► Depuis la découverte des cyclines, de nombreuses études illustrent le rôle émergent des régulateurs du cycle cellulaire dans différentes fonctions métaboliques telles que l'adipogenèse, l'homéostasie glucidique et la dépense énergétique. L'étude de différents modèles murins, au travers de l'invalidation d'acteurs du cycle cellulaire tels que des cyclines (Cyc) ou des kinases dépendantes des cyclines (Cdk), ou celle de facteurs de transcription, a permis de mettre à jour leur rôle prépondérant dans ces différentes voies métaboliques. Dans cette revue, nous explorons les différents rôles des régulateurs du cycle cellulaire, indépendamment de leur contrôle sur la prolifération. ◀

Dans les organismes multicellulaires, la croissance et la prolifération cellulaires sont étroitement contrôlées par les nutriments et les facteurs de croissance. En réponse à ces stimulus, les cellules induisent des cascades de signalisation spécifiques permettant ainsi l'incorporation et l'utilisation des nutriments. La plupart de ces cascades de signalisation, comme les voies Ras ou PI3K/Akt, convergent vers l'activation des régulateurs du cycle cellulaire impliquant les cyclines, dont le rôle est d'activer leurs kinases, les Cdk (Figure 1). Les Cdk sont des sérine/thréonine kinases qui, complexées à leurs cyclines, assurent la transmission du signal vers des facteurs de transcription qui permettent la progression du cycle cellulaire. Pendant la phase G1, les Cdk phosphorylent des substrats spécifiques comme la famille des « protéines poches » (pRb [protéine du rétinoblastome], p107 et p130) qui sont les répresseurs principaux de gènes dont les produits sont impliqués dans la transition G1/S [1]. Ces protéines poches exercent leur fonction en s'associant à des facteurs de transcription, principalement la famille des E2F. La phosphorylation de pRb libère les complexes transcriptionnels E2F qui peuvent alors induire l'expression de gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire (cycline D1, cycline E, DHFR [dihydrofolate réductase]), la réparation de l'ADN, l'apoptose, le développement et la différenciation [2, 3].

Le double jeu des régulateurs du cycle cellulaire

Contrôle de la prolifération et du métabolisme

Sylviane Lagarrigue, Émilie Blanchet,
Jean-Sébastien Annicotte, Lluís Fajas

IGMM, Institut de génétique moléculaire de Montpellier, F-34293, France ;
CNRS UMR5535, Montpellier, F-34293 ;
Université de Montpellier 1, F-34293 ; 1919, route de Mende, Montpellier, F-34293, France.
Lluís.fajas@inserm.fr
S. Lagarrigue et E. Blanchet ont contribué de façon équivalente à l'écriture du manuscrit.

En plus de leur rôle dans la régulation de la prolifération, et indépendamment, les acteurs du cycle cellulaire influencent le contrôle du métabolisme. En effet, ils sont capables de mettre en place une réponse métabolique adaptée en fonction du statut de la cellule.

Les acteurs du cycle cellulaire dans la différenciation adipocytaire

Les deux phases du processus de différenciation adipocytaire

Le tissu adipeux blanc est l'organe essentiel de stockage d'énergie dans le corps, son principal rôle étant de fournir de l'énergie, via les lipides, aux autres tissus en cas de nécessité. Cette fonction est assurée par le processus de lipolyse qui consiste en la dégradation des triglycérides (TG) en glycérol et acides gras libres (FFA pour *free fatty acids*) [4]. À l'inverse, le tissu adipeux blanc a également un rôle de synthèse et de stockage des acides gras. L'étude du développement du tissu adipeux est très pertinente comme modèle d'étude de l'implication des acteurs du cycle cellulaire dans le métabolisme puisqu'il met en jeu à la fois la prolifération et la différenciation. En effet, le mécanisme d'adipogenèse correspond à la succession de deux événements majeurs : la prolifération de précurseurs (préadipocytes) et leur différenciation en adipocytes matures (Figure 2). Une relation étroite a été établie entre ces deux processus cellulaires au cours du programme de différenciation adipocytaire [5]. Les études *in vivo* entreprises afin de déterminer les mécanismes moléculaires au cours de l'adipogenèse étant limitées, des modèles *in vitro* utilisant des lignées préadipocytaires de cellules murines 3T3-L1 ont

