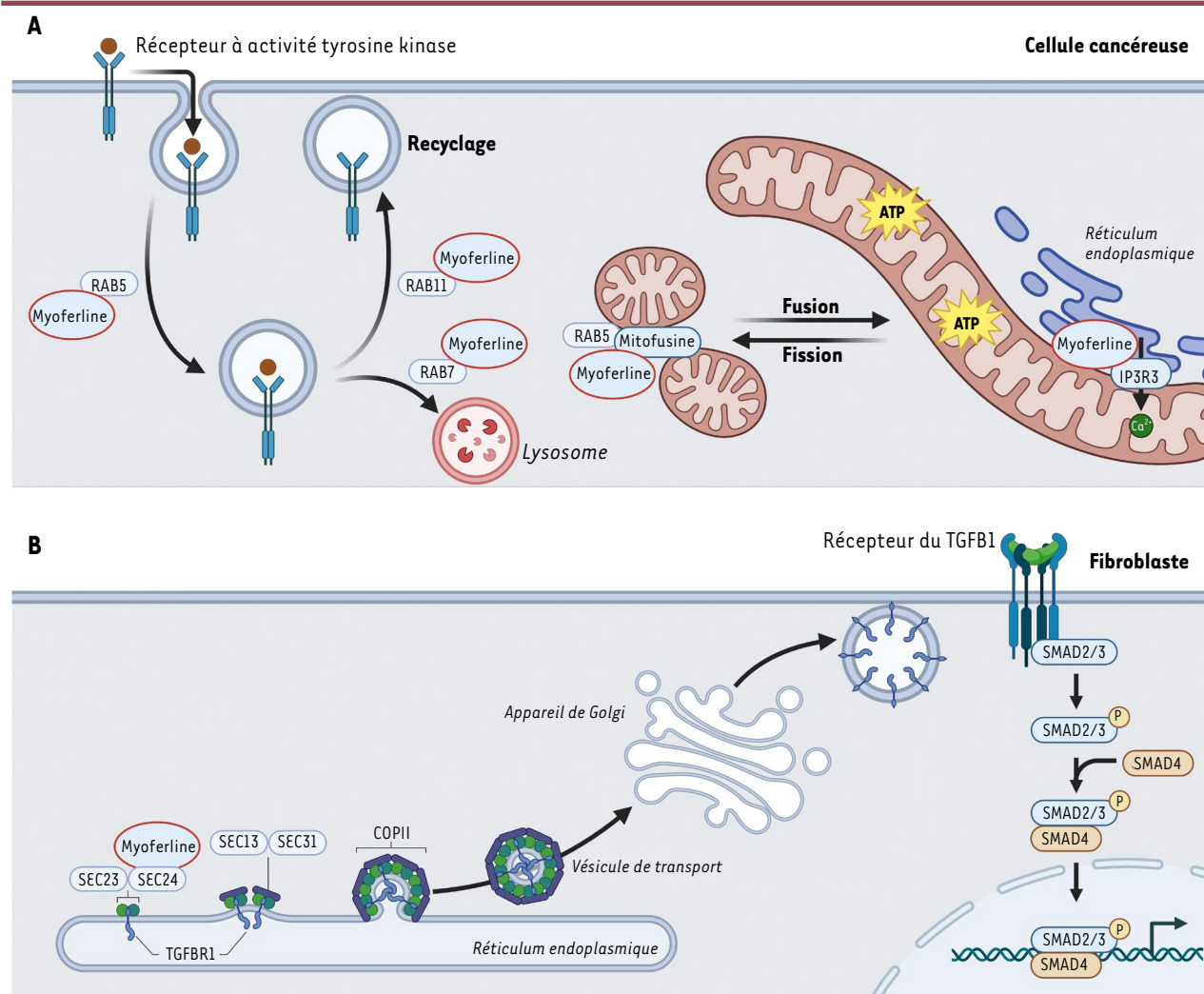


Figure 1. Rôle pivot de la myoferline dans l'interactome protéique cellulaire. Résumé des interactions physiques de la myoferline impliquées dans 1) le recyclage des récepteurs à activité tyrosine kinase, 2) la dynamique et l'homéostasie calcique mitochondriales (échanges entre réticulum endoplasmique et mitochondries), et 3) le tri des cargos des vésicules COPII. Les mécanismes sont illustrés dans les cellules cancéreuses **A**, et dans les fibroblastes du stroma tumoral **B**. COPII : complexes de protéines d'enrobage de type II. Figure réalisée avec BioRender.

