

Les phosphatases CDC25 : régulateurs du cycle cellulaire et oncogènes potentiels

Christophe Cans
Véronique Baldin
Valérie Mils
Bernard Ducommun

Les phosphatases CDC25 à double spécificité (phosphotyrosine et phosphosérine/thréonine) activent les kinases régulatrices du cycle cellulaire (les CDK) et contrôlent ainsi le déclenchement de l'entrée en mitose et la prolifération. La régulation de l'activité de ces phosphatases dépend de voies de signalisation impliquant les produits des proto-oncogènes *Ras*, *Raf* et *Myc*, et des dérégulations de leur expression pourraient avoir des conséquences oncogéniques. La recherche d'inhibiteurs spécifiques des phosphatases CDC 25 ouvre des perspectives pharmacologiques antitumorales nouvelles.

Depuis la découverte, à la fin des années 1980, de la protéine-kinase CDC2 dans des organismes phylogénétiquement aussi éloignés que les levures, l'étoile de mer ou l'homme, il est maintenant clairement établi que les mécanismes qui contrôlent la progression dans le cycle cellulaire sont largement conservés chez tous les eucaryotes.

Le complexe enzymatique formé de l'association de CDC2 et de sa sous-unité régulatrice, la cycline B, est responsable du déclenchement de l'entrée en mitose. Pour cette raison, et historiquement, la régulation de ce complexe, également connu sous le nom de MPF (*mitosis promoting factor*), a été la mieux étudiée. Schématiquement, dès son association en interphase avec la cycline B, la kinase CDC2 est phosphorylée sur la thréo-

nine 161 (T161) par une kinase activatrice, la CAK (*CDK-activating kinase*). L'enzyme est cependant maintenue inactive par la phosphorylation de sa thréonine 14 (T14) et de sa tyrosine 15 (Y15) par des kinases apparentées à Wee1. C'est la phosphatase CDC25, qui en déphosphorylant ces acides aminés, permet l'activation du complexe, et par conséquent la phosphorylation d'un certain nombre de substrats (comme par exemple les lamines) et le déclenchement de l'entrée en mitose [1, 2]. Sur ce modèle de régulation « simple », les eucaryotes supérieurs présentent un niveau de complexité supplémentaire caractérisé par l'existence de toute une famille de kinases apparentées à CDC2, les kinases dépendantes des cyclines (ou CDK). Ces enzymes associées à différentes cyclines interviennent en des points-

ADRESSES

C. Cans : étudiant en thèse, bourse MESR.
V. Baldin : docteur ès sciences de l'université Paul-Sabatier de Toulouse, chargée de recherche au Cnrs.
V. Mils : docteur ès sciences de l'université Paul-Sabatier de Toulouse, maître de conférences des universités.
B. Ducommun : docteur en médecine, docteur ès sciences, professeur des universités. Institut de pharmacologie et de biologie structurale, Cnrs-UPR 9062, Université Paul-Sabatier, 205, route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex, France.

clés du contrôle du cycle cellulaire comme la transition G1/S (figure 1) (m/s n° 2, vol. 12, p. 165).

L'identification initiale de nombreux régulateurs du cycle cellulaire chez des levures modèles a permis la recherche de leurs analogues dans d'autres organismes grâce à des cribles génétiques simples de complémentation fonctionnelle. Ainsi, ont été identifiées des protéines apparentées à la phosphatase CDC25 de levure, capables de remplacer sa fonction déficiente dans un mutant thermosensible. L'utilisation de la PCR a également permis de compléter cette liste et de l'élargir à de très nombreux organismes eucaryotes (Tableau I). Chez l'homme, trois gènes *CDC25* ont été identifiés (*CDC25A*, *B* et *C*) [3-5] (figure 1) et, récemment, nous avons montré qu'il existe au moins trois variants de la protéine *CDC25B* (*B1*, *B2* et *B3*) résultant de l'épissage alternatif du même ARN pré-messager [6].

Pendant longtemps, la fonction biochimique de la protéine *CDC25* est restée incomprise. Cependant, la mise en évidence *in vitro* et *in vivo* de sa capacité de déphosphoryler *CDC2*, et la présence d'un motif (HCXXXXXR)* qu'elle partage avec le domaine catalytique de la phosphatase à sérine et tyrosine Vh1 du virus de la vaccine, ont permis de réaliser que cette enzyme appartient au groupe encore restreint des phosphatases à double spécificité [7].

