► Les modifications post-traductionnelles sont essentielles pour contrôler finement les fonctions cellulaires des protéines. Un mécanisme peu connu, la peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérisation, joue également un rôle dans la régulation des protéines. Par exemple, la peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérase Pin1 isomérisé des motifs phosphorylés, induisant des changements structuraux de ses cibles et modulant ainsi leur stabilité, leur localisation, leur état de phosphorylation, leur activité et/ou leur interaction avec des partenaires. Pin1 est impliquée dans de nombreux processus cellulaires dont la prolifération et l'invasion cellulaires, ou encore l'induction et la maintenance de la pluripotence des cellules souches. De plus, Pin1 est surexprimée dans certains cancers humains. Ainsi, son inhibition constitue une piste thérapeutique prometteuse. ◀

Les protéines sont contrôlées par de nombreuses modifications post-traductionnelles dont l'ajout de groupements phosphate, SUMO, acétyle, méthyle ou encore ubiquitine. Cependant, il existe un autre mécanisme peu connu, mais néanmoins très important, qui permet de contrôler l'activité, la localisation cellulaire ou encore la stabilité de certaines protéines ; il s'agit de la peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérisation. Cette réaction est catalysée par une famille d'enzymes appelées les peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérases (PPLases). Ces enzymes sont des protéines ubiquitaires, conservées au cours de l'évolution. Il existe quatre familles de PPLases dont les séquences primaires ou tertiaires ne partagent pas de similitudes : les cyclophilines, les FKBP (*FK-506 binding protein*), les parvulines (dont Pin1 ou *peptidyl-prolyl cis-trans isomérase*, *NIMA-interacting 1*) [36] et les PTPA (*PP2A phosphatase activator*) [1] (Tableau I). Cependant, elles catalysent toutes une réaction d'isomérisation *cis-trans* des liaisons peptidyl-prolyl [1] (Figure 1A). Cette réaction induit un changement considérable

Pin1 : une peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérase multifonctionnelle et une cible anticancéreuse prometteuse

Justine Marsolier, Jonathan B. Weitzman

Sorbonne Paris Cité, université Paris Diderot, UMR7216 CNRS, Épigénétique et destin cellulaire, Laboratoire plasticité des phénotypes cellulaires, 35, rue Hélène Brion, case courrier 7042, 75013 Paris, France.

justine.marsolier@univ-paris-diderot.fr
jonathan.weitzman@univ-paris-diderot.fr

dans la structure de la protéine cible et régule ainsi ses fonctions. Les PPLases contrôlent donc de façon post-traductionnelle un grand nombre de protéines et sont impliquées dans de nombreux processus biologiques ou pathologiques humains (comme le cancer) [1]. Dans cette revue, nous nous intéresserons à Pin1 ainsi qu'à son rôle dans le développement des cellules tumorales.

Structure et mécanismes d'action de Pin1

Pin1 a été découverte lors d'un criblage double-hybride avec la protéine kinase mitotique NIMA (*never in mitosis gene A*) [2]. Chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, Pin1/Ess1 est la seule PPLase essentielle, ce qui démontre son importance biologique. Chez la levure, la délétion du gène est létale et induit un arrêt du cycle cellulaire [2]. Chez la souris, la délétion de *Pin1* n'est pas létale, mais les souris mutantes présentent des phénotypes comparables à ceux des souris invalidées pour la *cycline D1* [3]. Elles développent des anomalies de prolifération des tissus, comme une atrophie testiculaire, une dégénérescence de la rétine et un défaut de développement de l'épithélium mammaire lors de la gestation [3].

