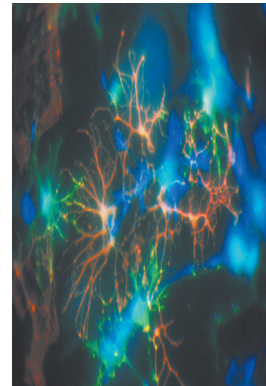


## SIRT2, une déacétylase aux multiples talents

Salwa Sayd<sup>1,2</sup>, Marie-Pierre Junier<sup>1</sup>,  
Hervé Chneiweiss<sup>1</sup>

► Sirtuine 2 (SIRT2 ou *silencing information regulator two 2*) est une déacétylase dépendante du NAD<sup>+</sup> (nicotinamide adénine dinucléotide). Les études sur cette protéine ont fait l'objet de rapports, parfois divergents, soulignant la dépendance des effets pléiotropes de SIRT2 au contexte cellulaire. Le resvératrol, un polyphénol naturel, exerce un effet protecteur sur les cellules normales, alors qu'il est toxique sur les cellules cancéreuses. Nous avons montré récemment l'implication de SIRT2 dans les effets antiprolifératifs du resvératrol sur des cultures primaires de cellules souches de glioblastomes humains. SIRT2 pourrait devenir une nouvelle cible thérapeutique potentielle. ◀



<sup>1</sup>Équipe plasticité gliale, Neurosciences Paris Seine, CNRS U8246, Inserm U1130, université Pierre et Marie Curie, 7 quai Saint Bernard, 75005 Paris, France ;

<sup>2</sup>Laboratoire de génétique et pathologie moléculaire, faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, Maroc.  
[herve.chneiweiss@inserm.fr](mailto:herve.chneiweiss@inserm.fr)  
[marie-pierre.junier@inserm.fr](mailto:marie-pierre.junier@inserm.fr)

nouvelle cible thérapeutique potentielle. En fait, la résultante de l'activité de SIRT2 pourrait dépendre du contexte cellulaire (espèce, type cellulaire, protocole expérimental analysant la survie cellulaire ou la longévité, etc.). En analysant des cellules souches de glioblastomes humains (CSG), nous venons de montrer que l'activation de SIRT2 par le resvératrol, un agent à activité chimiopréventive, a un effet cytostatique, bloquant ces cellules en phase G2/M du cycle cellulaire [7].

### Structure, fonctions et cibles de SIRT2

Les sirtuines (SIRT1-7) forment une famille d'enzymes dépendantes du NAD<sup>+</sup> (nicotinamide adénine dinucléotide) aux fonctions de déacétylases, d'ADP-ribosyltransférases, de désuccinylases et de démalonylases. Si les sirtuines ne disposent pas de domaine de liaison à l'ADN, leurs interactions avec des facteurs de transcription leur permettent de moduler l'expression de nombreux gènes, ainsi que de modifier certaines marques épigénétiques par le biais de la déacétylation de certaines histones [2].

SIRT2 est une déacétylase cytoplasmique de 43-kDa dont le niveau d'expression est régulé durant le cycle cellulaire. Comme le reste des membres de la famille, elle possède un domaine catalytique hautement conservé qui se situe à l'interface de deux domaines : l'un pour la fixation du zinc et l'autre pour la fixation du cofacteur NAD<sup>+</sup> (appelé domaine Rossman) [1]. Les régions amino- et carboxy-terminales sont de longueur et de composition variables, et représentent des cibles de modifications post-traductionnelles qui modulent les fonctions et la localisation des sirtuines. SIRT2 présente une préférence pour la déacétylation du résidu lysine qui induit un changement de