Dans la suite de cette revue nous n'aborderons que les travaux concernant les trois phosphatases *CDC25* humaines : *CDC25A*, *B* et *C*. Les résultats obtenus dans d'autres organismes modèles ne seront évoqués que lorsqu'ils apportent une contribution à la compréhension du rôle de cette famille de phosphatase.

Régulation et cibles des phosphatases *CDC25*

La phosphatase *CDC25C* est une protéine essentiellement nucléaire, d'abondance constante au cours du cycle cellulaire. En revanche, l'expression de son message est maximale en fin de phase G2, et semble réglée par

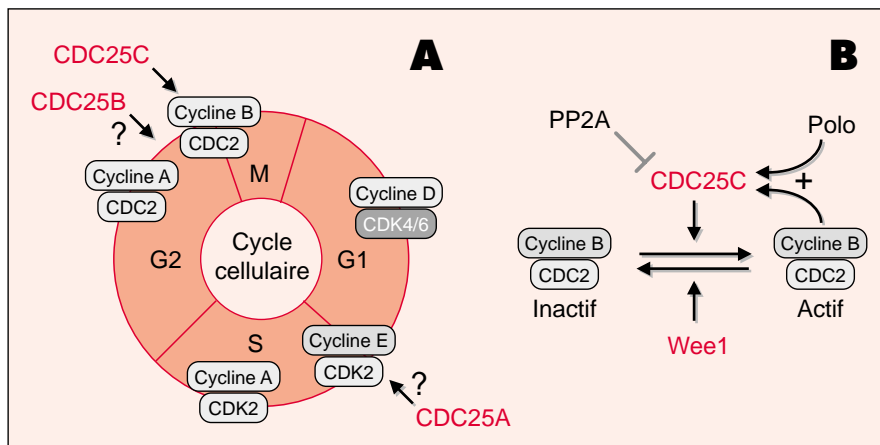


Figure 1. **Contrôle du cycle cellulaire par les complexes CDK-cyclines.** A. Des complexes enzymatiques à activité kinase, composés d'une sous-unité catalytique (la CDK) et d'une sous-unité régulatrice (la cycline) contrôlent la progression entre les différentes étapes du cycle cellulaire. L'activité de ces enzymes est elle-même réglée par les phosphatases *CDC25A*, *B* et *C*. B. Alors que la protéine-kinase *Wee1* phosphoryle et inactive les complexes *CDC2-Cycline B*, la phosphatase à double spécificité *CDC25C* permet leur activation. L'activité de *CDC25C* est elle-même réglée positivement par des complexes *CDK/cycline* (dont *CDC2-Cycline B*) et par la kinase *Polo*, et négativement par la phosphatase *PP2A* dont l'activité serait liée au contrôle de l'achèvement de la réplication.

la présence d'éléments CDE (*cell cycle dependent element*) que l'on retrouve également dans les promoteurs de la cycline A et de *CDC2* [8]. Si l'on micro-injecte dans les cellules HeLa des anticorps spécifiques de cette phosphatase, on constate que l'entrée en mitose est inhibée. Ce résultat suggère, d'une part, que *CDC25C* joue un rôle à la transition G2/M et, d'autre part, que sa cible serait le complexe *CDC2/cycline B* [9]. Des expériences réalisées *in vitro* ont confirmé ces résultats et ont également permis de montrer que le complexe *CDC2/cycline B* est capable, en retour, de phosphoryler *CDC25C* et d'augmenter ainsi son activité phosphatase [10] (voir figure 1). Notons cependant que d'autres complexes *CDK/cycline* sont capables de phosphoryler et d'activer *CDC25C in vitro* [11]. La phosphorylation de *CDC25C* semble donc jouer un rôle important dans la régulation de son activité à la transition G2/M. Ainsi, les kinases de la famille *Polo* (connue chez l'homme sous le nom de *PLK*), pourraient également participer à cette activation. Cela a été clairement mis en évidence dans les ovocytes de xénope où *PLX* (la kinase *Polo* du xénope) s'associe à l'analogue de *CDC25C* et potentialise par phos-

phorylation son activité phosphatase [12]. L'analyse des phénotypes de mutants de drosophile et de levure montre que la kinase *Polo* est essentielle à la formation du fuseau mitotique bipolaire et à l'accomplissement de la cytokinèse (pour revue, voir [13]). La phosphorylation de *CDC25C* par la kinase *Polo* participerait donc à la coordination des différents événements mitotiques.