Pin1 possède deux domaines protéiques [4] : un domaine WW en position amino-terminale contribuant à la reconnaissance et à la liaison à ses partenaires [5], et un domaine catalytique PPLase en position carboxy-terminale (Figure 1B). Contrairement aux autres PPLases, Pin1 reconnaît et isomérisé un motif particulier (motifs

Nom	Cyclophiline	FKBP	Parvuline	PTPA
Membres (<i>Homo sapiens</i>)	18	16	2	1
Exemples	CypA	FKBP12	Pin1	PTPA
Inhibiteurs connus	Cyclosporine A	FK-506, Rapamycine	Juglone, DTM	—
Références	[1, 33]	[1, 34]	[1, 31, 32]	[1, 35]

Tableau 1. Les quatre familles de peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérases.

phosphorylés Ser/Thr-Pro) dans ses protéines cibles [4, 5]. *In vitro*, Pin1 reconnaît les motifs Ser/Thr-Pro préférentiellement lorsqu'ils sont encadrés par des résidus hydrophobes ou une arginine [6]. Ainsi, Pin1 reconnaît les motifs phospho-Ser/Thr-Pro dans un environnement spécifique.

L'activité catalytique de Pin1 joue un rôle important dans la régulation de l'état de phosphorylation et dans la stabilité de ses cibles [7]. En isomérisant des motifs phospho-Ser/Thr-Pro, Pin1 permet leur reconnaissance par (1) des phosphatases isomères spécifiques comme PP2A (protéine phosphatase 2A), qui ne déphosphoryle que des motifs en position *trans*, ou par (2) des complexes ubiquitine ligase comme SCF^{FBW7} (*Skp*, *cullin*, *F-box containing complex*) qui interagissent et induisent la dégradation par le protéasome des protéines ayant des motifs phospho-Ser/Thr-Pro en position *trans*. Cependant, les mécanismes moléculaires impliqués restent peu décrits.

Lors de la synthèse protéique, environ 7 % des liaisons peptidiques au niveau d'une proline adoptent une configuration *cis*. De plus, l'isomérisation spontanée est lente, et la présence d'un groupement phosphate au niveau du motif Ser/Thr-Pro diminue davantage cette réaction d'isomérisation spontanée [6]. Pin1 est donc essentielle pour catalyser l'isomérisation *cis-trans* et *trans-cis* des substrats, et pour permettre la transduction d'un signal.

Pin1 est une isomérase multifonctionnelle

Pin1 joue un rôle dans de nombreux processus cellulaires dont plusieurs sont impliqués dans le développement tumoral, comme la prolifération cellulaire,

Figure 1. Réaction d'isomérisation induite par les peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérases. **A.** Les PPIases reconnaissent et isomérisent des liaisons peptidiques précédant une proline. Elles induisent ainsi des changements structuraux dans les protéines cibles modulant leur stabilité, leur localisation, leur état de phosphorylation, leur activité et/ou leur interaction avec d'autres protéines. **B.** Pin1 est composée d'un domaine WW en position amino-terminale contribuant à la reconnaissance et à la fixation des protéines cibles, et d'un domaine catalytique PPIase en position carboxy-terminale. Cette protéine est riche en feuillets β . Le résidu C113 est important pour l'activité catalytique de cette PPIase.

l'invasion, ou encore l'induction et le maintien de la propriété de pluripotence des cellules souches.

La prolifération cellulaire

La prolifération cellulaire est une des caractéristiques des cellules cancéreuses. À la différence des cellules normales, lors de la tumorigénèse, les cellules cancéreuses prolifèrent indépendamment de la présence de facteurs de croissance qui peuvent être présents dans leur micro-environnement¹.

Une des premières fonctions biologiques identifiées de Pin1 est son rôle dans la régulation du cycle cellulaire (transition G1/S, transition G2/M, mitose et cytotédière). Des fibroblastes de souris déficients pour Pin1 ne peuvent pas reprendre le cycle cellulaire lors d'une stimulation après un arrêt en G0 [8]. Ainsi, Pin1 contrôle la transition G0-G1/S en régulant, par exemple, l'expression et la localisation cellulaire de la cycline D1 [3, 9] (Figure 2). La protéine Rb (*retinoblastoma protein*) joue un rôle clé dans la transition G1/S et est également une cible de Pin1 [10]. Pin1 interagit avec Rb phosphorylée au cours de la phase G1. Pin1 induit alors l'hyperphosphorylation de Rb et son détachement du facteur de transcription E2F en fin de phase G1, ce qui permet la transcription de ses gènes cibles et le passage en phase S [10] (Figure 2).