La famille des sirtuines compte à ce jour, chez les mammifères, sept membres (SIRT1-7, *silencing information regulator two 1-7*), impliqués dans les principaux processus cellulaires : la régulation de la transcription, le métabolisme, le cycle cellulaire, la survie et la mort cellulaires [1]. Sir2p, produit du gène *silencing information regulator 2*, a été découvert en 1986 chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, et sa suppression diminue la longévité. Depuis, plusieurs protéines homologues ont été découvertes dans diverses espèces allant de la bactérie à l'homme. SIRT1 est la sirtuine des mammifères qui possède le plus d'homologie de séquence avec Sir2p. C'est la protéine qui a suscité le plus d'intérêt jusqu'à présent du fait de son implication dans la régulation de nombreux processus physiopathologiques, par exemple les troubles du métabolisme comme le diabète et la stéatose hépatique [2]. Une dérégulation de l'activité de SIRT1 est également impliquée dans des cancers, des maladies neurodégénératives et des troubles cardiovasculaires [3]. Des données récentes suggèrent l'implication d'une autre sirtuine, SIRT2, dans la régulation de la survie cellulaire, comme reflétée par les effets de l'activation de SIRT2 dans la genèse de certains cancers [4-6] ; elle est donc considérée comme une

Protéines	Localisations	Effets de la déacétylation par SIRT2	Références
CDC20 et CDH1	Noyau	Inhibition de l'association de ces protéines avec le complexe APC/C pour la régulation de la mitose	[4]
FOXO	Noyau	Diminution des ROS et régulation de la survie cellulaire et de l'adipogenèse	[8]
Histone 3	Noyau	Régulation de la prolifération et de la migration tumorales	[6]
Histone 4	Noyau	Régulation de la transcription	[30]
p300	Noyau	Régulation de certains facteurs de transcription (p53, c-myc)	[30]
p53	Noyau	Inhibition de la mort cellulaire	[28]
Par-3	Cytoplasme	Diminution de la myélinogenèse	[31]
PEPCK1	Mitochondrie et cytoplasme	Stimulation de la gluconéogenèse	[32]
PGC1- $\alpha$	Noyau	Suppression de la $\beta$ -oxydation	[17]
RIP1/RIP3	Cytoplasme et noyau	Stimulation de la mort cellulaire	[25]
Tubuline- $\alpha$	Cytoplasme	Contrôle de la mitose Régulation de la différenciation et de la migration cellulaires et de l'adipogenèse	[22]

**Tableau 1. Les protéines décrites comme cibles de SIRT2 et les conséquences de leur déacétylation.** CDC20 : *cell-division cycle protein 20* ; CDH1 : *Cdc20* homologue 1 ; APC/C : *anaphase-promoting complex/cyclosome* ; FOXO : *Forkhead box protein 0* ; ROS : *reactive oxygen species* ; Par-3 : *partitioning defective protein-3* ; PEPCK1 : phosphoénol pyruvate carboxykinase 1 ; PGC1- $\alpha$  : *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- $\alpha$*  ; RIP : *receptor-interacting protein*.

fonction de nombreuses protéines cibles (Tableau 1). Compte tenu de ces effets pléiotropes, la résultante de l'activation de SIRT2 est fortement dépendante du contexte cellulaire.

### SIRT2 et longévité : la fontaine de jouvence ou les ciseaux des Parques ?

Les facteurs de transcription *Forkhead* de classe O (FOXO) constituent une famille de plusieurs membres impliquée dans de multiples aspects de la régulation de la vie de l'organisme [8, 9]. Les FOXO sont impliqués dans la réparation de l'ADN, dans la régulation du cycle et de la mort cellulaires, et dans la détoxification cellulaire de radicaux libres produits par le stress oxydatif. Plusieurs études ont établi une liaison fonctionnelle entre FOXO et certaines protéines sirtuines dans le contrôle de la longévité [10]. Ainsi, SIRT1 et SIRT3 sont capables de déacétyler directement différents facteurs FOXO *in vitro* et *in vivo*, et d'orienter ainsi leur action vers certains gènes cibles. Par exemple, la déacétylation de FOXO1, FOXO3a et FOXO4 est nécessaire à l'effet protecteur du resvératrol dans un contexte de stress oxydatif [11]. Il est toutefois essentiel de noter que l'effet final de la déacétylation des facteurs FOXO dépend du contexte cellulaire, ce que nous