Tableau I

DES PHOSPHATASES *CDC25* CHEZ TOUS LES EUCARYOTES (liste non exhaustive)

<i>S. pombe</i>	<i>CDC25</i>	[38]
<i>S. cerevisiae</i>	<i>Mih1</i>	[39]
<i>Aspergillus</i>	<i>NimT</i>	[40]
Drosophile	<i>String</i>	[41]
	<i>Twine</i>	[42]
Patelle	<i>CDC25</i>	[43]
Xénope	<i>XCDC25-1</i>	[44]
	<i>XCDC25-A</i>	[45]
Souris	<i>CDC25M1</i>	[46]
	<i>CDC25M2</i>	[47]
Homme	<i>CDC25A</i>	[5]
	<i>CDC25B1, 2, 3</i>	[4, 6]
	<i>CDC25C</i>	[3]

* H: His; C: Cys; R: Arg; X: n'importe quel acide aminé.

In vitro, la phosphorylation de CDC25C ne peut être maintenue qu'en présence d'acide okadaïque, un inhibiteur spécifique de la phosphatase PP2A. Par ailleurs, des expériences menées chez le xénope ont permis de montrer que l'inactivation du complexe CDC2/cycline B dépend de la fonction de PP2A, et cela jusqu'à l'achèvement de la réplication. Ainsi, les mécanismes qui règlent l'activité de la phosphatase PP2A semblent également impliqués dans un processus couplant l'activation de CDC25C (et de ce fait du complexe CDC2/cycline B) à l'achèvement de la réplication [14].

La phosphatase CDC25B est une protéine essentiellement cytoplasmique dont l'abondance est maximale en fin de phase G2 [15]. Des travaux récents ont suggéré que CDC25B serait la cible de la fraction cytoplasmique du complexe CDC2/cycline B responsable des changements de la dynamique des microtubules observés en prophase [15]. Toutefois, un rôle de CDC25B plus tôt dans le cycle cellulaire n'est pas exclu car cette phosphatase semble également capable de déphosphoryler et d'activer les complexes CDK2/cycline A et CDK2/cycline E [16]. L'existence des variants d'épissage CDC25B1, B2 et B3 pose également le problème de la régulation spécifique de leurs activités, de leurs localisations subcellulaires, ainsi que de la spécificité éventuelle de leurs substrats.

La troisième phosphatase, CDC25A, est principalement synthétisée en fin de phase G1 [17] et présente une localisation cytoplasmique [18]. Dans les cellules HeLa, des expériences de micro-injection d'anticorps dirigés contre cette phosphatase montrent une inhibition de la synthèse d'ADN, indiquant que CDC25A serait requise pour l'entrée et la progression en phase S [17, 19]. Ce résultat est confirmé par le fait qu'un mutant sans activité catalytique de CDC25A (par mutation de la cystéine 430 en sérine), est capable – probablement par un mécanisme de stabilisation entre enzyme et substrat – d'interagir fortement avec les complexes CDK2/cycline E et CDK2/cycline A dont on sait qu'ils contrôlent la transition G1/S et la progression en phase S [20]. En outre, l'existence d'une boucle d'auto-amplification de

l'activité phosphatase comparable à celle décrite pour CDC25C (voir aussi *figure 1*) a également été suggérée pour CDC25A. Le complexe CDK2/cycline E pourrait être un substrat de la phosphatase CDC25A capable, en retour, de la phosphoryler et d'augmenter son activité [19]. Chez la levure *S. pombe*, l'abondance de la phosphatase CDC25 est également réglée par des mécanismes de protéolyse qui mettent en jeu le protéasome et des processus d'ubiquitinylation. En effet, la perte de fonction du gène *PUB1* (*protein ubiquitin ligase 1*) entraîne l'accumulation de CDC25 et l'activation précoce de l'entrée en mitose des levures [21]. Chez l'homme, des mécanismes de dégradation similaires semblent également être impliqués dans le contrôle de l'expression de la phosphatase CDC25B [22].

Un lien entre Ras-Raf et le cycle cellulaire

Des études biochimiques ont révélé que, dans des immunoprécipités de CDC25A réalisés à partir d'extraits d'ovocytes de xénope ou de cellules HeLa, la protéine-kinase Raf est associée à la phosphatase CDC25A. Des expériences de phosphorylation *in vitro* par la kinase Raf suggèrent également que CDC25A et CDC25B en sont des substrats, et que cette phosphorylation participe à l'activation de ces phosphatases. Une co-localisation sous la membrane plasmique de la protéine Ras, de la kinase Raf, et des phosphatases CDC25A ou CDC25B a été observée dans les cellules HeLa [23]. Il est donc tentant d'imaginer qu'en réponse à des signaux extracellulaires, en parallèle avec l'activation d'autres voies de signalisation, la phosphatase CDC25A recrutée dans un complexe Ras-Raf-CDC25A soit activée et puisse ainsi régler l'activité des complexes cyclines/CDK de phase G1. Des études d'interaction utilisant le système double hybride ont également montré la capacité d'association des protéines de la famille 14.3.3 à la kinase Raf et à la phosphatase CDC25A. L'analyse d'immunoprécipitation à partir de lysats de cellules d'insectes Sf9 dans lesquelles les protéines recombinantes Raf, 14.3.3 et CDC25A sont co-synthétisées a également permis