Au cours du cycle cellulaire, Pin1 régule également la cytotédière nécessaire à la séparation des deux cellules filles en régulant Cep55 (*centrosomal protein of 55-kDa*) [11]. Les cellules de levures, les cellules humaines Hela ou les fibroblastes murins déficients pour Pin1 se caractérisent par un arrêt du cycle cellulaire en mitose et un défaut de cytotédière, ce qui induit une instabilité génomique [2]. Pin1 interagit avec la protéine Cep55 phosphorylée par Cdk1 (*cyclin-dependent kinase 1*), au niveau de l'anneau de séparation entre les deux cellules filles. L'isomérisation induite par Pin1 permet la reconnaissance de Cep55 par la kinase PLK1 (*Polo-like kinase 1*),

sa phosphorylation, sa stabilisation et une cytotédière complète [11] (Figure 2).

Outre son rôle dans le contrôle du cycle cellulaire, Pin1 régule des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération cellulaire comme NFκB (*nuclear factor-kappa B*) [12]. Pin1 se lie à et isomérisé la sous-unité p65 de NFκB, ce qui abolit son interaction avec l'inhibiteur IκBα (*NFκB inhibitor α* qui est phosphorylé par le complexe IKK [*IκB kinase*] et dégradé par le protéasome), et augmente la stabilité de NFκB, sa relocalisation nucléaire et son activité. En parallèle, Pin1 inhibe l'interaction de p65 avec l'ubiquitine ligase SOCS-1 (*suppressor of cytokine signaling 1*) [12] (Figure 3A).

Le facteur de transcription c-Myc, impliqué dans le contrôle de la prolifération cellulaire, est également régulé par Pin1 [13, 14]. Pin1 interagit avec c-Myc via un résidu phosphorylé par ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) et permet son recrutement, ainsi que celui de ses cofacteurs, sur les promoteurs de ses gènes cibles. Ainsi, après stimulation des cellules par ajout de sérum au milieu de culture, Pin1 favorise la fixation rapide et cyclique de c-Myc aux régions promotrices contenant des séquences de reconnaissance E-Box, le recrutement d'histone H4 acétyltransférases et l'expression des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et le métabolisme. Puis, Pin1 interagit avec un autre résidu de c-Myc phosphorylé par la kinase GSK3β (*glycogen synthase kinase 3β*). L'isomérisation de ce motif induirait la déphosphorylation de c-Myc par PP2A, le détachement de c-Myc de l'ADN et sa dégradation par le protéasome (via notamment FBW7 [*F-box and WD repeat domain-containing 7*]). En conditions physiologiques, Pin1 contrôle donc la dynamique et la fonction de c-Myc [14] (Figure 3B).

¹ Voir le numéro thématique de *médecine/sciences* « Microenvironnements tumoraux : conflictuels et complémentaires » publié en avril 2014 (*m/s* 2014, vol. 30, n° 4).

Figure 2. Rôle de Pin1 dans le cycle cellulaire. Pin1 régule plusieurs points de contrôle du cycle cellulaire (phase G1/S, phase G2/M) et de la cytotédière. Pin1 contrôle la transition G0-G1/S en régulant, par exemple, l'expression et la localisation cellulaire de la cycline D1 et l'état de phosphorylation de la protéine Rb (rétinoblastome). Pin1 régule également la cytotédière en modulant la stabilité de Cep55.

Figure 3. Rôle de Pin1 dans la prolifération cellulaire. Pin1 favorise la prolifération cellulaire en régulant, notamment, les facteurs de transcription NFκB et c-Myc. **A.** Pin1 contrôle la localisation, l'activité et la stabilité de NFκB. **B.** Pin1 régule la dynamique et la fonction de c-Myc au niveau des régions promotrices de ses gènes cibles.