et IGF1R, présentaient une activité réduite, compatible avec un possible défaut d'adressage de ces récepteurs à la membrane plasmique ou de leur recyclage (Figure 1A). Les modifications constatées concernent toutes des événements où interviennent des fusions membranaires, soit pour l'exocytose, soit pour l'endocytose et la fusion avec les endosomes. Elles semblaient avoir des conséquences pathologiques majeures puisque les cellules cancéreuses mammaires dépourvues de myoferline produisent des tumeurs moins agressives et

plus petites [3]. Des résultats similaires ont été obtenus dans des modèles de cancers du côlon et du poumon. Cependant, c'est dans le cancer du pancréas que le rôle de la myoferline a été le plus étudié durant la dernière décennie. Les principaux résultats obtenus concernent d'une part, le système endomembranaire et le trafic vésiculaire de la cellule, et d'autre part, la dynamique et le fonctionnement des mitochondries. La déplétion génétique de la myoferline dans des cellules pancréatiques réduit l'exocytose du VEGFA [4], et son inhibi-

tion pharmacologique altère le recyclage du VEGFR2 ainsi que celui d'un autre récepteur à activité tyrosine kinase, le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (Figure 1A) [5]. La déplétion de la myoferline dans ces cellules perturbe également le recyclage de protéines impliquées dans l'assemblage des points d'adhérence focale [6]. La myoferline a par ailleurs été impliquée dans la structure et la fonction des exosomes produits par les cellules cancéreuses du pancréas. En effet, l'inhibition de la synthèse de myoferline par la



technique des ARN interférents réduit la taille moyenne des exosomes produits par ces cellules, modifie profondément la composition de leur contenu protéique, et leur fait perdre la capacité à délivrer ce contenu à des cellules endothéliales [7]. Une explication plausible de ce dernier constat serait que la myoferline présente dans la membrane des exosomes participe à la fusion avec la membrane plasmique de leur cellule cible.

Les cellules cancéreuses ont une hyperactivité métabolique, et leur prolifération nécessite une forte production d'ATP par les mitochondries. La myoferline n'est pas présente dans les mitochondries, mais il semble qu'elle interagisse avec les mitofusines, des protéines impliquées dans la fusion des mitochondries et qui interagissent, comme la myoferline, avec des GTPases RAB (Figure 1A) [8]. Le passage de l'état « fragmenté » des mitochondries à un réseau interconnecté grâce au processus de fusion est un mécanisme d'optimisation métabolique permettant de produire plus d'ATP par le partage des ressources et la propagation du potentiel électrique de membrane mitochondrial. La déplétion génétique en myoferline dans les cellules cancéreuses du pancréas déplace l'équilibre entre fusion et fission mitochondriales vers une augmentation de la forme fragmentée des mitochondries grâce à la phosphorylation de la protéine DRP1, apparentée à la dynamine, et provoque par ailleurs une réduction de l'activité respiratoire mitochondriale [9]. Celle-ci peut résulter de la perturbation de l'échange de Ca^{2+} entre le réticulum endoplasmique, principal compartiment de stockage de cet ion, et la mitochondrie. En effet, la myoferline est présente aux points de contact entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie, à proximité du canal calcique VDACL (vecteur de cet échange de Ca^{2+}), où elle interagit avec le récepteur de l'inositol 1,4,5-triphosphate de type 3 (IP3R3) (Figure 1A). La déplétion en myoferline pourrait donc

