



HAL
open science

Rôle majeur pour p27 dans l'activité anti-tumorale d'un inhibiteur du protéasome

Murielle P Serres, Arnaud Besson

► To cite this version:

Murielle P Serres, Arnaud Besson. Rôle majeur pour p27 dans l'activité anti-tumorale d'un inhibiteur du protéasome. *Médecine/Sciences*, 2009, 25 (3), pp.213-214. 10.1051/medsci/2009253213 . hal-00432078

HAL Id: hal-00432078

<https://hal.science/hal-00432078>

Submitted on 13 Nov 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Rôle majeur pour p27 dans l'activité anti-tumorale d'un inhibiteur du protéasome
Critical role for p27 in mediating the antitumoral activity of a proteasome inhibitor

Murielle P. Serres^{1,2} et Arnaud Besson^{1,2}

**1. Université de Toulouse ; LBCMCP ; 118 Route de Narbonne, F-31062 Toulouse,
France**

2. CNRS ; LBCMCP-UMR5088 ; F31062 Toulouse, France

p27^{Kip1} (p27) contrôle la progression dans le cycle cellulaire en liant et inactivant les complexes cycline-CDK (cyclin-dependent kinase) [1]. En vertu de ce rôle d'inhibiteur de la prolifération cellulaire, p27 est un suppresseur de tumeur. A l'inverse des suppresseurs de tumeurs classiques comme p53, l'apparition de mutations dans le gène de p27 dans les cancers chez l'homme est quasi-inexistante. Par contre, au cours de la tumorigénèse, une dérégulation de l'expression de p27 est fréquemment observée. Dans les tumeurs humaines, la quantité de p27 dans le noyau est réduite : p27 est soit relocalisé du noyau vers le cytoplasme, soit maintenu à un niveau faible par augmentation de sa dégradation protéolytique. De plus, le faible niveau de p27 ou sa localisation cytoplasmique ont pu être corrélés à des tumeurs de haut grade et de mauvais pronostic [2, 3]. Ces observations suggèrent donc que la perte partielle de l'expression de p27 est un processus favorable pour le développement tumoral. Plus récemment, d'autres fonctions indépendantes de l'inhibition des complexes cycline-CDK ont été décrites. En effet, des travaux ont montré que p27 pouvait moduler la migration cellulaire en régulant directement l'activation de la petite GTPase RhoA [4, 5]. p27 a également été impliqué dans l'apoptose, et notamment dans la résistance à l'apoptose induite par la chimiothérapie ou l'irradiation. Cependant, sa fonction exacte dans ce processus, comme facteur pro- ou anti-apoptotique suivant les études, reste floue et controversée [3].

Les travaux de Nickeleit et al. publiés récemment dans *Cancer Cell* ont permis, par criblage de petites molécules, d'identifier une substance, l'argyrin A, capable d'augmenter le niveau de p27 dans les cellules tumorales [6]. Les auteurs ont remarqué que l'ajout d'argyrin A conduit à la stabilisation de p27. Des expériences *in vitro* et *in vivo* ont pu définir l'argyrin A comme un inhibiteur du protéasome. Le traitement par cet inhibiteur conduit à deux effets distincts suivant le type cellulaire utilisé: d'une part, à un arrêt de la prolifération probablement dû à la stabilisation de p27, et d'autre part à l'apoptose. De manière surprenante, il apparaît que l'induction de l'apoptose par l'argyrin A est strictement dépendante de la présence de p27, puisque cette réponse n'est observée ni dans des fibroblastes issus de souris knockout pour p27 ni dans les cellules Hela traités avec un siRNA dirigé contre p27. De plus, des fibroblastes de souris exprimant une forme mutante de p27

(p27CK⁻) qui ne peut plus interagir avec les complexes cycline-CDK présentent toujours ce phénotype, indiquant donc que l'effet de p27 sur l'apoptose induite par l'argyrin A est indépendant de sa régulation des complexes cycline-CDK. En revanche, l'activation de la caspase-3 est nécessaire pour la réponse apoptotique induite par l'argyrin A et p27. Ces résultats ont également été retrouvés *in vivo* dans un modèle de xéno greffe de cellules de carcinome du colon dans le flanc de souris. Dans ce modèle, l'injection d'argyrin A diminue la taille des tumeurs causée par une apoptose massive du tissu tumoral. De plus, les auteurs proposent que l'argyrin A interfère avec la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, notamment via une réduction de l'expression du facteur angiogénique VEGF. L'argyrin A ciblerait aussi l'intégrité des vaisseaux sanguins tumoraux préexistants en diminuant l'adhérence des cellules endothéliales conduisant à l'occlusion de ces vaisseaux. Ces effets sur le système vasculaire semblent également être dépendants de p27 et de son action directe sur la voie de signalisation de la GTPase RhoA, altérant le cytosquelette d'actine et les adhésions focales [5].