L'invasion cellulaire

Afin de migrer à travers l'organisme pour former des tumeurs secondaires appelées métastases, certaines cellules cancéreuses perdent leurs jonctions cellule-cellule et cellule-matrice, se détachent de la tumeur primaire et entrent dans la circulation sanguine [37].

Les protéines FAK (*focal adhesion kinase*) et PTP-PEST (*protein tyrosine phosphatase*) sont deux protéines jouant un rôle clé dans l'adhésion et l'invasion cellulaires. Ces deux protéines sont des cibles de Pin1 [15, 16]. En effet, Pin1 interagit avec FAK phosphorylée par

ERK (*extracellular signal-regulated kinase*), au niveau des lamellipodes des cellules en migration. Cette interaction permet le recrutement de PTP-PEST, qui déphosphoryle FAK et inhibe son activité, permettant à la cellule de migrer et d'envahir d'autres tissus [15]. En parallèle, ERK phosphoryle aussi PTP-PEST, favorisant son interaction avec Pin1. L'isomérisation de PTP-PEST augmente l'interaction entre PTP-PEST et FAK, et donc la déphosphorylation de FAK [16] (Figure 4).

La pluripotence

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées ayant deux propriétés particulières : l'autorenouvellement et la pluripotence. Certaines cellules cancéreuses présentent également ces propriétés, ce qui leur permet de s'adapter à un nouveau microenvironnement et de coloniser différents organes.

Pin1 joue également un rôle dans l'induction et le maintien des états de pluripotence et de renouvellement des cellules souches murines et des cellules souches pluripotentes humaines induites (iPS) [17]. L'inhibition de Pin1 induit une différenciation aberrante de ces cellules. Nishi et ses collaborateurs ont identifié Oct4 (*octamer-binding transcription factor 4*) comme étant une nouvelle cible de Pin1. Pin1 permet la stabilisation de Oct4, son activation et l'expression de ses gènes cibles [17]. Une étude récente a confirmé le rôle de Pin1 dans le maintien des propriétés des cellules souches mammaires et des cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein [18]. Dans ces cellules, Pin1 stabilise Notch1 et Notch4 en empêchant leur dégradation par le protéasome induite par l'ubiquitine ligase FBW7 [18].

Pin1 est un catalyseur oncogénique

Pin1 est surexprimée dans de nombreux cancers humains comme le cancer du sein, de la prostate [19, 20], du foie [21] ou encore de l'œsophage [22]. L'expression de Pin1 dans les cancers est associée aux derniers grades de la maladie et à un taux de survie faible [9, 23]. Le

Figure 4. Rôle de Pin1 dans l'invasion cellulaire. Pin1 régule l'activité de FAK et de PTP-PEST et contrôle ainsi les capacités d'adhésion et d'invasion des cellules.

rôle de Pin1 dans le développement tumoral dépend de l'organe, de l'âge et des caractéristiques génétiques du patient. Un exemple illustrant l'importance de Pin1 dans le développement tumoral est celui du cancer du sein. Une des premières observations suggérant un rôle de Pin1 dans le développement de l'épithélium mammaire est l'identification d'un défaut du développement mammaire au cours de la grossesse chez les souris déficientes pour *Pin1* [3]. En parallèle de cette étude, plusieurs équipes ont démontré que *Pin1* est surexprimée dans le cancer du sein, et que cette surexpression implique la voie de signalisation E2F [9, 24]. En coopérant avec les oncoprotéines Ras ou Neu, Pin1 joue un rôle essentiel dans la transformation *in vitro* des cellules épithéliales mammaires en régulant l'expression et la localisation de la cycline D1 [9]. La surexpression de Pin1 dans des lignées de cellules épithéliales mammaires induit leur transformation, ce qui démontre le pouvoir oncogénique de cette PPlase. De plus, l'inhibition de Pin1 par un dominant-négatif abolit la transformation cellulaire induite par la surexpression de Ras/Neu dans des lignées de cellules épithéliales mammaires [24].