Figure 1. Régulation moléculaire du cycle cellulaire. L'entrée dans le cycle cellulaire se fait au niveau de la phase G1 après activation des complexes Cdk4/cycline D et Cdk6/cycline D par des signaux extracellulaires, comme les facteurs de croissance. Les Cdk ainsi activées peuvent alors phosphoryler différents substrats permettant l'expression de facteurs de transcription, des cyclines de la phase S et d'enzymes nécessaires à la duplication de l'ADN. Les complexes Cdk4/cycline D phosphorylent les protéines de la famille Rb (protéine du rétinoblastome) : pRb, p107 et 130. Ces protéines appartiennent à un complexe de répression transcriptionnelle qui inhibe l'expression de nombreux gènes impliqués, entre autres, dans la transition G1/S et la progression en phase S. La phosphorylation de pRb par les complexes cyclines/Cdk permet de libérer les facteurs de transcription E2F, ce qui induit l'expression de gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire.

été utilisés. Après avoir atteint la confluence, les cellules s'arrêtent de proliférer et s'engagent dans le processus de différenciation adipocytaire. Une stimulation hormonale provoque un nombre limité de mitoses, phase appelée expansion clonale. Durant ces divisions, des facteurs de transcription de type adipogéniques, entre autres, et des régulateurs du cycle cellulaire, sont induits, ce qui favorise alors l'expression du facteur PPAR γ (*peroxisome proliferative-activator receptor gamma*) [6, 33] et C/EBP β (CCAAT box enhancer binding protein). Succédant à cette phase d'amplification, les cellules entament une phase de différenciation terminale au cours de laquelle elles acquièrent des fonctions caractéristiques de cellules adipeuses, comme la capacité à synthétiser des triglycérides et à les hydrolyser en réponse à un environnement hormonal.

Intervention de la machinerie du cycle cellulaire dans l'adipogenèse

Il est aujourd'hui clairement établi que les composants de la machinerie du cycle cellulaire jouent un rôle important dans la régulation du programme adipocytaire. La famille des facteurs de transcription E2F, notamment E2F1 et E2F4, participe à la différenciation adipocytaire (phase d'expansion clonale) en régulant le facteur essentiel de l'adipogenèse : PPAR γ . En effet, ces deux facteurs de transcription ont des effets opposés sur la différenciation adipocytaire : E2F1 favorise l'expression de PPAR γ . À l'inverse, E2F4 réprime son expression [7-9]. L'implication du facteur E2F1 dans l'adipogenèse *in vitro* a pu être confirmée chez les souris E2F1^{-/-}. En effet, ces souris ont une masse grasseuse moins importante que celle des souris contrôles, conséquence d'un défaut du développement du tissu adipeux [7]. pRb est un régulateur majeur de l'activité du facteur de transcription E2F1. Le rôle de la famille des protéines pRb au cours du développe-