de montrer l'existence d'un complexe multimoléculaire [24]. Les protéines 14.3.3 sont des protéines très conservées et synthétisées de manière ubiquitaire (pour revue [25]). Elles n'ont pas d'activité catalytique, mais il a été proposé que leur association à Raf participe à l'activation de cette kinase par Ras. Dans la plupart des cas, les protéines 14.3.3 reconnaissent un motif protéique R(S)X_{1,2}S(P)X(P)* dans lequel le résidu sérine doit être phosphorylé. De tels motifs sont présents, entre autres, dans les séquences des phosphatases CDC25A et B, et dans celle de la kinase Raf [25]. Les protéines 14.3.3 pourraient agir de manière stœchiométrique en tant qu'adaptateurs moléculaires, ou pourraient permettre un ciblage vers des protéines cibles et/ou dans un compartiment cellulaire donné. Elles pourraient ainsi, en connectant la kinase Raf et les phosphatases CDC25, permettre la transmission directe de signaux venus de l'environnement vers les mécanismes de contrôle du cycle cellulaire et constituer une voie alterne ou complémentaire de celles des MAP kinases (*figure 2*).

CDC25A et CDC25B : cibles du facteur de transcription Myc-Max

Le facteur de transcription hétérodimérique Myc-Max est impliqué dans le contrôle de la prolifération, de la différenciation cellulaire et de l'apoptose (pour revue [26]). Son activation précoce par les facteurs de croissance permet à la cellule de passer d'un état de quiescence G₀ à un état de phase de croissance en G₁, puis de progresser dans le cycle cellulaire. Le groupe de D. Beach (*Cold Spring Harbor Laboratory*, New York, USA) a montré que l'activation de Myc induit une augmentation des ARN messagers de CDC25A et de CDC25B. Cette activation transcriptionnelle est directe ; en effet le complexe Myc-Max se lie aux domaines CACGTG consensus retrouvés dans les introns des gènes *CDC25A* et *CDC25B* (*m/s n° 1, vol. 13, p. 129*) [27].

La double potentialité de Myc – apoptose ou prolifération – dépend

** R: Arg; S: Ser; P: Pro; X: n'importe quel acide aminé.

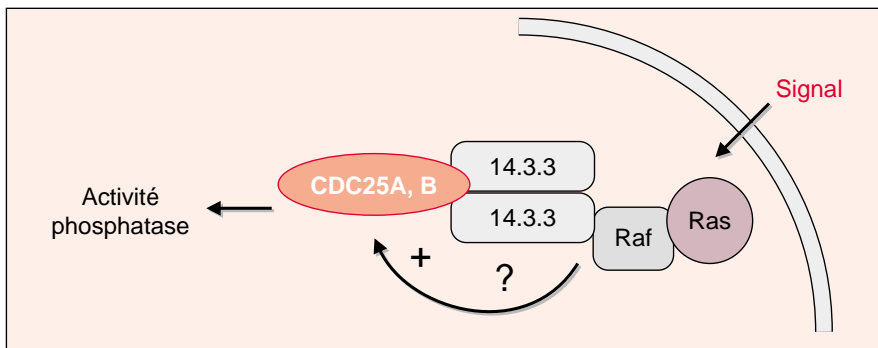


Figure 2. **Un lien entre Ras-Raf et le cycle cellulaire par l'intermédiaire des phosphatases CDC25.** L'activité des phosphatases CDC25A et B pourrait être réglée en réponse à un signal extracellulaire via sa phosphorylation par la kinase Raf. Les protéines de la famille 14.3.3 pourraient être impliquées dans l'assemblage ou le ciblage de ces complexes multiprotéiques.