Une étude récente a renforcé l'implication de Pin1 dans le développement des cellules cancéreuses mammaires en démontrant que cette enzyme favorise la fixation de c-Myc au niveau des régions promotrices de ses gènes cibles, mais n'induit plus la dégradation de ce facteur, ce qui permet une stabilisation de c-Myc importante pour le développement tumoral *in vitro* et *in vivo*. Dans ces cellules cancéreuses, la formation du complexe de dégradation de c-Myc (axine 1, GSK3 β , PP2A, Pin1, FBW7, 19S) est compromise [14].

En ciblant des partenaires multiples, y compris des oncoprotéines et des suppresseurs de tumeurs, Pin1 joue un rôle central dans la tumorigenèse. Néanmoins, Ryo *et al.* ont proposé l'hypothèse selon laquelle Pin1 est oncogénique seulement après un premier événement, par exemple, l'activation d'une kinase qui va phosphoryler les substrats de Pin1 et permettre leur interaction avec cette PPlase [25]. Le fait que Pin1 potentialise la transformation cellulaire induite par Neu ou Ras *in vitro* est en accord avec cette hypothèse. Ainsi, Pin1 serait un catalyseur oncogénique, mais des expériences supplémentaires sont encore nécessaires pour valider ce modèle *in vivo*. Quelles sont les kinases essentielles à la reconnaissance et à l'isomérisation des cibles de Pin1 ? Quels sont les autres mécanismes de régulation de l'expression et/ou de l'activité de Pin1 dans les cellules cancéreuses ?

Pin1 est régulée, entre autres au niveau post-traductionnel, par de nombreux mécanismes, dont la phosphorylation. Par exemple, Pin1 peut être phosphorylée sur le résidu Ser16 par la PKA (protéine kinase A), ce qui inhibe sa liaison aux substrats phosphorylés [26]. De plus, il est intéressant de noter que Pin1 semble présente sous une forme non phosphorylée (forme active) au niveau du résidu Ser16 dans les cancers du sein [9]. Au contraire, récemment, Kim *et al.* ont démontré que, dans des cellules cancéreuses mammaires, la kinase COT (*cancer Osaka thyroid*)/MAP3K8 (*mitogen activated protein kinase kinase kinase 8*) phosphoryle également le résidu Ser16 de Pin1 [27]. Dans cette étude, la phosphorylation Ser16 de Pin1 induit l'activation de ses gènes cibles, comme la cycline D1 qui participe à la croissance tumorale des cellules épithéliales mammaires [27]. Ainsi, ces données contradictoires montrent que des études supplémentaires sont nécessaires pour connaître précisément les mécanismes de régulation de Pin1 dans un contexte physiologique ou pathologique.

Pin1 est également phosphorylée sur le résidu Ser71 par la kinase DAPK1 (*death associated protein kinase 1*), ce qui inactive la fonction PPlase de Pin1 et inhibe sa localisation nucléaire et ses fonctions cellulaires, notamment au cours du développement tumoral [28].

Enfin, au cours du cycle cellulaire, Pin1 est phosphorylée sur une autre sérine, Ser65, par la kinase mitotique PLK1 (*Polo-like kinase 1*). Cette phosphorylation ne régule pas l'activité de Pin1, mais sa stabilité, en inhibant son ubiquitination et sa dégradation par le protéasome. En effet, la déplétion de PLK1 dans des cellules cancéreuses humaines entraîne l'ubiquitination et la dégradation de Pin1 [29]. Les études citées précédemment ont permis d'identifier plusieurs mécanismes de régulation de Pin1, mais il reste primordial de continuer ces investigations pour comprendre plus finement comment Pin1 est régulée afin d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques pour inhiber Pin1 dans les cancers humains.

Pin1 favorise donc la transformation cellulaire et le développement tumoral. Cependant, une étude récente a montré que, dans des cellules de carcinomes rénaux, Pin1 jouerait un rôle de suppresseur de tumeurs [30]. Aussi, la surexpression de Pin1 diminue la croissance des cellules tumorales dans des souris immunodéficientes en augmentant l'apoptose de ces dernières.