ment du tissu adipeux est controversé : certaines études suggèrent que pRb favoriserait l'adipogenèse [10-12], d'autres au contraire qu'elle l'inhiberait, *via* son interaction avec PPAR γ et HDAC3 (histone déacétylase 3) sur des promoteurs cibles de PPAR γ , inhibant ainsi le processus adipogénique [13]. Des rôles opposés de Rb dans les différentes phases de l'adipogenèse sont donc possibles. D'autres acteurs du cycle cellulaire, comme les cyclines, sont également impliqués dans l'adipogenèse. La cycline D3 contrôle la différenciation en interagissant de façon directe avec le récepteur PPAR γ . En effet, l'expression de la cycline D3 est augmentée durant l'étape terminale de la différenciation adipocytaire, permettant de réguler l'activité transcriptionnelle de PPAR γ . Le phénotype des souris invalidées pour la cycline D3 se caractérise par des adipocytes plus petits et une diminution de l'expression des facteurs de la différenciation adipocytaire terminale, comme l'*adipocyte protein 2* (aP2), la lipoprotéine lipase (LPL) et PPAR γ [14]. À l'inverse, la cycline D1 réprime le processus de différenciation adipocytaire en réprimant l'activité de PPAR γ *via* le recrutement des histones déacétylases sur le promoteur des gènes cibles de PPAR γ [15]. La cycline G2, pour laquelle on ne connaît pas de partenaire de type Cdk, serait aussi un régulateur de l'adipogenèse : elle favoriserait la différenciation adipocytaire *via* une interaction directe avec PPAR γ [16].

Certaines kinases, outre leur rôle dans le cycle cellulaire, interviennent aussi au cours de l'adipogenèse. La sérine/thréonine kinase Cdk4 est un acteur de la transition G1/S mais joue un rôle important en favorisant également la différenciation adipocytaire *via* PPAR γ . L'abrogation de *Cdk4* altère la différenciation et les fonctions de l'adipocyte. Le processus adipogénique est

Figure 2. Participation des régulateurs du cycle cellulaire aux différentes étapes de l'adipogenèse.

Durant la phase d'expansion clonale de la différenciation adipocytaire, E2F1 contrôle l'expression des gènes impliqués dans l'entrée du cycle cellulaire mais aussi du régulateur essentiel de l'adipogenèse, PPAR γ . pRb est un répresseur de l'activité transcriptionnelle d'E2F1 alors que la kinase Cdk4 réprime pRb en l'hyperphosphorylant et ainsi active E2F1. Pendant la phase de différenciation terminale, les cyclines et Cdk participent aux fonctions métaboliques de l'adipocyte via une régulation de l'activité de PPAR γ indépendante de l'activité de E2F1. Enfin, pRb peut directement réprimer l'activité de PPAR γ . LPL : lipoprotéine lipase ; pRb : protéine du rétinoblastome ; FAS : fatty acids synthase.

diminué dans les fibroblastes embryonnaires murins (MEF) invalidés pour Cdk4. À l'inverse, les MEF qui expriment un mutant actif R24C de cette kinase, qui ne peut plus être réprimé par les inhibiteurs du cycle cellulaire comme p16INK4a, ont une forte capacité de différenciation adipocytaire [17].

Enfin, d'autres membres de la famille des Cdk exercent des fonctions indépendantes du cycle cellulaire. Tel est le cas, par exemple, de Cdk9 qui est impliquée plus particulièrement dans la régulation de la transcription via la phosphorylation du domaine carboxy-terminal de l'ARN polymérase II [18]. Un rôle important a été décrit pour cette kinase dans la régulation transcriptionnelle de l'adipogenèse. En effet, l'inhibition de l'activité kinase de Cdk9 lors des phases d'expansion clonale et de différenciation terminale réduit l'adipogenèse via une diminution de l'expression de gènes lipogéniques. L'expression d'un dominant négatif de Cdk9 et la surexpression de Cdk9 sauvage ont respectivement un effet répressif et stimulateur sur la différenciation adipocytaire. Cdk9 active la transcription contrôlée par PPAR γ probablement grâce à l'interaction directe de Cdk9 avec PPAR γ [19].

Ces différentes données démontrent le rôle prépondérant des acteurs du cycle cellulaire lors du développement du tissu adipeux et plus particulièrement au cours du processus d'adipogenèse.