provoquer une déstabilisation ou perturber l'assemblage du complexe moléculaire IP3R3-GRP75 (*glucose-regulated protein 75*)-VDACL à ces points de contact, ce qui expliquerait la réduction du flux de Ca^{2+} [10]. Ces deux effets de la suppression de la myoferline dans les cellules cancéreuses du pancréas, d'une part la fission mitochondriale provoquée par la phosphorylation de DRP1, et d'autre part la réduction de l'activité respiratoire mitochondriale expliquée par la baisse de la concentration en Ca^{2+} , peuvent en réalité être liés. En effet, les changements de la courbure membranaire des mitochondries produits par la fission pourraient perturber l'interaction physique entre IP3R3 et VDACL aux points de contact avec le réticulum endoplasmique, ce qui expliquerait la réduction du flux de Ca^{2+} provenant de ce dernier. Les résultats de deux études récentes ont par ailleurs révélé qu'en plus de favoriser la fission mitochondriale, la déplétion de la myoferline, ou son inhibition pharmacologique, dirige les mitochondries vers une mitophagie et provoque une mort cellulaire par ferroptose [11, 12].

Les cancers du pancréas comptent parmi les tumeurs les plus desmoplastiques³. Les nombreux fibroblastes associés au cancer produisent dans la tumeur une matrice extracellulaire abondante constituant une barrière biologique et physique restreignant l'accès des cellules immunitaires et des médicaments administrés aux patients. La présence de la myoferline dans ces fibroblastes nous a poussés à y étudier son rôle [13]. Des analyses corrélatives réalisées dans des échantillons issus de patients indiquent que le degré d'expression de *MYOF* est associé à une expression accrue de gènes codant les protéines matricielles telles que le collagène et la fibronectine. Cette corrélation persiste lorsqu'on considère l'abondance des

protéines correspondantes. Des modèles expérimentaux tridimensionnels fondés sur des fibroblastes associés au cancer du pancréas ont permis de montrer que la déplétion de la myoferline dans ces cellules réduit tant l'expression des gènes codant le collagène et la fibronectine que le dépôt de ces protéines matricielles. L'expression de ces gènes est sous le contrôle d'une voie de signalisation impliquant le récepteur du facteur de croissance transformant β (TGFBR1) et aboutissant à la translocation nucléaire d'un facteur de transcription spécifique (SMAD2/3) (Figure 1B). Compte tenu du rôle déjà connu de la myoferline dans le transport de récepteurs à activité tyrosine kinase vers la membrane plasmique, nous avons envisagé la possibilité que le transport du récepteur du TGF β 1 (TGFBR1), à activité sérine/thréonine kinase, soit lui aussi contrôlé par la myoferline. Bien que nous ne soyons pas parvenus à mettre en évidence la présence de ce récepteur à la membrane plasmique, nous avons montré que la déplétion en myoferline réduit la liaison de son ligand TGF β 1 à la membrane et l'activation de la cascade de signalisation qui en découle, ainsi que la translocation de SMAD2/3 vers le noyau. On peut donc penser que ce résultat est la conséquence d'une réduction du nombre des récepteurs TGFBR1 présents dans la membrane plasmique.

L'analyse transcriptomique a révélé que la déplétion en myoferline inhibe un programme d'expression génique lié au transport de protéines entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Ce transport implique des vésicules recouvertes par des complexes de protéines d'enrobage de type II (COPII), et qui se forment au « site de sortie » du réticulum endoplasmique grâce à l'autoassemblage progressif de protéines de sécrétion (SEC). Un des premiers événements de cet assemblage est le recrutement du futur cargo protéique par un dimère des protéines SEC23 et SEC24. SEC24 se lie aux protéines portant un signal de tri spécifique, comme celui porté par TGFBR1. L'assemblage des

³ Une réaction desmoplastique se produit lorsque le tissu de soutien entourant les cellules cancéreuses, appelé stroma, devient dense, épaissi et cicatriciel (ndlr).