Conclusion

Pin1 joue un rôle important mais complexe (activateur ou répresseur en fonction du type cellulaire, du contexte et des partenaires présents) dans le développement de pathologies humaines. Pin1 représente une piste thérapeutique très intéressante pour certains cancers humains car (1) sa structure et ses modalités de fixation aux substrats sont bien décrites [4-6], (2) son inhibition diminue la progression tumorale dans plusieurs cancers [20, 24], (3) des inhibiteurs de Pin1 ont été décrits dont la Juglone (5-hydroxy-1,4-naphtoquinone) [31] et le DTM (dipentaméthylène thiuram monosulfide) [32], et (4) les souris déficientes pour *Pin1* sont viables [3], ce qui renforce l'hypothèse d'une possible utilisation des inhibiteurs de Pin1 comme traitements anticancéreux. Néanmoins, des études complémentaires sont essentielles pour développer des thérapies cellulaires ciblées avec une toxicité réduite pour l'organisme. ♦

SUMMARY

Pin1: a multi-talented peptidyl prolyl *cis-trans* isomerase and a promising therapeutic target for human cancers

Post-translational modifications are critical to modulate protein function. A post-translational mechanism, peptidyl prolyl *cis-trans* isomerization, plays a key role in protein regulation. Pin1 is a ubiquitous peptidyl prolyl *cis-trans* isomerase conserved from Archae to Human. This enzyme binds and isomerizes phospho-serine/threonine-proline motifs. This process can induce conformational change in protein targets and modulates their activity, cellular localization, phosphorylation state, stability and/or protein-protein interactions. Pin1 activity regulates proteins involved in cell proliferation, pluripotency or cellular invasion. Pin1 is overexpressed in several human cancers and contributes to tumorigenesis. Its inactivation constitutes a promising therapeutic strategy. ♦