Les acteurs du cycle cellulaire dans la régulation de l'homéostasie glucidique

Le premier des acteurs du cycle cellulaire à avoir été impliqué dans la régulation de l'homéostasie du glucose est la kinase Cdk4. En effet, les

souris invalidées pour Cdk4 (Cdk4^{-/-}) sont diabétiques [20, 21]. Elles ont un défaut de croissance du pancréas avec pour conséquence une diminution de la masse des îlots et donc de la sécrétion d'insuline, ce qui explique l'augmentation du taux de glucose sanguin. En revanche, c'est une hyperplasie des cellules endocrines due à une prolifération anormale des cellules bêta qui caractérise les souris qui expriment le mutant R24C de Cdk4 (voir plus haut). Contrairement aux souris Cdk4^{-/-}, ces souris R24C ne sont pas diabétiques : elles sont plus tolérantes au glucose du fait d'une augmentation de la sécrétion d'insuline [20]. De plus, des souris obèses résistantes à l'insuline (souris db/db porteuses d'une mutation du récepteur de la leptine) qui expriment cette forme constitutivement active de la kinase Cdk4 spécifiquement au niveau du pancréas, sont résistantes au développement du diabète [22]. L'expression de Cdk4 R24C, qui entraîne une

hypertrophie des îlots et une hyperplasie des cellules bêta, induit une normalisation de la glycémie des souris db/db.

Il a été démontré également que certains membres de la famille des cyclines jouent un rôle dans l'homéostasie glucidique. Les souris invalidées pour la cycline D2 (cycD2^{-/-}) par exemple, ont un niveau d'insuline normal à jeun mais sont incapables de sécréter de l'insuline en réponse à une charge glucidique [23]. Comme pour les souris Cdk4^{-/-}, chez les souris invalidées pour les cyclines D1 et D2 (cycD1^{-/-} cycD2^{-/-}), il existe une diminution post-natale de la masse des cellules bêta, et en conséquence une diminution du niveau d'insuline et le développement d'un diabète vers l'âge de 3 mois. Enfin, le facteur de transcription E2F1 est également impliqué dans la régulation de l'homéostasie du glucose. Les souris E2F1^{-/-} ont un pancréas de petite taille, en raison d'un défaut de croissance post-natale [24].

Cependant, tous ces acteurs du cycle cellulaire sont fortement exprimés dans les cellules non prolifératives du pancréas adulte des souris normales. Ceci suggère qu'en plus de leur rôle dans la prolifération pancréatique, ces facteurs interviennent dans la physiologie des cellules bêta. En effet, nous avons récemment montré que le facteur de transcription E2F1 contrôle la sécrétion de l'insuline via la régulation transcriptionnelle du gène Kir6.2 [25]. De plus,

Organes	Acteurs du cycle cellulaire	Fonctions
Adipocyte	cycline D1, D3, G2 Cdk4 - CDk9 - pRb E2F1 - E2F4	Adipogenèse Incorporation de glucose
Pancréas	cycline D1, D2 Cdk4 - E2F1	Sécrétion d'insuline Nombre et taille des cellules bêta
Muscle	cycline D1 pRb - p107 E2F4	Métabolisme oxydatif Sensibilité à l'insuline

Figure 3. Participation des régulateurs du cycle cellulaire dans la fonction de trois principaux tissus métaboliques. Dans le tissu adipeux blanc, les cyclines D3, G2, Cdk4, Cdk9, ainsi que pRb et E2F1 ont été montrées comme étant directement impliquées dans la différenciation et la fonction adipocytaires. Dans le pancréas, la voie Cdk4-pRb-E2F1 contrôle le mécanisme de sécrétion d'insuline via la régulation de la transcription du gène *Kir6.2*. Enfin, il a récemment été décrit que la cycline D1, pRb, p107 et E2F4 contrôlent le métabolisme oxydatif et la sensibilité à l'insuline dans le muscle squelettique.

la kinase Cdk4 a également été impliquée dans la régulation de la sécrétion d'insuline : l'inhibition pharmacologique de Cdk4 a pour résultat une diminution de la sécrétion d'insuline. Brièvement, nous avons montré que l'augmentation du niveau de glucose qui suit une prise alimentaire induit l'activation de la kinase Cdk4, la phosphorylation de pRb et son détachement du promoteur de *Kir6.2*, ce qui permet à E2F1 d'induire la transcription du gène *Kir6.2*. La voie Cdk4-pRb-E2F1 joue donc le rôle d'un senseur et permet de réguler le mécanisme de sécrétion d'insuline en fonction du niveau de glucose sanguin. Ces résultats permettent de révéler un double rôle pour la voie Cdk4-pRb-E2F1 dans le contrôle de la prolifération cellulaire et du métabolisme au niveau du pancréas.