allons illustrer plus particulièrement pour SIRT2. Chez la souris, la restriction calorique et le stress oxydatif augmentent l'expression de SIRT2 dans le tissu adipeux et le rein [8]. Une déacétylation du facteur de transcription FOXO3a par SIRT2 induit l'expression de gènes cibles dont p27, MnSOD (superoxyde dismutase 1) et Bim (*Bcl2 interacting mediator of cell death*), impliqués dans la résistance au stress oxydatif, la réparation de l'ADN et la mort cellulaire [8]. L'activité de SIRT2 est donc corrélée ici à une survie cellulaire. Au contraire, dans le modèle de maladie de Parkinson induit par l'utilisation du MPTP (1-méthyl 4-phényl 1,2,3,6-tétrahydropyridine), une neurotoxine qui induit la mort des neurones dopaminergiques et provoque certains symptômes de la maladie, un effet de mort par apoptose est relayé par SIRT2 via la déacétylation de FOXO3a [12]. Le spectre d'activité de SIRT2 semble plus complexe encore, puisque dans un modèle de maladie de Parkinson plus proche de certaines formes humaines liées à l'accumulation neurotoxique de l' $\alpha$ -synucléine, l'inhibition de l'activité de SIRT2 (en utilisant un inhi-

biteur pharmacologique spécifique, l'AGK2) s'est révélée efficace pour bloquer l'effet cytotoxique de l' $\alpha$ -synucléine [13]. L'effet permissif de l'activité de SIRT2 sur la toxicité de l' $\alpha$ -synucléine pourrait être lié à son implication dans la régulation de la synthèse d'acides gras. De fait, la diminution du cholestérol réduit l'accumulation de l' $\alpha$ -synucléine et sa toxicité [14]. De façon intéressante, au cours de la maladie de Huntington, la protéine huntingtine mutée augmente les taux de stérol dans les neurones, tandis que l'inhibition de l'activité de SIRT2 (en utilisant le 3-[1-azépanylsulfonyl]-N-[3-bromphényl] benzamide [AK-7]) réduit l'expression de SREBP-2 (*sterol regulatory element binding protein-2*), un facteur de transcription activateur de la synthèse et de la capture du cholestérol [15]. De fait, dans un modèle murin de maladie de Huntington, l'inhibition de l'activité de SIRT2 (en utilisant l'AK-7) améliore les fonctions motrices et la survie, lesquelles sont associées à une réduction de l'accumulation de la protéine huntingtine mutée [16]. En plus d'être régulée au niveau protéique, SIRT2 peut également être modulée au niveau transcriptionnel. Il a été récemment démontré, dans les adipocytes de patients obèses et diabétiques, qu'une accumulation d'HIF1 $\alpha$  (*hypoxia inducible factor-1 $\alpha$* ) est responsable de la répression transcriptionnelle de SIRT2, provoquant l'hyperacétylation et la répression du co-activateur PGC-1 $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$* ) [17]. Au contraire, la déacétylation de PGC-1 $\alpha$  augmente son activité transactivatrice au niveau de gènes hépatiques impliqués dans la néoglucogenèse, et de gènes impliqués dans le fonctionnement mitochondrial du tissu adipeux brun et du muscle squelettique [18]. La répression de l'expression de SIRT2 et l'hyperacétylation de PGC-1 $\alpha$  pourraient donc conduire *in fine* à l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production de radicaux libres. Les données que nous venons de citer mettent en lumière la nécessité de toujours analyser la fonction de SIRT2 selon le contexte cellulaire étudié. Par exemple, son rôle dans l'augmentation de la longévité a été remis en cause par une étude récente selon laquelle la capacité des sirtuines à augmenter la longévité n'était peut-être que le résultat d'une erreur expérimentale [19]. En effet, l'étude a montré qu'une fois que les modifications génétiques ont été standardisées et les contrôles appropriés utilisés, l'effet des sirtuines sur la longévité n'était plus significatif.

### SIRT2 dans le cancer : deux faces d'une même pièce

Si l'expression de SIRT2 est abondante en situation normale dans le système nerveux central, le sein, le rein et la prostate [20], elle est faible dans le tissu tumoral [4]. L'activité de SIRT2 semble donc corrélée à un effet suppresseur de tumeur. En accord avec une telle hypothèse, il a été observé une plus grande fréquence de formation de tumeurs chez la souris mutante *Sirt2*<sup>-/-</sup> [4]. Toutefois, des études utilisant la surexpression de SIRT2 ont montré que celle-ci pouvait être également un oncogène *via* la déacétylation de p53 [21]. Tout semble donc être une affaire de contexte, de phase du cycle cellulaire et/ou de localisation de SIRT2 et des cofacteurs qui lui sont associés (comme p53).

La première indication que SIRT2 pouvait jouer un rôle dans la suppression de tumeurs découle de l'observation selon laquelle l'expression de SIRT2 augmente au cours de la mitose [22]. D'une part, sa localisation dans les centrosomes semble l'impliquer dans la ségrégation correcte des chromosomes entre les deux cellules filles lors de la division cellulaire. En accord avec ce rôle de SIRT2, les cellules de différents tissus (sein, prostate, foie, pancréas et poumon) des souris *Sirt2*<sup>-/-</sup> sont fréquemment aneuploïdes (possédant un nombre anormal de chromosomes) [4]. D'autre part, Inoue *et al.* ont montré qu'une expression exogène de SIRT2 dans des cellules de gliome bloque la condensation des chromosomes, empêchant ainsi la formation de cellules hyperploïdes [22]. Les auteurs proposent un mécanisme d'action impliquant, d'une part, la déacétylation de la tubuline- $\alpha$  qui induit la dépolymérisation des microtubules [23] et, d'autre part, la déacétylation des histones H3 et H4, ainsi que celle de FOXO3a pour réguler la structure chromatinienne et la transcription [24]. Diverses études soulignent l'importance de l'histone H3 sous sa forme acétylée dans la régulation épigénétique de l'organisation de la chromatine et la réplication de l'ADN. Une étude récente a montré que l'acétylation de l'histone H3 au niveau de la lysine 56 (K56ac) est la cible de la voie de signalisation oncogénique Ras/phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K), et que cette acétylation est associée à une augmentation de la prolifération tumorale. Inversement, la déacétylation de l'H3K56ac par SIRT2 a un effet cytostatique [6]. De plus, SIRT2 déacétyle la sérine/thréonine kinase RIP1 (*receptor-interacting protein 1*) au niveau de la lysine 530 [25]. Il en résulte la formation du complexe RIP1-RIP3 qui active la mort cellulaire par nécrose en réponse au facteur TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ). Sur la base de ces différentes observations, la stimulation de l'activité de SIRT2 pourrait constituer la base de nouvelles approches thérapeutiques pour induire la nécrose de cellules tumorales.

Les fonctions cellulaires de SIRT2 sont également en faveur d'un rôle de l'enzyme dans la progression tumorale. Ainsi, Liu *et al.* ont identifié une interaction entre SIRT2 et l'oncoprotéine Myc dans les cellules cancéreuses pancréatiques et de neuroblastome [5]. SIRT2 inhibe la dégradation de Myc en empêchant sa liaison avec NEDD4 (*neural precursor II expressed developmentally down-regulated protein 4*), une ubiquitine ligase. L'interaction entre SIRT2 et la cortactine, une protéine des structures dynamiques de l'actine, stimule la migration et l'invasion des cellules cancéreuses de la vessie [26]. Enfin, nous avons déjà mentionné que la

déacétylation de p53 a un effet oncogénique. Inversement, le traitement de différentes lignées cancéreuses avec un inhibiteur spécifique de SIRT2, tel que l'AC-93253, stimule l'acétylation de p53 et induit une cytotoxicité cellulaire [27, 28].

Nos données [7] ajoutent la notion de dépendance au contexte cellulaire. Elles ont été obtenues en étudiant des cultures primaires de cellules souches de glioblastomes humains (CSG). Paradoxalement, au regard des précédentes publications, nous observons l'expression de la protéine SIRT2 dans les CSG, tandis que la protéine est totalement absente dans les cellules souches neurales humaines normales (CSN) cultivées en parallèle. Dans le contexte de notre recherche des mécanismes moléculaires spécifiquement dérégulés dans les CSG (qui permet d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques), nous avons effectué des criblages de petites molécules déjà utilisées en thérapeutique humaine. Nos résultats ont montré que le resvératrol exerce un effet cytotatique sur les CSG, alors qu'il est sans effet sur les CSN. Le resvératrol est un polyphénol retrouvé dans le vin rouge qui a déjà fait l'objet de nombreuses études et présente l'intérêt de franchir la barrière hémato-encéphalique. Il a déjà été rapporté que le resvératrol exerce des effets opposés sur les cellules normales et cancéreuses [29]. Cet agent possède un large panel de molécules cibles dans différents types cellulaires. Nous avons émis l'hypothèse que l'expression de SIRT2, restreinte aux CSG, pourrait être responsable de nos résultats. Pour tester cette possibilité, notre première démarche a été d'inhiber l'expression et/ou l'activité de SIRT2 grâce à des ARN interférents (*small interfering RNA*) et/ou des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques. Puis, nous avons évalué le taux de prolifération des CSG non traitées et traitées par le resvératrol. L'inhibition de SIRT2 a rétabli la prolifération des CSG traitées par le resvératrol. En accord avec ce résultat, nous avons observé que le traitement des CSG par le resvératrol induit une déacétylation de la tubuline- $\alpha$ , tandis que l'inhibition de SIRT2 par un agent pharmacologique (AGK2) rétablit cette acétylation. Le resvératrol pourrait donc servir d'adjuvant aux chimiothérapies actuelles des gliomes, mais ceci reste à valider *in vivo* sur l'animal et à démontrer par des essais cliniques chez l'homme.

## Conclusion

La protéine SIRT2 exerce des effets pléiotropes dont la résultante finale semble grandement dépendante du type cellulaire, normal ou pathologique, et du contexte physiologique dans lequel s'inscrit la cellule. Son rôle protecteur dans les maladies neurodégénératives et les troubles du métabolisme, et sa fonction non redondante dans la carcinogenèse expliquent que SIRT2 soit au centre de nombreuses études. Ces études ont pour but de comprendre ses fonctions, ses mécanismes d'action, mais également de tester son action dans des applications thérapeutiques actuellement peu développées, comme dans le cas des glioblastomes. De façon intéressante, nous avons observé qu'une molécule comme le resvératrol peut stimuler SIRT2 et inhiber la prolifération de cellules souches tumorales issues de glioblastomes humains, sans effet toxique sur des cellules neurales humaines normales.  $\diamond$

## SUMMARY

### SIRT2, a multi-talented deacetylase

Sirtuin 2 (SIRT2) is an NAD<sup>+</sup> (nicotinamide adenine dinucleotide)-dependent deacetylase. Studies of this protein have often been divergent, highlighting the dependence of pleiotropic effects of SIRT2 on cellular context. The natural polyphenol resveratrol is known to exert opposite actions on neural cells according to their normal or cancerous status. We have recently shown the involvement of SIRT2 in the antiproliferative effects of resveratrol on primary cultures of human glioblastoma stem cells. SIRT2 could become a new therapeutic target.  $\diamond$

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article. Hervé Chneiweiss est rédacteur en chef de médecine/sciences.

### REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier Cécile Thirant et le Pr. Nadia Tahiri-Jouti qui ont participé à l'élaboration de ce travail.

### RÉFÉRENCES

- Greiss S, Gartner A. Sirtuin/Sir2 Phylogeny, evolutionary considerations and structural conservation. *Mol Cells* 2009 ; 28 : 407-15.
- Gilgenkrantz H, Perret C. Le silence parlant de la sirtuine 1 dans la stéatose et le cancer du foie. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 269-71.
- Guarente L. Sirtuins, aging, and metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011 ; 76 : 81-90.
- Kim HS, Vassilopoulos A, Wang RH, et al. SIRT2 maintains genome integrity and suppresses tumorigenesis through regulating APC/C activity. *Cancer Cell* 2011 ; 20 : 487-99.
- Liu PY, Xu N, Malyukova A, et al. The histone deacetylase SIRT2 stabilizes Myc oncoproteins. *Cell Death Differ* 2012 ; 20 : 503-14.
- Liu Y, Wang DL, Chen S, et al. Oncogene Ras/phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling targets histone H3 acetylation at lysine K56. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 41469-80.
- Sayd S, Thirant C, El-Habr EA, et al. Sirtuin-2 activity is required for glioma stem cell proliferation arrest but not necrosis induced by resveratrol. *Stem Cell Rev* 2014 ; 10 : 103-13.
- Wang F, Nguyen M, Qin FX, Tong Q. SIRT2 deacetylates FOXO3a in response to oxidative stress and caloric restriction. *Aging Cell* 2007 ; 6 : 505-14.
- Brunet A. Bien vieillir : la voie de signalisation insuline-FOXO et la longévité. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 316-20.
- Parmentier F, Lejeune FX, Neri C. Pathways to decoding the clinical potential of stress response FOXO-interaction networks for Huntington's disease: of gene prioritization and context dependence. *Front Aging Neurosci* 2013 ; 5 : 22.
- Hori YS, Kuno A, Hosoda R, Horio Y. Regulation of FOXOs and p53 by SIRT1 modulators under oxidative stress. *PLoS One* 2013 ; 8 : e73875.
- Liu L, Arun A, Ellis L, et al. Sirtuin 2 (SIRT2) enhances 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced nigrostriatal damage via deacetylating Forkhead box O3a (Foxo3a) and activating Bim. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 32307-11.
- Outeiro TF, Kontopoulos E, Altmann SM, et al. Sirtuin 2 Inhibitors rescue  $\alpha$ -synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease. *Science* 2007 ; 317 : 516-9.
- Koob AO, Ubhi K, Paulsson JF, et al. Lovastatin ameliorates alpha-synuclein accumulation and oxidation in transgenic mouse models of alpha-synucleinopathies. *Exp Neurol* 2010 ; 221 : 267-74.
- Taylor DM, Balabadra U, Xiang Z, et al. A brain-permeable small molecule reduces neuronal cholesterol by inhibiting activity of sirtuin 2 deacetylase. *ACS Chem Biol* 2011 ; 6 : 540-6.

## RÉFÉRENCES

16. Chopra V, Quinti L, Kim J, et al. The sirtuin 2 inhibitor AK-7 is neuroprotective in Huntington's disease mouse models. *Cell Rep* 2012 ; 2 : 1492-7.
17. Rasouri S, Lagouge M, Auwerx J. SIRT1/PGC-1 - Un axe neuroprotecteur ? *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 840-4.
18. Krishnan J, Danzer C, Simka T, et al. Dietary obesity-associated Hif1 $\alpha$  activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2-NAD<sup>+</sup> system. *Genes Dev* 2012 ; 26 : 259-70.
19. Burnett C, Valentini S, Cabreiro F, et al. Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*. *Nature* 2011 ; 477 : 482-5.
20. Park SH, Zhu Y, Ozden O, et al. SIRT2 is a tumor suppressor that connects aging, acetylome, cell cycle signaling, and carcinogenesis. *Transl Cancer Res* 2012 ; 1 : 15-21.
21. Jin YH, Kim YJ, Kim DW, et al. Sirt2 interacts with 14-3-3 beta/gamma and down-regulates the activity of p53. *Biochem Biophys Res Commun* 2008 ; 368 : 690-5.
22. Inoue T, Nakayama Y, Yamada H, et al. SIRT2 downregulation confers resistance to microtubule inhibitors by prolonging chronic mitotic arrest. *Cell Cycle* 2009 ; 8 : 1279-91.
23. Pilon A, Poüs C. Compartimentation et plasticité du réseau microtubulaire. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 194-9.
24. Voelker-Mahlknecht S, Mahlknecht U. The sirtuins in the pathogenesis of cancer. *Clin Epigenetics* 2010 ; 1 : 71-83.
25. Narayan N, Lee IH, Borenstein R, et al. The NAD-dependent deacetylase SIRT2 is required for programmed necrosis. *Nature* 2012 ; 492 : 199-204.
26. Zuo Q, Wu W, Li X, et al. HDAC6 and SIRT2 promote bladder cancer cell migration and invasion by targeting cortactin. *Oncol Rep* 2012 ; 27 : 819-24.
27. Zhang Y, Au Q, Zhang M, et al. Identification of a small molecule SIRT2 inhibitor with selective tumor cytotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 ; 386 : 729-33.
28. Peck B, Chen CY, Ho KK, et al. SIRT inhibitors induce cell death and p53 acetylation through targeting both SIRT1 and SIRT2. *Mol Cancer Ther* 2010 ; 9 : 844-55.
29. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, et al. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2004 ; 24(5A) : 2783-840.
30. Black JC, Mosley A, Kitada T, et al. The SIRT2 deacetylase regulates autoacetylation of p300. *Mol Cell* 2008 ; 32 : 449-55.
31. Beirowski B, Gustin J, Armour SM, et al. Sir-two-homolog 2 (Sirt2) modulates peripheral myelination through polarity protein Par-3/atypical protein kinase C (aPKC) signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : E952-61.
32. Jiang W, Wang S, Xiao M, et al. Acetylation regulates gluconeogenesis by promoting PEPC1 degradation via recruiting the UBR5 ubiquitin ligase. *Mol Cell* 2011 ; 43 : 33-44.

### TIRÉS À PART

S. Sayd



**Le Dr Stéphanie Zwilling, lauréat du Prix 2014, en compagnie des Professeurs Christophe Baudouin (Secrétaire général de la SFO) et Jean-François Korobelnick (Président de la SFO), devant les toiles d'Alain Béchetoille, sur le stand Allergan pendant le 120<sup>e</sup> congrès de la SFO)**

## LE PRIX GLAUCOME DE LA SFO 2014

**Avec le soutien d'ALLERGAN attribué au Dr Stéphanie Zwilling (CHNO des Quinze Vingts - Paris)**

Le Prix Glaucome de la SFO 2014, avec le soutien du laboratoire Allergan, a été attribué au **Dr Stéphanie Zwilling** (CHNO des Quinze Vingts - Paris ; Service du Pr Christophe Baudouin), pour un travail original intitulé : « Caractéristiques morphologiques in vivo de la lame criblée antérieure dans le glaucome primitif à angle ouvert par imagerie par optique adaptative ».

Ce prix a été décerné pendant le congrès de la SFO, le mardi 13 mai 2014.

Le Prix Glaucome de la SFO, soutenu par les laboratoires Allergan, récompense à hauteur de 5 000 €, un travail de recherche original pharmacologique, clinique, paraclinique ou thérapeutique réalisé par un ophtalmologiste dans le domaine du Glaucome.

Le comité Scientifique 2014 était composé des Professeurs Christophe Baudouin (CHNO des Quinze Vingts - Paris), Philippe Denis (Hôpital de la Croix Rousse - Lyon), Jean-Philippe Nordmann (CHNO des Quinze Vingts - Paris ; Jean-Paul Renard (Hôpital Val de Grâce - Paris), Jean-François Rouland (Hôpital Claude Huriez - CHU Lille) et du Docteur Eric Sellem (Centre Ophtalmologique Kléber - Lyon), sous la présidence du Pr Jean François Korobelnick (CHU Pellegrin - Bordeaux), président de la Société Française d'Ophtalmologie.

Les Laboratoires Allergan renouvellent ce Prix pour l'année 2014, qui sera remis pendant le 120<sup>e</sup> Congrès de la SFO, en Mai 2014.

Les candidats devront soumettre leur dossier **avant le 1<sup>er</sup> Mars 2015**.

Pour tout renseignement complémentaire sur les modalités de la candidature, merci de vous adresser directement au secrétariat du Prix au 01 49 07 83 12 ou à l'adresse E-mail suivante : [lassalle\\_philippe@allergan.com](mailto:lassalle_philippe@allergan.com)