REMERCIEMENTS

Nous remercions Souhila Medjkane pour la relecture de ce manuscrit et Bruno O. Villoutreix pour la modélisation bio-informatique de hPin1 (Figure 1B). Ce travail, réalisé dans le cadre du LABEX portant la référence ANR-11-LABX-0071, a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre du programme Investissements d'avenir portant la référence n° ANR-11-IDEX-0005-01.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Theuerkorn M, Fischer G, Schiene-Fischer C. Prolyl *cis/trans* isomerase signalling pathways in cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2011 ; 11 : 281-7.
2. Lu KP, Hanes SD, Hunter T. A human peptidyl-prolyl isomerase essential for regulation of mitosis. *Nature* 1996 ; 380 : 544-7.
3. Liou YC, Ryo A, Huang HK, et al. Loss of Pin1 function in the mouse causes phenotypes resembling cyclin D1-null phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 1335-40.
4. Ranganathan R, Lu KP, Hunter T, Noel JP. Structural and functional analysis of the mitotic rotamase Pin1 suggests substrate recognition is phosphorylation dependent. *Cell* 1997 ; 89 : 875-86.
5. Lu PJ, Zhou XZ, Shen M, Lu KP. Function of WW domains as phosphoserine- or phosphothreonine-binding modules. *Science* 1999 ; 283 : 1325-8.
6. Yaffe MB, Schutkowski M, Shen M, et al. Sequence-specific and phosphorylation-dependent proline isomerization: a potential mitotic regulatory mechanism. *Science* 1997 ; 278 : 1957-60.
7. Liou YC, Zhou XZ, Lu KP. Prolyl isomerase Pin1 as a molecular switch to determine the fate of phosphoproteins. *Trends Biochem Sci* 2011 ; 36 : 501-14.
8. Fujimori F, Takahashi K, Uchida C, Uchida T. Mice lacking Pin1 develop normally, but are defective in entering cell cycle from G0 arrest. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 265 : 658-63.
9. Wulf GM, Ryo A, Wulf GG, et al. Pin1 is overexpressed in breast cancer and cooperates with Ras signaling in increasing the transcriptional activity of c-Jun towards cyclin D1. *EMBO J* 2001 ; 20 : 3459-72.
10. Rizzolio F, Lucchetti C, Caligiuri I, et al. Retinoblastoma tumor-suppressor protein phosphorylation and inactivation depend on direct interaction with Pin1. *Cell Death Differ* 2012 ; 19 : 1152-61.
11. Van der Horst A, Khanna KK. The peptidyl-prolyl isomerase pin1 regulates cytokinesis through Cep55. *Cancer Res* 2009 ; 69 : 6651-9.
12. Ryo A, Suizu F, Yoshida Y, et al. Regulation of NF- κ B signaling by Pin1-dependent prolyl isomerization and ubiquitin-mediated proteolysis of p65/RelA. *Mol Cell* 2003 ; 12 : 1413-26.
13. Yeh E, Cunningham M, Arnold H, et al. A signalling pathway controlling c-Myc degradation that impacts oncogenic transformation of human cells. *Nat Cell Biol* 2004 ; 6 : 308-18.
14. Farrell AS, Pelz C, Wang X, et al. Pin1 regulates the dynamics of c-Myc DNA binding to facilitate target gene regulation and oncogenesis. *Mol Cell Biol* 2013 ; 33 : 2930-49.
15. Zheng Y, Xia Y, Hawke D, et al. FAK phosphorylation by ERK primes Ras-induced tyrosine dephosphorylation of FAK mediated by PIN1 and PTP-PEST. *Mol Cell* 2009 ; 35 : 11-25.
16. Zheng Y, Yang W, Xia Y, et al. Ras-induced and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 phosphorylation-dependent isomerization of protein tyrosine phosphatase (PTP)-PEST by PIN1 promotes FAK dephosphorylation by PTP-PEST. *Mol Cell Biol* 2011 ; 31 : 4258-69.
17. Nishi M, Akutsu H, Masui S, et al. A distinct role for Pin1 in the induction and maintenance of pluripotency. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 11593-603.
18. Rustighi A, Zannini A, Tiberi L, et al. Prolyl-isomerase Pin1 controls normal and cancer stem cells of the breast. *EMBO Mol Med* 2014 ; 6 : 99-119.
19. Matsuura I, Chiang KN, Lai CY, et al. Pin1 promotes transforming growth factor- β -induced migration and invasion. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 1754-64.
20. Ryo A, Uemura H, Ishiguro H, et al. Stable suppression of tumorigenicity by Pin1-targeted RNA interference in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 7523-31.

RÉFÉRENCES

21. Khanal P, Kim G, Yun HJ, *et al.* The prolyl isomerase Pin1 interacts with and downregulates the activity of AMPK leading to induction of tumorigenicity of hepatocarcinoma cells. *Mol Carcinog* 2012 ; 52 : 813-23.
22. Jin H, Jiang J, Sun L, *et al.* The prolyl isomerase Pin1 is overexpressed in human esophageal cancer. *Oncol Lett* 2011 ; 2 : 1191-6.
23. Bao L, Kimzey A, Sauter G, *et al.* Prevalent overexpression of prolyl isomerase Pin1 in human cancers. *Am J Pathol* 2004 ; 164 : 1727-37.
24. Ryo ALiou YC, Wulf G, Nakamura M, *et al.* PIN1 is an E2F target gene essential for Neu/Ras-induced transformation of mammary epithelial cells. *Mol Cell Biol* 2002 ; 22 : 5281-95.
25. Ryo A, Liou YC, Wulf G, Lu KP. Prolyl isomerase Pin1: a catalyst for oncogenesis and a potential therapeutic target in cancer. *J Cell Sci* 2003 ; 116 : 773-83.
26. Smet-Nocca C, Launay H, Wieruszki JM, *et al.* Unraveling a phosphorylation event in a folded protein by NMR spectroscopy: phosphorylation of the Pin1 WW domain by PKA. *J Biomol NMR* 2013 ; 55 : 323-37.
27. Kim G, Khanal P, Kim JY, *et al.* COT phosphorylates prolyl-isomerase Pin1 to promote tumorigenesis in breast cancer. *Mol Carcinog* 2013 ; doi : 10.1002/mc.22112.
28. Lee TH, Chen CH, Suizu F, *et al.* Death-associated protein kinase 1 phosphorylates Pin1 and inhibits its prolyl isomerase activity and cellular function. *Mol Cell* 2011 ; 42 : 147-59.
29. Eckerdt F, Yuan J, Saxena K, *et al.* Polo-like Kinase 1-mediated phosphorylation stabilizes Pin1 by inhibiting its ubiquitination in human cells. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 36575-83.
30. Teng BL, Hacker KE, Chen S, *et al.* Tumor suppressive activity of prolyl isomerase Pin1 in renal cell carcinoma. *Mol Oncol* 2011 ; 5 : 465-74.
31. Hennig L, Christner C, Kipping M, *et al.* Selective inactivation of parvulin-like peptidyl-prolyl *cis/trans* isomerases by juglone. *Biochemistry* 1998 ; 37 : 5953-60.
32. Tataru Y, Lin YC, Bamba Y, *et al.* Dipentamethylene thiuram monosulfide is a novel inhibitor of Pin1. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 ; 384 : 394-8.
33. Lee J, Kim S. Current implications of cyclophilins in human cancers. *J Exp Clin Cancer Res* 2010 ; 29 : 97.
34. Yao YL, Liang YC, Huang HH, Yang WM. FKBP in chromatin modification and cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2011 ; 11 : 301-7.
35. Jordens J, Janssens V, Longin S, *et al.* The protein phosphatase 2A phosphatase activator is a novel peptidyl-prolyl *cis/trans*-isomerase. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 6349-57.
36. Lavoie SB, Albert AL, Michel V. Pin1 : une peptidyl-prolyl *cis/trans* isomérase aux rôles insoupçonnés. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 1251-8.
37. Bidard FC, Poupon MF. Biologie du processus métastatique. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 89-95.

TIRÉS À PART

J.B. Weitzman

ISBN : 978-2-8425-4190-3 204 pages

An'en pas douter Balthus (1908-2001) aura été l'un des peintres les plus singuliers du XX^e siècle. Les décors étranges où évoluent ses personnages l'ont longtemps inscrit dans la mouvance surréaliste, influence pourtant qu'il rejetait. Les poses suggestives de ses modèles, jeunes filles en fleur, adolescentes à peine pubères, ont incité maints commentateurs à le considérer comme un peintre érotique. Mais là encore Balthus réfutait pareille définition réductrice de son art, lui qui se revendiquant fervent catholique, affirmait : « Le peintre doit être religieux ou n'être pas. »

Philippe Gutton, psychanalyste spécialiste de l'adolescence, reprend la question à ses racines dans un souci de ne pas réduire à une interprétation simplificatrice une création si originale. Quelle énigme recèle cette œuvre ? Que nous disent les figures troublantes qui la hantent ? Que révèlent celles-ci de ce temps charnière qu'est l'adolescence ? Qu'en tant qu'âge de découverte de la génitalité et de la mort, elle est paradigmatique de la créativité à laquelle tout être humain est tenu de croire s'il veut échapper à la mélancolie ; qu'elle ouvre au mystère de la femme advenante, au secret du vivant, bref qu'interrogeant la puberté féminine en tant qu'elle symbolise l'origine, Balthus, selon la meilleure esthétique, tente et réussit à rendre visible l'invisible de l'humain se faisant.

Philippe GUTTON est psychiatre, psychanalyste. Professeur honoraire des universités, il a fondé en 1983 et dirige depuis la revue *Adolescence*. Il est l'auteur de nombreux ouvrages, dont, *Le pubertaire, Paris, PUF, 1991 ; Violence et adolescence, Paris, In Press, 2002 ; Le génie adolescent, Paris, Odile Jacob, 2008 ; La chambre des amants, Paris, Odile Jacob, 2011.*

BON DE COMMANDE

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Balthus et les jeunes filles** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDK**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° |

Signature :

Date d'expiration : | | | | |

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

Tarifs d'abonnement m/s - 2014

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 813 dans ce numéro de m/s**