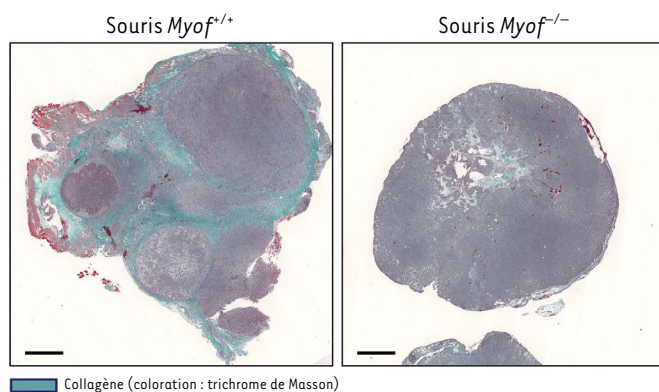


Figure 2. Tumeurs pancréatiques chez une souris témoin et une souris génétiquement dépourvue de myoferline. Des cellules cancéreuses pancréatiques murines (KPC) ont été implantées dans le pancréas de souris receveuses témoins (*Myof*^{+/+}) ou génétiquement dépourvues de myoferline (*Myof*^{-/-}), où elles ont produit une tumeur. Des coupes histologiques de ces tumeurs ont été colorées au trichrome de Masson pour mettre en évidence les fibres de collagène. L'analyse quantitative montre une réduction de la surface occupée par les fibres de collagène dans le stroma tumoral des souris *Myof*^{-/-}. Barre d'échelle : 1 mm. Figure adaptée de [13].

protéines SEC induit et stabilise une courbure de la membrane du réticulum endoplasmique. Pour achever la vésicule, une cage polyédrique faite des protéines SEC13 et SEC31 constitue le manteau externe de la vésicule et force la membrane du réticulum endoplasmique à s'évagner, jusqu'à la séparation de la vésicule. Nous avons montré que la myoferline interagit spécifiquement avec la protéine SEC24, spécialisée dans la sélection du cargo (Figure 1B). En l'absence de myoferline, les vésicules possédant SEC24 sont moins abondantes dans l'appareil de Golgi, de même que TGFBR1, un résultat qui vient étayer l'hypothèse d'une réduction de la quantité de TGFBR1 à la membrane plasmique. En conséquence, la suppression du gène *MYOF* dans les fibroblastes du compartiment stromal de la tumeur, tout comme l'inhibition pharmacologique de la myoferline (voir ci-dessous), réduit la réaction desmoplastique des tumeurs pancréatiques (Figure 2), un constat qui ouvre de nouvelles perspectives de traitement de ces tumeurs.

Une stratégie « one punch - two hits »
La myoferline pourrait donc constituer une cible thérapeutique dans le cancer du pancréas, une hypothèse étayée par

le constat d'une corrélation entre le degré d'expression du gène *MYOF* et la survie des personnes atteintes de ce cancer [9, 12, 14-16], ainsi que par les résultats de plusieurs travaux de recherche montrant que la suppression de la myoferline dans les cellules cancéreuses réduit la croissance tumorale et la dissémination métastatique [11, 12, 15, 17]. L'intérêt pour une exploitation thérapeutique de ces résultats est encore accru par le développement récent de molécules originales ciblant un domaine C2 de la myoferline, et la découverte d'une interaction entre le picroside II⁴ et la myoferline. Les composés originaux ciblant la myoferline montrent des effets anti-tumoraux comparables à ceux constatés après une suppression génétique de la myoferline. L'inhibition, idéalement pharmacologique, de la myoferline pourrait représenter un avantage considérable en ciblant simultanément les cellules cancéreuses et les fibroblastes du compartiment stromal de la tumeur.

⁴ Le picroside II (CAS 39012-20-9) est un composé glycoside bioactif extrait de *Picrorhiza kurroa*, une plante utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise. Ce composé possède des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Il inhibe également la prolifération, la migration et l'invasion de cellules cancéreuses mammaires.