largement d'autres voies de signalisation mettant en jeu, en particulier, les facteurs de survie comme Bcl2 et la présence d'une protéine p53 fonctionnelle. En l'absence de signaux prolifératifs, par exemple dans un milieu pauvre en sérum (0,1%), l'activation de Myc induit l'apoptose des fibroblastes murins. La surexpression de CDC25A, et à un moindre degré de CDC25B, conduit également au même phénomène. À l'inverse, l'apoptose induite par Myc est largement contrecarrée si les cellules sont incubées avec un oligonucléotide antisens de CDC25A, correspondant à la région de début de la traduction. L'apoptose induite par la surexpression de CDC25A est également très faiblement observée dans des cellules *p53*^{-/-} [27]. La transcription du gène de la phosphatase CDC25A est également sous le contrôle d'éléments de réponse aux facteurs de transcription de la famille Smad dont l'activité dépend de la phosphorylation directe par le récepteur du TGFβ (J. Massagué, communication personnelle). L'ensemble de ces résultats indique que la régulation de l'activation de la phosphatase CDC25A est une étape-clé du contrôle de la prolifération et de l'apoptose.

CDC25A et CDC25B : oncogènes potentiels

La co-transfection de fibroblastes murins par CDC25A ou B et simultanément par le mutant *Ha-Ras*^{G12V} (mutation activatrice de la glycine 12 en valine), les immortalise et leur permet de former des foyers à

confluence. Ces cellules transformées sont également capables de former des colonies en agar mou [28]. Dans cette étude, il a été également montré que les fibroblastes transformés par CDC25A ou B et *Ha-Ras*^{G12V} induisent la formation de tumeurs lorsqu'ils sont injectés à des souris immunodéficientes. La transformation cellulaire par CDC25A ou CDC25B, sans la coopération avec Ras, est également observée dans des cellules déficientes en anti-oncogène Rb [28].

Le rôle crucial que jouent les phosphatases CDC25A et B dans le contrôle de la prolifération a été également suggéré par l'étude du mode d'action d'oncoprotéines virales. En effet, dans des fibroblastes humains (IMR90 ou MS107), E1A induit l'expression transcriptionnelle de plusieurs régulateurs du cycle cellulaire, dont la cycline E et la phosphatase CDC25A, puis l'entrée en phase S des cellules [29]. L'injection d'anticorps dirigés contre la protéine CDC25A, permet de prévenir cet événement. Dans des cellules fibroblastiques transformées par le virus SV40, une augmentation de l'ARN messager codant pour la phosphatase CDC25B a aussi été observée [4]. L'augmentation de la synthèse des phosphatases CDC25A et B semble donc être un élément essentiel pour l'induction de la phase S par les oncoprotéines virales, et par conséquent pour la réplication de l'ADN viral. Ces expériences suggérant un rôle oncogénique potentiel de CDC25A et B sont largement confortées par les résultats d'une étude rétrospec-

tive réalisée sur 124 tumeurs du sein non invasives traitées par mastectomie. L'hybridation *in situ* sur les coupes des tumeurs a révélé que CDC25B était surexprimé dans 32% des prélèvements [28]. Cette augmentation de l'expression du messager a été corrélée à un accroissement de la microvascularisation de la tumeur, ainsi qu'à un plus fort taux de récurrence et à une diminution de la survie des patientes. Il est possible que les trois variants d'épissage de CDC25B ne soient pas impliqués de façon semblable dans le processus de transformation. Cependant, la technique utilisée dans cette étude ne permet pas d'apporter cette précision. Seule une étude clinique détaillée devrait permettre de répondre clairement à cette question et d'établir dans quelle mesure la recherche de l'expression tumorale d'un ou de plusieurs variants de CDC25B pourrait avoir une valeur pronostique.

De nouvelles cibles pharmacologiques ?

Le développement de nouvelles stratégies pharmacologiques du contrôle de la prolifération fondées sur l'idée d'une modulation de l'activité des complexes CDK/cycline est aujourd'hui envisageable. Cette perspective est séduisante car, bien que le problème de la spécificité de ciblage vis-à-vis de la cellule tumorale n'en soit pas *a priori* pour autant résolu, une telle démarche aurait au moins le mérite de conduire vers des voies thérapeutiques nouvelles. De nombreuses cibles potentielles peuvent ainsi être envisagées. Les CDK elles-mêmes font l'objet d'une intense recherche dans ce domaine et des inhibiteurs relativement spécifiques comme l'olomoucine et la roscovitine ont déjà été identifiés [30, 31]. Les données cristallographiques du complexe entre la kinase CDK2 et plusieurs de ces molécules inhibitrices apportent aujourd'hui les bases structurales qui seront nécessaires pour le développement rationnel de nouvelles molécules par les approches du *drug design* [32, 33]. L'activité antiproliférative des inhibiteurs des CDK (*m/s n° 3, vol. 11, p. 349*) illustre également les propriétés que l'on souhaiterait pouvoir

mimer avec des molécules d'intérêt pharmacologique, et les résultats de travaux utilisant des peptides minimaux capables d'inhiber la prolifération suggèrent qu'une telle approche puisse être envisageable [34].