La conclusion majeure de cette étude est l'identification d'un rôle crucial de p27 dans l'activité anti-tumorale de l'argyrin A, un nouvel inhibiteur du protéasome. Cette activité est basée sur plusieurs mécanismes comme l'arrêt de la prolifération, l'apoptose ou encore l'inhibition de l'angiogénèse (Figure 1). p27 a déjà été impliqué dans l'activation du processus apoptotique, mais ces travaux étaient basés sur la surexpression de p27 à des niveaux non-physiologiques, par adénovirus [7-9]. De plus, le mécanisme impliqué n'a jamais été examiné. Ces nouvelles données apportent des éléments supplémentaires quant à l'implication de p27 dans l'apoptose, notamment le fait que l'activité d'inhibitrice de p27 envers les complexes cycline-CDK ne soit pas requise. Par contre, l'activation de la caspase-3 semble être essentielle à l'apoptose induite par p27, ainsi que la voie apoptotique intrinsèque faisant intervenir la libération de cytochrome C de la mitochondrie. Néanmoins, le mécanisme précis par lequel p27 exerce cette fonction reste à déterminer.

L'activité anti-tumorale de l'argyrin A est comparable à celle d'un autre inhibiteur du protéasome, le bortezomib, utilisé actuellement en clinique [10]. Cependant, ces inhibiteurs agissent par des mécanismes distincts pour induire l'apoptose des cellules tumorales, puisque l'effet du bortezomib est indépendant de p27. L'analyse du profil d'expression génique de cellules traitées révèle que le bortezomib altère l'expression d'un grand nombre de gènes (10 900) alors que l'argyrin A ne modifie l'expression que d'environ 500 gènes. L'argyrin A apparaît donc comme un inhibiteur bien plus spécifique du

protéasome que le bortezomib, et les profils d'expression génique induits par knock-down spécifique de sous-unités du protéasome sont similaires à celui causé par l'argyrin A. Cette plus grande spécificité de l'argyrin A le rend moins toxique *in vivo*. En effet, aucun signe d'inconfort ou de perte de poids n'a été observée chez les souris traitées par l'argyrin A contrairement aux souris traitées au bortezomib. L'argyrin A est donc un inhibiteur du protéasome prometteur au vue de son activité anti-tumorale et de son niveau de toxicité pour l'utilisation en thérapie anticancéreuse. De plus, le niveau d'expression de p27 pourrait être utilisé comme marqueur prédictif de réponse à l'argyrin A, p27 étant déjà un marqueur pronostic avéré dans plusieurs types de cancers [2]

Enfin, cet article relie p27 aux mécanismes essentiels au développement tumoral avec des rôles dans l'apoptose et l'angiogénèse qui semblent être indépendant de sa régulation des complexes cycline-CDK. Ces données s'ajoutent aux précédentes qui impliquaient p27 dans la migration et le processus métastatique. La poursuite de ces études permettra de mieux comprendre et caractériser les différentes fonctions de p27, leur régulation et surtout leur dérégulation au cours de la progression tumorale.

Références

1. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev* 1999; 13: 1501-12.
2. Chu IM, Hengst L, Slingerland JM. The Cdk inhibitor p27 in human cancer: prognostic potential and relevance to anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 253-67.
3. Besson A, Dowdy SF, Roberts JM. CDK Inhibitors: Cell Cycle Regulators and Beyond. *Dev Cell* 2008; 14: 159-69.
4. Besson A. [p27Kip1: tumor suppressor and oncogene?]. *Med Sci (Paris)* 2007; 23: 1089-91.
5. Besson A, Gurian-West M, Schmidt A, et al. p27Kip1 modulates cell migration through the regulation of RhoA activation. *Genes Dev* 2004; 18: 862-76.
6. Nicleleit I, Zender S, Sasse F, et al. Argyrin a reveals a critical role for the tumor suppressor protein p27(kip1) in mediating antitumor activities in response to proteasome inhibition. *Cancer Cell* 2008; 14: 23-35.
7. Katayose Y, Kim M, Rakkar AN, et al. Promoting apoptosis: a novel activity associated with the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Cancer Res* 1997; 57: 5441-5.
8. Katner AL, Hoang QB, Gootam P, et al. Induction of cell cycle arrest and apoptosis in human prostate carcinoma cells by a recombinant adenovirus expressing p27(Kip1). *Prostate* 2002; 53: 77-87.
9. Wang Q, Zhang M, Fang H, et al. Effect of adenovirus-mediated p27 gene expression on the proliferation and apoptosis of HL-60 and Raji cell lines. *Hematol J* 2004; 5: 519-23.
10. Orlovski RZ, Kuhn DJ. Proteasome inhibitors in cancer therapy: lessons from the first decade. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1649-57.