En effet, nous avons montré en analysant l'abondance de la myoferline (et pas seulement l'expression de son gène), que c'est sa présence dans le stroma qui conditionne la survie des patients. La myoferline peut donc être considérée comme une cible thérapeutique unique (« one punch ») permettant d'atteindre simultanément deux compartiments essentiels (« two hits ») au développement et à l'agressivité des tumeurs. ♦

Myoferlin and pancreatic cancer: from a potential biomarker to a novel therapeutic target

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Lek A, Lek M, North KN, et al. Phylogenetic analysis of ferlin genes reveals ancient eukaryotic origins. *Bmc Evol Biol* 2010 ; 10 : 231.
2. Eisenberg MC, Kim Y, Li R, et al. Mechanistic modeling of the effects of myoferlin on tumor cell invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 20078-83.
3. Blomme A, Costanza B, de Tullio P, et al. Myoferlin regulates cellular lipid metabolism and promotes metastases in triple-negative breast cancer. *Oncogene* 2017 ; 36 : 2116-30.
4. Fahmy K, Gonzalez A, Arafa M, et al. Myoferlin plays a key role in VEGFA secretion and impacts tumor-associated angiogenesis in human pancreas cancer. *Int J Cancer* 2016 ; 138 : 652-63.
5. Li Y, He Y, Shao T, et al. Modification and biological evaluation of a series of 1,5-diaryl-1,2,4-triazole compounds as novel agents against pancreatic cancer metastasis through targeting myoferlin. *J Med Chem* 2019 ; 62 : 4949-66.
6. Gullo C, Laverdeur E, Dancre M, et al. Focal adhesion assembly and cell migration require myoferlin in PDAC cell lines. *Sci Rep* 2025 ; 15 : 42797.
7. Blomme A, Fahmy K, Peulen OJ, et al. Myoferlin is a novel exosomal protein and functional regulator of cancer-derived exosomes. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 83669-83.
8. Anania S, Peiffer R, Rademaker G, et al. Myoferlin is a yet unknown interactor of the mitochondrial dynamics' machinery in pancreas cancer cells. *Cancers* 2020 ; 12 : 1643.
9. Rademaker G, Hennequière V, Brohé L, et al. Myoferlin controls mitochondrial structure and activity in pancreatic ductal adenocarcinoma, and affects tumor aggressiveness. *Oncogene* 2018 ; 66 : 1-15.
10. Anania S, Farnir M, Peiffer R, et al. Identification of myoferlin as a mitochondria-associated membranes component required for calcium signaling in PDAC cell lines. *Cell Commun Signal* 2024 ; 22 : 133.
11. Rademaker G, Boumahd Y, Peiffer R, et al. Myoferlin targeting triggers mitophagy and primes ferroptosis in pancreatic cancer cells. *Redox Biol* 2022 ; 53 : 102324.
12. Li Z, Zhang J, Yin J, et al. Targeting MYOF suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma progression by inhibiting ILF3-LCN2 signaling through disrupting OTUB1-mediated deubiquitination of ILF3. *Redox Biol* 2025 ; 84 : 103665.

13. Peiffer R, Laverdeur E, Gaigneaux A, *et al.* Targeting myoferlin in ER/Golgi vesicle trafficking reprograms pancreatic cancer-associated fibroblasts. *EMBO J* 2025 ; 44 : 6425-65.

14. Wang WS, Liu XH, Liu LX, *et al.* ITRAQ-based quantitative proteomics reveals myoferlin as a novel prognostic predictor in pancreatic adenocarcinoma. *J Proteomics* 2013 ; 91 : 453-65.

15. Gupta S, Yano J, Mercier V, *et al.* Lysosomal retargeting of myoferlin mitigates membrane stress to enable pancreatic cancer growth. *Nat Cell Biol* 2021 ; 23 : 232-42.

16. Chen X, Gong R, Wang L, *et al.* hnRNPLL regulates MYOF alternative splicing and correlates with early metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Lett* 2025 ; 611 : 217436.

17. Rademaker G, Costanza B, Anania S, *et al.* Myoferlin contributes to the metastatic phenotype of pancreatic cancer cells by enhancing their migratory capacity through the control of oxidative phosphorylation. *Cancers* 2019 ; 11 : 853.