Dans la même optique, et compte tenu des observations sur un rôle potentiellement oncogénique des phosphatases CDC25A et B, la recherche d'inhibiteurs spécifiques de ces enzymes présente aujourd'hui un intérêt majeur pour de nombreux industriels. A cette fin, des cribles ont été proposés [35] et brevetés [36], et des molécules capables d'inhiber l'activité des phosphatases CDC25 ont déjà été identifiées [37]. La caractérisation structurale des phosphatases CDC25 devrait également permettre de faire progresser la recherche dans cette direction ■

RÉFÉRENCES

- Morgan DO. Principles of CDK regulation. *Nature* 1995; 374: 131-4.
- Nigg EA. Targets of cyclin-dependent protein kinases. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 187-93.
- Sadhu K, Reed SI, Richardson H, Russell P. Human homolog of fission yeast CDC25 mitotic inducer is predominantly expressed in G2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5139-43.
- Nagata A, Igarashi M, Jinno S, Suto K, Okayama H. An additional homolog of the fission yeast CDC25 gene occurs in humans and is highly expressed in some cancer cells. *New Biol* 1991; 3: 959-68.
- Galaktionov K, Beach D. Specific activation of CDC25 tyrosine phosphatases by B-type cyclins: evidence for multiple roles of mitotic cyclins. *Cell* 1991; 67: 1181-94.
- Baldin V, Cans C, Superti-Furga G, Ducommun B. Alternative splicing of the human CDC25B tyrosine phosphatase. Possible implications for growth control? *Oncogene* 1997; 14: 2485-95.
- Fauman EB, Saper MA. Structure and function of the protein tyrosine phosphatases. *Trends Biochem Sci* 1996; 21: 413-7.
- Zwicker J, Lucibello FC, Wolfrum LA, Gross C, Truss M, Engeland K, Müller R. Cell cycle regulation of the cyclin A, CDC25C and CDC2 genes is based on a common mechanism of transcriptional repression. *EMBO J* 1995; 14: 4514-22.
- Millar J, Blevitt J, Gerace L, Sadhu K, Featherstone C, Russell P. p55 CDC25 is a nuclear phosphoprotein required for the initiation of mitosis in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10500-4.
- Hoffmann I, Clarke P, Marcote MJ, Karsenti E, Draetta G. Phosphorylation and activation of human CDC25-C by CDC2-cyclin B and its involvement in the self amplification of MPF at mitosis. *EMBO J* 1993; 12: 53-63.
- Izumi T, Maller JL. Phosphorylation and activation of the xenopus CDC25 phosphatase in the absence of CDC2 and cdk2 kinase activity. *Mol Biol Cell* 1995; 6: 215-26.
- Kumagai A, Dunphy WG. Purification and molecular cloning of Plx1, a CDC25-regulatory kinase from Xenopus egg extracts. *Science* 1996; 273: 1377-80.
- Glover DM, Ohkura H, Tavares A. Polo kinase: the choreographer of the mitotic stage? *J Cell Biol* 1996; 135: 1681-4.
- Clarke PR, Hoffmann I, Draetta G, Karsenti E. Dephosphorylation of CDC25-C by type-2A protein phosphatase: specific regulation during the cell cycle in Xenopus egg extracts. *Mol Biol Cell* 1993; 4: 397-411.
- Gabrielli BG, De Souza CPC, Tonks ID, Clark JM, Hatward NK, Ellem KAO. Cytoplasmic accumulation of CDC25B phosphatase in mitosis triggers centrosomal microtubule nucleation in HeLa cells. *J Cell Science* 1996; 109: 1081-93.
- Sebastian B, Kahizuba A, Hunter T. CDC25M2 activation of cyclin-dependent kinases by dephosphorylation of threonine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3521-4.
- Jinno S, Suto K, Nagata A, Igashari M, Kanaoka Y, Nojima H, Okayama H. CDC25A is a novel phosphatase functioning early in the cell cycle. *EMBO J* 1994; 13: 1549-56.
- Mizoguchi S, Kim KH. Expression of CDC25 phosphatases in germ cells of the rat testis. *Biol Reprod* 1997; 56: 1474-81.
- Hoffmann I, Draetta GF, Karsenti E. Activation of the phosphatase activity of human CDC25 A by a cdk2-cyclin E dependent phosphorylation at the G1/S transition. *EMBO J* 1994; 13: 4302-10.
- Xu X, Burke SP. Roles of active site residues and the NH2-terminal domain in the catalysis and substrate binding of human CDC25. *J Biol Chem* 1996; 271: 5118-24.
- Nefsky B, Beach D. Pub1 acts as an E6-AP-like protein ubiquitin ligase in the degradation of CDC25. *EMBO J* 1996; 15: 1301-2.
- Baldin V, Cans C, Knibiehler M, Ducommun B. Phosphorylation of human CDC25B phosphatases by CDK1/cyclin A triggers its proteasome-dependent degradation. *J Biol Chem* 1997; 272: 32731-5.
- Galaktionov K, Jessup C, Beach D. Raf1 interaction with CDC25 phosphatase ties mitogenic signal transduction to cell cycle activation. *Genes Dev* 1995; 9: 1046-58.
- Conklin DS, Galaktionov K, Beach D. 14-3-3 proteins associate with CDC25 phosphatases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7892-6.
- Aitken A. 14-3-3 and its possible role in co-ordinating multiple signalling pathways. *Trends Cell Biol* 1996; 6: 341-7.
- Marcu KB, Bossone SA, Patel AJ. Myc function and regulation. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 809-60.
- Galaktionov K, Chen X, Beach D. CDC25 cell-cycle phosphatase as a target of c-myc. *Nature* 1996; 382: 511-7.
- Galaktionov K, Lee AK, Eckstein J, Draetta G, Meckler J, Loda M, Beach D. CDC25 phosphatases as potential human oncogenes. *Science* 1995; 269: 1575-7.
- Spitkovsky D, Jansen-Dürr P, Karsenti E, Hoffmann I. S-phase induction by adenovirus E1A requires activation of CDC25A tyrosine phosphatase. *Oncogene* 1996; 12: 2549-54.
- Meijer L, Borgne A, Mulner O, Chong J, Blow JJ, Inagaki N, Inagaki M, Delcros JG, Moulinoux JP. Biochemical and cellular effects of roscovitine, a potent and selective inhibitor of the cyclin-dependent kinases CDC2, cdk2 and cdk5. *Eur J Biochem* 1997; 243: 527-36.
- Meijer L. Chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Trends Cell Biol* 1997; 6: 393-7.
- Kim S, Shulze-Gahmen U, Brandsen J, De Azevedo WF Jr. Structural basis for chemical inhibition of cdk2. In: Meijer L, Guidet S, Vogel L, eds. *Progress in cell cycle research*, vol. 2. New York: Plenum Press, 1996: 137-46.
- De Azevedo WF, Jr, Mueller-Dieckmann HJ, Shulze-Gahmen U, Worland PJ, Sausville E, Kim SH. Structural basis for specificity and potency of a flavonoid inhibitor of human CDK2, a cell cycle kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2735-40.
- Fahraeus R, Paramio JM, Ball KL, Lain S, Lane DP. Inhibition of pRb phosphorylation and cell-cycle progression by a 20-residue peptide derived from p16^{CDKN2/INK4A}. *Curr Biol* 1996; 6: 84-91.
- Baratte B, Meijer L, Galaktionov K, Beach D. Screening for antimitotic compounds using the CDC25 tyrosine phosphatase, an activator of the mitosis-inducing p34^{CDC2}/cyclin B^{CDC13} protein kinase. *Anticancer Res* 1992; 12: 873-80.
- Draetta G, Damagnez V, Cottarel G. Methods of identifying inhibitors of CDC25 phosphatases. 1995; US Patent #5,443,962.
- Horiguchi T, Nishi K, Hakoda S, Tanida S, Nagata A, Okayama H. Dnacin A1 and dnacin B1 are antitumor antibiotic that inhibit CDC25B phosphatase activity. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 2139-41.
- Russell P, Nurse P. CDC25⁺ functions as an inducer in the mitotic control of fission yeast. *Cell* 1986; 45: 145-53.
- Russell P, Moreno S, Reed SI. Conservation of mitotic controls in fission and budding yeasts. *Cell* 1989; 57: 295-303.
- O'Connell MJ, Osmani AH, Morris NR, Osmani SA. An extra copy of nimE/cyclinB elevates pre-MPF levels and partially suppresses mutation of nimT/CDC25 in *Aspergillus nidulans*. *EMBO J* 1992; 11: 2139-49.
- Edgar BA, O'Farrell PH. Genetic control of cell division patterns in the Drosophila embryo. *Cell* 1989; 57: 177-87.