Les acteurs du cycle cellulaire dans l'homéostasie énergétique

La dépense énergétique est constituée de deux composantes : le métabolisme de base ou métabolisme de repos et le métabolisme de l'exercice qui correspond à la dépense calorique consécutive à un effort physique ou intellectuel. Le statut énergétique de la cellule est également capable d'activer ou de réprimer différentes voies métaboliques. Nous discutons dans cette partie de la participation des acteurs du cycle cellulaire dans l'homéostasie énergétique.

Une première observation est celle du rôle de pRb dans le métabolisme énergétique. En effet, l'activité mitochondriale des cel-

lules dont la protéine pRb n'est pas fonctionnelle est augmentée [26]. De plus, l'implication de pRb dans la dépense énergétique a été démontrée *in vivo* chez la souris. Lorsque le gène *pRb* est invalidé sélectivement dans le tissu adipeux, on note une augmentation de l'expression de nombreux gènes impliqués dans la fonction mitochondriale suggérant que pRb réprime l'activité mitochondriale [27]. Plus précisément, la protéine pRb se fixe directement sur le promoteur du gène *peroxisome proliferator coactivator-1 alpha* (PGC-1 α) et réprime sa transcription [28, 34]. Enfin, l'inhibition du facteur de transcription E2F1 par ARN interférence dans les cellules Hela induit une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans la biogenèse et la fonction mitochondriales [29]. La cycline D1 est également capable de moduler le fonctionnement des mitochondries. En effet, l'inhibition de la cycline D1

par ARN interférence dans les cellules épithéliales mammaires induit une diminution de l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués dans l'activité mitochondriale [30]. De plus, un autre groupe a montré que la cycline D1 est capable de réguler directement l'expression du gène *nuclear respiratory factor-1* (NRF1), un des gènes-clés contrôlant l'expression de nombreux gènes mitochondriaux [31]. Enfin, il vient très récemment d'être montré que le membre de la famille des protéines poches p107 contrôle le statut oxydatif du muscle chez la souris. L'augmentation du métabolisme oxydatif chez les souris invalidées pour p107 se traduit par un accroissement du nombre et de l'activité des mitochondries, et donc de la dépense énergétique. L'expression du gène *PGC-1 alpha* est très augmentée dans les muscles des souris *p107^{-/-}* et elle s'accompagne d'un enrichissement de la proportion de fibres oxydatives au détriment des fibres glycoliques. Plus précisément, p107 et le facteur de transcription E2F4 sont capables de se fixer directement sur le promoteur du gène *PGC-1 alpha* pour réprimer son activité [32]. Ces différentes études démontrent que les acteurs du cycle cellulaire jouent également un rôle dans le contrôle de l'homéostasie énergétique (Figure 3).

Conclusion

De nombreuses études ont analysé le rôle des régulateurs du cycle cellulaire dans le contrôle de la prolifération, de la croissance cellulaire et de l'apoptose. En revanche, leur implication dans le contrôle métabolique reste à ce jour peu étudié. Néanmoins, l'idée que les mêmes facteurs puissent réguler à la fois la prolifération cellulaire et une réponse métabolique adaptée est très attractive. Les études de l'influence du métabolisme des cellules cancéreuses sur la progression tumorale ne font actuellement pas l'objet d'intenses recherches. Et pourtant, la relation entre métabolisme et prolifération cellulaire a été décrite depuis très longtemps. En effet, la principale caractéristique biochimique des cellules cancéreuses est une altération du métabolisme. En 1928, Otto Warburg a observé que le taux du métabolisme du glucose des tissus tumoraux est plus élevé que celui des tissus normaux et se caractérise par un besoin accru en glucose, une production importante de lactate ainsi qu'une élévation de la glycolyse. Nos travaux visent à démontrer le rôle indispensable de différentes voies métaboliques telles que la synthèse *de novo* des acides gras dans le développement du cancer. Les acteurs du cycle cellulaire jouent également un rôle dans le contrôle du métabolisme de la cellule normale et permettent donc d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le traitement de maladies métaboliques telles que les myopathies, l'obésité et le diabète. ♦