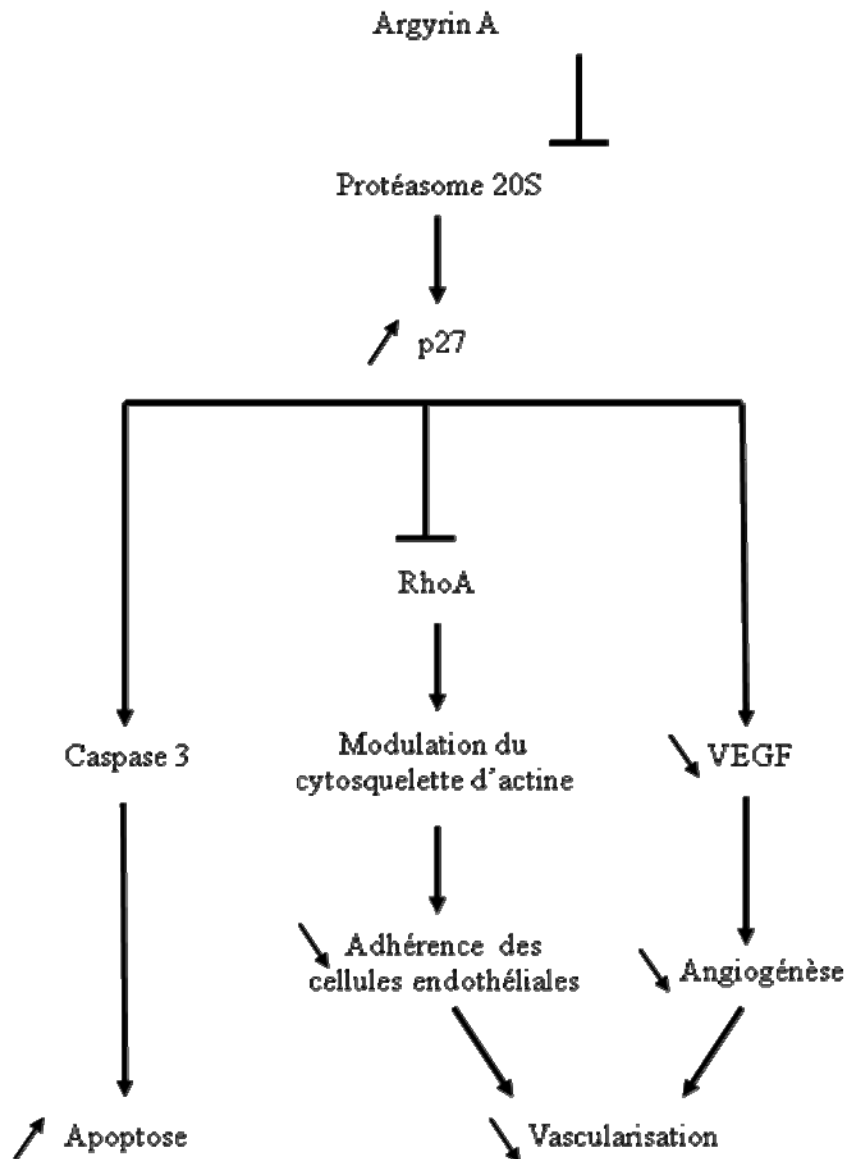


Figure 1 : L'activité anti-tumorale de l'argyirin A dépend de p27. L'argyirin A inhibe la sous-unité 20S du protéasome ce qui conduit, entre autre, à une stabilisation de p27. Cette stabilisation de p27 induit d'une part l'activation de la caspase-3 et à l'apoptose des cellules tumorales. D'autre part, p27 inhibe l'expression de VEGF et diminue l'angiogénèse. L'argyirin A diminue l'adhérence des cellules endothéliales au niveau des vaisseaux sanguins tumoraux via l'action inhibitrice de p27 de la voie de signalisation de RhoA, qui résulte en une diminution du nombre de fibres de stress d'actine et d'adhésions focales dans ces cellules. De manière générale, l'argyirin A diminue donc la vascularisation tumorale et augmente l'apoptose dans le tissu tumoral, tout cela de manière p27 dépendante.