RÉFÉRENCES

42. Alphey L, Jimenez J, White-Cooper H, Dawson I, Nurse P, Glover DM. Twine, a CDC25 homolog that functions in the male and female germline of *Drosophila*. *Cell* 1992; 69: 977-88.

43. Van der Kooij A, Nederbragt AJ, Goedemans HJ, van Loon AE. The stringlike genes of the limpet *Patella vulgata*. *Gene* 1996; 172: 261-5.

44. Kumagai A, Dunphy WG. Regulation of the CDC25 protein during the cell cycle in *Xenopus* extracts. *Cell* 1992; 70: 139-51.

45. Okazaki K, Nishizawa M, Furono N, Yasuda H, Sagata N. Differential occurrence of CSF-like activity and transforming activity of Mos during the cell cycle in fibroblasts. *EMBO J* 1992; 11: 2447-56.

46. Nargi JL, Woodford-Thomas TA. Cloning and characterization of a CDC25 phosphatase from mouse lymphocytes. *Immunogenetics* 1994; 39: 99-108.

47. Kakizuka A, Sebastian B, Borgmeyer U, Hermans-Borgmeyer I, Bolado J, Hunter T, Hoekstra MF, Evans RM. A mouse CDC25 homolog is differentially and developmentally expressed. *Genes Dev* 1992; 6: 578-90.

48. Sanchez Y, Wong C, Thoma RS, Richman R, Wu Z, Piwnica-Worms H, Elledge S. Conservation of the Chk1 checkpoint pathway in mammals: linkage of DNA damage to Cdk regulation through cdc25. *Science* 1997; 277: 1497-501.

49. Peng CY, Graves PR, Thoma RS, Wu Z, Shaw AS, Piwnica-Worms H. Mitotic and G2 checkpoint control: regulation of 14.3.3 protein binding by phosphorylation of CDC25C on serine-216. *Science* 1997; 277: 1501-5.

Note ajoutée aux épreuves

Des travaux publiés après la rédaction de cet article [48, 49], montrent que l'interaction entre les protéines 14.3.3 et CD25C dépend de la phosphorylation de celle-ci par la kinase CHK1, elle-même activée par des lésions de l'ADN. Ainsi, en réponse à des dommages génomiques, CDC25C ne pourrait plus accéder aux complexes CDK/cycline responsables de l'entrée en mitose et la cellule serait arrêtée en G2. La régulation de la fonction de CDC25C participerait ainsi également aux mécanismes de surveillance du cycle cellulaire.

TIRÉS À PART

B. Ducommun.

Summary

CDC25 phosphatase cell cycle regulators are putative oncogenes

CDC25 dual-specificity phosphatases are evolutionary conserved enzymes that play an essential role in growth control through the activation of cyclin-dependent kinase activity. Regulation of the CDC25 phosphatases appears to be dependent on Ras, Raf, and Myc oncogene signaling pathways. Furthermore, recent reports have shown that an altered regulation of these enzymes may have oncogenic properties. Here, we summarize our current knowledge on the role of CDC25 phosphatase on cell cycle control and we present the data in favor of a role for CDC25 in carcinogenesis. We also discuss the pharmacological prospects that arise from these results.

La Science au service de l'Homme

1^{re} rencontre clinique autour du gène suppresseur de tumeur *p53*

Organisateur : T. Soussi – Président d'honneur : P. May



Jeudi 12 mars 1998
8 h 30-18 h

Institut Curie, Amphithéâtre, 12 rue Lhomond, 75005 Paris, France

But : Définir les intérêts cliniques (relation avec le pronostic ou la réponse au traitement) de l'analyse des altérations du gène *p53* dans les cancers humains

Contenu : Discussion des diverses approches d'analyse des altérations du gène *p53*. Évaluation de l'état du gène *p53* dans divers types de cancer (sein, côlon, poumon, œsophage, système nerveux, hémopathies)

Orateurs : E. Brambilla – P. de Crémoux – H. de Thé – P. Fenaux – J.F. Flejou – T. Frebourg – P. Hainaut – P. Hammel – P. Laurent-Puig – M. Marty – M.C. Mathieu – J.P. Metges – H. Ohgaki – J.P. Peyrat – A. Puisieux – S. Scholl – F. Spyrtatos – X. Sastre – D. Stoppa-Lyonnet – C. Theillet – G. Zalcman

Contact : Nathalie Ghomari, AMGEN-ROCHE – Tél. : 06 11 62 64 20 ou 01 64 48 01 05

Cette journée bénéficie du soutien des laboratoires AMGEN-ROCHE