SUMMARY

Emerging key role of cell cycle regulators in cell metabolism

The role of cell cycle regulators in the control of cell proliferation has been extensively studied, but independently of these functions in cell proliferation, it now appears that these proteins are also key to the adapted metabolic response of the cells. This has some logic since cell cycle is linked to metabolic control. This review focusses on the involvement of cyclins, cyclin dependent kinases or E2F factor in the control of adipogenesis, glucidic homeostasis, and energy consumption. Murine models in which genes encoding these regulators have been invalidated have been key to unravel these novel functions of cell cycle regulators in cell metabolism. Furthermore, these findings may also have some relevance for metabolic disorders such as obesity or diabetes.

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'ensemble de l'équipe Fajas pour les discussions que nous avons eues au cours de l'écriture de ce manuscrit. Ce travail est soutenu par la Ligue nationale contre le cancer, la Fondation pour la recherche médicale (FRM) et l'Association pour la recherche contre le cancer (ARC).

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Cobrinik D. Pocket proteins and cell cycle control. *Oncogene* 2005 ; 24 : 2796-809.
2. Dimova DK, Dyson NJ. The E2F transcriptional network : old acquaintances with new faces. *Oncogene* 2005 ; 24 : 2810-26.
3. Harbour JW, Dean DC. The Rb/E2F pathway : expanding roles and emerging paradigms. *Genes Dev* 2000 ; 14 : 2393-409.
4. Bjorntorp P, Ostman J. Human adipose tissue dynamics and regulation. *Adv Metab Disord* 1971 ; 5 : 277-327.
5. Fajas L. Adipogenesis : a cross-talk between cell proliferation and cell differentiation. *Annals of Medicine* 2003 ; 35 : 79-85.
6. Gervois P, Fruchart JC. PPAR gamma : a major nuclear receptor in adipogenesis. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 20-2.
7. Fajas L, Landsberg RL, Huss-Garcia Y, et al. E2Fs regulate adipocyte differentiation. *Dev Cell* 2002 ; 3 : 39-49.
8. Landsberg RL, Sero JE, Danielian PS, et al. The role of E2F4 in adipogenesis is independent of its cell cycle regulatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 2456-61.
9. Aguilar V, Fajas L. Cycling through metabolism. *EMBO Mol Med* 2010 ; 2 : 338-48.
10. Chen P, Riley DJ, Chen Y, Lee W. Retinoblastoma protein positively regulates terminal adipocyte differentiation through direct interaction with C/EBPs. *Genes Dev* 1996 ; 10 : 2794-804.
11. Classon M, Kennedy BK, Mulloy R, Harlow E. Opposing roles of pRb and p107 in adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 10826-31.
12. Higgins C, Chatterjee S, Cherington V. The block of adipocyte differentiation by a C-terminally truncated, but not by full-length, simian virus 40 large tumor antigen is dependent on an intact retinoblastoma susceptibility protein family binding domain. *J Virol* 1996 ; 70 : 745-52.
13. Fajas L, Egler V, Reiter R, et al. The retinoblastoma-histone deacetylase 3 complex inhibits the peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipocyte differentiation. *Dev Cell* 2002 ; 3 : 903-10.
14. Sarraf DA, Iankova I, Abella A, et al. Cyclin D3 promotes adipogenesis through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 9985-95.
15. Fu M, Rao M, Bouras T, et al. Cyclin D1 inhibits peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated adipogenesis through histone deacetylase recruitment. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 16934-41.
16. Aguilar V, Annicotte JS, Escote X, et al. Cyclin G2 regulates adipogenesis through PPAR gamma coactivation. *Endocrinology* 2010 ; 151 : 5247-54.
