

HSP90 mitochondriale

La cible à inactiver dans la thérapie anti-cancéreuse ?

Céline Didelot, Carmen Garrido

Inserm UMR 866, Faculté de Médecine,
7, boulevard Jeanne d'Arc, 21049 Dijon, France.
cgarrido@u-bourgogne.fr

Diversité de localisation et de fonction des protéines HSP 90

Les protéines de la famille HSP90 (*heat shock proteins*) sont des chaperons dépendants de l'ATP [1]. Hsp90 est une protéine dimérique associant un domaine amino-terminal qui fixe l'ATP, un domaine central incluant l'activité ATPase et la reconnaissance des protéines clientes, et un domaine carboxy-terminal responsable de la dimérisation. Très abondantes, elles peuvent représenter jusqu'à 2 % des protéines totales dans la cellule. Les HSP90 α et HSP90 β , localisées dans le cytoplasme ou le noyau respectivement, sont abondamment décrites dans la littérature. Des membres de cette famille peuvent aussi être localisés dans le réticulum endoplasmique (GRP94) et la mitochondrie (TRAP-1, également nommée HSP75). Les HSP90 cytoplasmiques assurent la maturité conformationnelle et la stabilité d'un grand nombre de protéines nommées « protéines clientes ». Une grande proportion de ces protéines clientes est impliquée dans l'oncogénèse, expliquant pourquoi HSP90 est devenue une cible intéressante pour le développement d'une thérapie anti-cancéreuse. De fait, un grand nombre d'inhibiteurs d'HSP90 comme le 17-AAG (17-allylamino-17-déméthoxygeldanamycine), dérivé de la geldanamycine, un inhibiteur naturel de HSP90), qui fait actuellement l'objet de plusieurs essais cliniques de phase II, ou la Shepherdine (un peptide dérivé de la Survivine), se lie à la poche ATP d'HSP90 [2] et induisent généralement la dégradation des protéines clientes.

En revanche, aucune protéine cliente n'a réellement été décrite jusqu'à ce jour pour les autres membres de la famille HSP90, TRAP-1 ou GRP94.

Un rôle mitochondrial pour HSP90 dans les cellules cancéreuses

Récemment, Kang *et al.* [3] ont mis en évidence la présence d'HSP90 dans les mitochondries (dans l'espace intermembranaire et la matrice) des cellules tumorales. Cette localisation semble spécifique aux cellules tumorales, puisque HSP90 n'est pas détectée dans les mitochondries de fibroblastes normaux ou de tissus normaux (à l'exception du cerveau et des testicules). De façon similaire, TRAP-1 est exclusivement présente dans les mitochondries des cellules cancéreuses. Toutes deux interagissent dans les mitochondries de cellules cancéreuses avec la Cyclophiline D (CypD), une protéine impliquée dans la dépolarisation de la membrane mitochondriale. Ces données suggèrent donc une régulation différente pour les mitochondries des cellules normales et tumorales.

Kang *et al.* montrent que des inhibiteurs d'HSP90, de type 17-AAG ou Shepherdine, induisent la mort par apoptose des cellules tumorales, mais uniquement lorsqu'ils ont été fusionnés à la séquence de pénétration de l'héméodomaine de l'hélice III d'Antennapedia, qui leur permet de pouvoir mieux pénétrer dans la cellule et plus particulièrement dans la mitochondrie [4]. Dans des mitochondries isolées issues de cellules cancéreuses, ces inhibiteurs d'HSP90 contenant la séquence de per-

méabilisation, entraînent la dépolarisation membranaire et la libération du cytochrome c (*Figure 1*). Cet effet n'est plus observé en présence de ciclosporine A (CsA), un inhibiteur de l'activité isomérase de CypD. De façon intéressante, et contrairement aux inhibiteurs d'HSP90, la CsA entraîne la dissociation de la liaison entre la CypD et TRAP-1 ou HSP90. Cela démontre comment ces deux chaperons de la famille d'HSP90 modulent la perméabilisation des mitochondries des cellules tumorales via l'activité de la CypD.

Trois questions importantes sur le rôle mitochondrial d'HSP90 dans les cellules cancéreuses

Comme de nombreux travaux innovants, cette étude relance des débats scientifiques et ouvre de nombreuses perspectives.

Il nous semble essentiel d'aborder trois questions importantes.

1. L'expression d'HSP90 dans la mitochondrie est-elle associée à un état stressé de la cellule et, de façon plus général, à un niveau d'expression plus élevé des HSP ? En effet, les cellules tumorales sont décrites comme « stressées » par rapport aux cellules normales non transformées, et expriment des taux plus importants d'HSP. Un phénomène similaire est observé pour l'expression d'HSP70 membranaire. Ce chaperon, fortement inducible en situation de stress, est abondamment exprimé dans les cellules cancéreuses et ce de façon constitutive. Seules les cellules cancéreuses expriment HSP70 au niveau de la



membrane cytoplasmique, propriété qui est exploitée en thérapeutique anti-cancéreuse [5].

2. Les auteurs observent une expression mitochondriale d'HSP90 dans le cerveau et les testicules, ce qui n'est pas le cas dans les autres tissus normaux. On pourrait penser que cette expression reflète le stress oxydatif que subissent les cellules de ces organes. Mais un traitement par un inhibiteur d'HSP90 contenant la séquence de perméabilisation n'entraîne pas de dépolarisation des mitochondries dans ces organes, et ce malgré la présence d'HSP90. Est-ce dû à la faible expression de TRAP-1 dans ces mitochondries ? Dans ce cas, la présence des deux protéines de la famille HSP90 dans la mitochondrie serait nécessaire pour que l'inhibiteur d'HSP90 entraîne efficacement l'activation de la Cyclophiline D.

Nous pouvons aussi nous demander quelle est la nature des complexes que forme HSP90 dans la mitochondrie ? s'agit-il de complexes multi chaperons d'HSP90 ? HSP90 et TRAP-1 forment-elles un complexe ternaire avec la CypD ? Dans ce cas, les inhibiteurs d'HSP90 pourraient avoir une meilleure affinité pour ce type de complexe. Cela corroborerait les résultats de Kamal *et al.* [6] qui observent une meilleure affinité du 17-AAG pour les HSP90 des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales.

3. Enfin, il sera important de préciser si le type de profil post-traductionnel des protéines HSP90 présentes dans

la mitochondrie est spécifique de cet organe. En effet, HSP90 peut être phosphorylée et acétylée, et il existe dans sa séquence des sites consensus de sumoylation. L'isoforme d'HSP90 impliquée dans les mitochondries des cellules tumorales n'est pas connue ; or c'est un élément important car des résultats récents indiquent que HSP90 α et HSP90 β peuvent avoir des rôles différents dans la cellule [7].

Au-delà de son message central sur la présence d'HSP90 dans la mitochondrie, ce travail relance le débat concernant l'importance controversée du rôle de la CypD et du pore de transition mitochondriale dans l'apoptose [8]. \diamond

Mitochondria HSP90 : the target to inactivate in cancer therapy ?

RÉFÉRENCES

1. Arrigo AP. Chaperons moléculaires et repliement des protéines : l'exemple de certaines protéines de choc thermique. *Med Sci (Paris)* 21 : 619-25.
2. Didelot C, Lanneau D, Brunet M, *et al.* Anti-cancer therapeutics approaches based on intercellular and extracellular heat shock proteins. *Curr Med Chem* 2007 ; 14 : 2839-47.
3. Kang BH, Plescia J, Dohi T, *et al.* Regulation of tumor cell mitochondrial homeostasis by an organelle-specific Hsp90 chaperone network. *Cell* 2007 ; 131 : 257-70.
4. Joliot A, Prochiantz A. Peptides transducteurs : la face utile d'un nouveau mode de signalisation. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 309-14.
5. Schmitt E, Gehrman M, Brunet M, *et al.* Intracellular and extracellular functions of HSPs: repercussions in cancer therapy. *J Leuk Biol* 2007 ; 81 : 15-27.
6. Kamal A, Thao L, Sensintaffar J, *et al.* A high-affinity conformation of Hsp90 confers tumour selectivity on Hsp90 inhibitors. *Nature* 2003 ; 425 : 407-10.
7. Didelot C, Lanneau D, Brunet M, *et al.* HSP90beta by chaperoning c-IAP1 plays an essential role in cell differentiation. *Cell Death Diff* 2008 (sous presse).
8. Garrido C, Galluzzi L, Brunet M, *et al.* Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria. *Cell Death Diff* 2006 ; 13 : 1423-33.

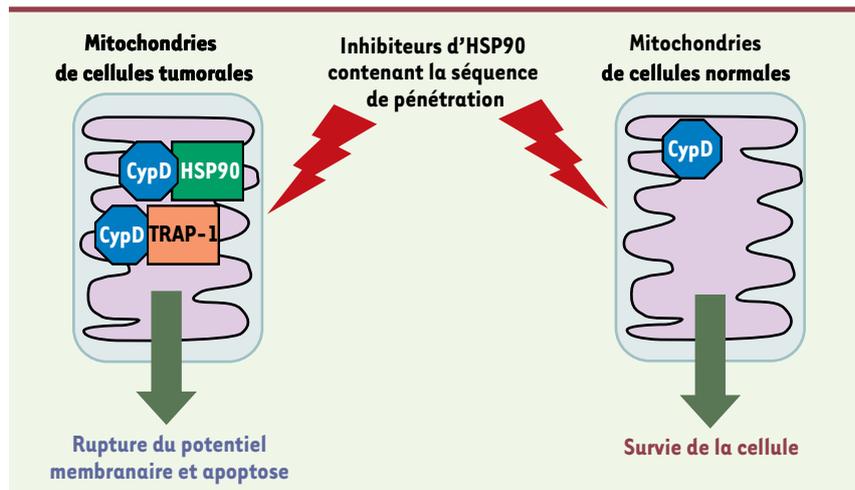


Figure 1. Fonction des HSP90 dans la mitochondrie. D'après les travaux de Kang *et al.*, HSP90 et TRAP-1 sont uniquement présentes dans les mitochondries des cellules tumorales. Ces chaperons s'associent à la CypD et la maintiennent inactive. En présence d'un inhibiteur d'HSP90, la CypD redevient active et participe à la dépolarisation membranaire.



Tarifs d'abonnement M/S - 2008

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

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

Bulletin d'abonnement
page 338 dans ce numéro de *m/s*

