

**NOUVEAUX MÉCANISMES DE RÉGULATION
DU CYCLE CELLULAIRE DÉMONTRÉS PAR L'ANALYSE
DE LA PROLIFÉRATION DES CELLULES THYROÏDIENNES
STIMULÉE PAR LA TSH ET L'AMP CYCLIQUE**

par le D^r Pierre ROGER (U.L.B.)

En dépit de l'existence de multiples formes de cancers et de multiples changements des profils d'expression génique observés dans les différentes cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales, un relativement petit nombre d'altérations essentielles sont partagées par la plupart, et peut-être toutes, les tumeurs. Parmi celles-ci, différentes mutations perturbent la régulation normale de la multiplication des cellules en démantelant des points de contrôle du cycle cellulaire qui limitent la division des cellules. Des perturbations des différentes étapes de la voie de signalisation cellulaire conduisant à l'inactivation d'un suppresseur central de tumeurs et régulateur essentiel du cycle cellulaire, la protéine pRb codée par le gène de susceptibilité au rétinoblastome, sont ainsi trouvées presque universellement dans une grande variété de cancers, quel que soit le degré de différenciation cellulaire conservé par ceux-ci. Les cancers sont donc au moins en partie des maladies du cycle cellulaire.

L'inactivation par phosphorylation de la protéine oncosuppresseur pRb est normalement initiée par la kinase dépendante des cyclines CDK4. On considère généralement que celle-ci est activée par l'une des trois cyclines D induites par les facteurs mitogènes extracellulaires. Les complexes cycline D-CDK4 constituent ainsi un intégrateur des cascades de signalisation mitogéniques avec le cycle cellulaire. Récemment, l'inactivation génétique conjointe de la CDK4 et de la CDK6 homologue, ou des trois cyclines D, a montré qu'elles n'exerceraient qu'un rôle facilitateur pour la prolifération normale dans une majorité de types cellulaires. Par contre, l'activité catalytique des kinases dépendantes des cyclines D apparaît indispensable à la transformation cellulaire par une grande variété d'oncogènes. Ceci renforce considérablement l'intérêt pour la CDK4 en tant que cible thérapeutique anticancéreuse.

Nos travaux sur les mécanismes de régulation de la prolifération des cellules épithéliales thyroïdiennes ont permis de définir un mode original de régulation du cycle cellulaire. Nous avons montré que la TSH induit la progression de ces cellules dans le cycle cellulaire via une augmentation de la concentration cellulaire d'AMPC, mais pas en activant les intermédiaires classiques des cascades de signalisation des facteurs de croissance. Notre modèle expérimental a fait apparaître un niveau inattendu de complexité du processus d'activation de la CDK4, régulé séparément à chacune de ses étapes. Ainsi, la TSH et l'AMPC n'induisent pas les cyclines D (la présence essentielle de cycline D3 dépend cependant de facteurs co-mitogènes facilitateurs comme l'insuline ou l'IGF-1), mais stimulent l'assemblage du complexe de cycline D3-CDK4. En outre, la TSH provoque la translocation nucléaire de ce complexe en stimulant son association avec la protéine p27 nucléaire, initialement considérée comme un inhibiteur des différents complexes cycline-CDK, mais dont l'accumulation est paradoxalement stimulée par la TSH. Cette association est inhibée par le TGF β . L'activité des complexes nucléaires de CDK4 requiert enfin une action supplémentaire dépendante de l'AMPC qui a pour cible la phosphorylation activatrice sur Thr172 de la CDK4. Ces différentes étapes étaient ainsi démontrées pour la première fois comme des cibles cruciales de régulation, potentiellement affectées dans des processus de tumorigenèse.

Notre étude de la phosphorylation de la CDK4 a nécessité le développement de nouveaux outils : séparation par électrophorèse bidimensionnelle des différentes formes phosphorylées ou non de la CDK4, identification par mutagenèse dirigée de la forme activée par phosphorylation sur Thr172 et caractérisation d'un nouvel anticorps phospho-spécifique de cette forme. Nous avons pu généraliser nos principales conclusions à d'autres systèmes. Par exemple, dans des cellules tumorales (gliome humain), la cycline D3 est fortement exprimée et associée constitutivement à la CDK4, mais l'activité de ce complexe reste dépendante de la phosphorylation de la CDK4 stimulée par le sérum. Nous postulons que la kinase activatrice des CDKs (CAK) constitutivement active ne peut être la kinase responsable de la phosphorylation régulée de la CDK4. L'identification des mécanismes inconnus qui permettent la régulation

de l'assemblage et de la phosphorylation des complexes de cycline D-CDK4 constitue notre présente priorité de recherche.

(Applaudissements)

*
* *