17. Abella A, Dubus P, Malumbres M, et al. Cdk4 promotes adipogenesis through PPARgamma activation. *Cell Metab* 2005 ; 2 : 239-49.
18. Garriga J, Grana X. Cellular control of gene expression by T-type cyclin/CDK9 complexes. *Gene* 2004 ; 337 : 15-23.
19. Iankova I, Petersen RK, Annicotte JS, et al. PPAR{gamma} recruits the P-TEFb complex to activate transcription and promote adipogenesis. *Mol Endocrinol* 2006 ; 20 : 1494-505.
20. Rane SG, Dubus P, Mettus RV, et al. Loss of Cdk4 expression causes insulin-deficient diabetes and Cdk4 activation results in beta-islet cell hyperplasia. *Nat Genet* 1999 ; 22 : 44-52.
21. Tsutsui T, Hesabi B, Moons DS, et al. Targeted disruption of CDK4 delays cell cycle entry with enhanced p27(Kip1) activity. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 7011-9.
22. Miyawaki K, Inoue H, Keshavarz P, et al. Transgenic expression of a mutated cyclin-dependent kinase 4 (CDK4/R24C) in pancreatic beta-cells prevents progression of diabetes in db/db mice. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 ; 82 : 33-41.
23. Georgia S, Bhushan A. Beta cell replication is the primary mechanism for maintaining postnatal beta cell mass. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 963-8.
24. Fajas L, Annicotte JS, Miard S, et al. Impaired pancreatic growth, beta cell mass, and beta cell function in E2F1^{-/-} mice. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 1288-95.
25. Annicotte JS, Blanchet E, Chavey C, et al. The CDK4-pRb-E2F1 pathway controls insulin secretion. *Nat Cell Biol* 2009 ; 11 : 1017-23.
26. Hansen JB, Jorgensen C, Petersen RK, et al. Retinoblastoma protein functions as a molecular switch determining white versus brown adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 4112-7.
27. Dali-Youcef N, Matakaki C, Coste A, et al. Adipose tissue-specific inactivation of the retinoblastoma protein protects against diabetes because of increased energy expenditure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 10703-8.

RÉFÉRENCES

28. Scime A, Grenier G, Huh MS, et al. Rb and p107 regulate preadipocyte differentiation into white versus brown fat through repression of PGC-1 α . *Cell Metab* 2005 ; 2 : 283-95.
29. Goto Y, Hayashi R, Kang D, Yoshida K. Acute loss of transcription factor E2F1 induces mitochondrial biogenesis in HeLa cells. *J Cell Physiol* 2006 ; 209 : 923-34.
30. Sakamaki T, Casimiro MC, Ju X, et al. Cyclin D1 determines mitochondrial function *in vivo*. *Mol Cell Biol* 2006 ; 26 : 5449-69.
31. Wang C, Li Z, Lu Y, et al. Cyclin D1 repression of nuclear respiratory factor 1 integrates nuclear DNA synthesis and mitochondrial function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 11567-72.
32. Scime A, Soleimani VD, Bentzinger CF, et al. Oxidative status of muscle is determined by p107 regulation of PGC-1 α . *J Cell Biol* 2010 ; 190 : 651-62
33. Duran-Sandoval D, Thomas AC, Bailleul B, et al. Pharmacologie des agonistes de PPAR α et PPAR γ et des activateurs PPAR α / γ mixtes en développement clinique. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 819-25.
34. Tiraby C, Langin D. PGC-1 α , un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 49-54.

TIRÉS À PART

L. Fajas

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable – et croissante – dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir **M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique)** : 25 € + 3 € de port = **28 € TTC**
en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **E D K**☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :