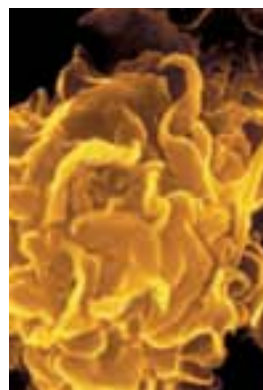


> Les macrophages sont des cellules impliquées dans la réponse immunitaire et inflammatoire. La dérégulation de leurs propriétés physiologiques est associée à plusieurs pathologies telles que l'athérosclérose ou certains cancers. L'action de cytokines sur cette lignée hématopoïétique module l'expression de p21^{WAF1/CIP1}, un inhibiteur du cycle cellulaire. Il semblerait que cette protéine joue un rôle dans la régulation de l'inflammation *via* les facteurs de transcription de type PPAR (récepteurs nucléaires activés par les proliférateurs de peroxysomes), qui sont fortement liés au métabolisme lipidique. Elle pourrait aussi être engagée dans le contrôle de la prolifération des monocytes/macrophages, bien que ces cellules soient classiquement décrites comme n'ayant aucune capacité proliférative. ◀

Rôles de PPAR et de p21^{WAF1/CIP1} dans la différenciation monocyte/macrophage

Les monocytes circulants prolifèrent-ils ?

Marc Dubourdeau, Bernard Pipy, Denis Rousseau



M. Dubourdeau : Ambiotis-Incubateur Midi-Pyrénées, 29, rue Jeanne Marvig, 31400 Toulouse, France.
 B. Pipy : Institut fédératif de recherche Louis Bugnard, CHU Rangueil, BP 84225, 31432 Toulouse Cedex 4, France.
 D. Rousseau : Université Joseph Fourier, CEA DSV, iRTSV, Laboratoire biochimie biophysique des systèmes intégrés, CNRS UMR 5092, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble, France.
denis.rousseau@ujf-grenoble.fr

Le monocyte est une cellule du sang circulant qui se différencie en macrophage lors de son passage au travers de la barrière endothéliale dans le secteur tissulaire. Cette cellule clé du système immunitaire intervient dans l'initiation et la régulation de la réponse inflammatoire mais aussi et surtout dans la reconnaissance des éléments à éliminer, leur phagocytose et la présentation des antigènes aux autres cellules du système immunitaire. Son rôle antimicrobien, antiparasitaire ou antitumoral provient aussi de sa capacité à sécréter une multitude de médiateurs (cytokines, prostanoïdes) ou de molécules cytotoxiques telles que les IRO (intermédiaires réactifs de l'oxygène) ou le NO (oxyde nitrique). Il est maintenant établi que la genèse et la progression de nombreuses maladies sont directement liées à l'inflammation et aux fonctions du macrophage. C'est le cas de l'athérosclérose et de certains cancers comme le cancer du foie. La conséquence de ce qui précède est que l'inflammation doit être normalement contrôlée car elle constitue un processus normal de défense de l'hôte. La protéine p21^{WAF1/CIP1} pourrait participer à ce contrôle en agissant lors de trois événements : le contrôle du cycle cellulaire, la différenciation du monocyte en macrophage et l'apoptose.

La protéine p21^{WAF1/CIP1} est décrite avant tout comme un inhibiteur des activités kinases des CDK (*cyclin dependent kinase*) impliquées dans la progression du cycle cellulaire. Cette activité est importante au cours de l'hématopoïèse et donc de la constitution du réservoir de monocytes circulants matures. Elle reste aussi importante au cours de la différenciation cellulaire puisque p21^{WAF1/CIP1} peut représenter un marqueur fort de l'arrêt complet de la prolifération et contribuer à la modulation des voies de signalisation conduisant à une expression différentielle de gènes, grâce en particulier au facteur de transcription PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). Enfin p21^{WAF1/CIP1} permet le contrôle de l'apoptose par son implication directe dans l'enchaînement des phases du cycle cellulaire et son rôle dans certaines cascades de transduction, notamment *via* les caspases. L'ensemble de ces paramètres fait de p21^{WAF1/CIP1} un acteur important de la physiologie du macrophage, pouvant contribuer au contrôle de l'inflammation.

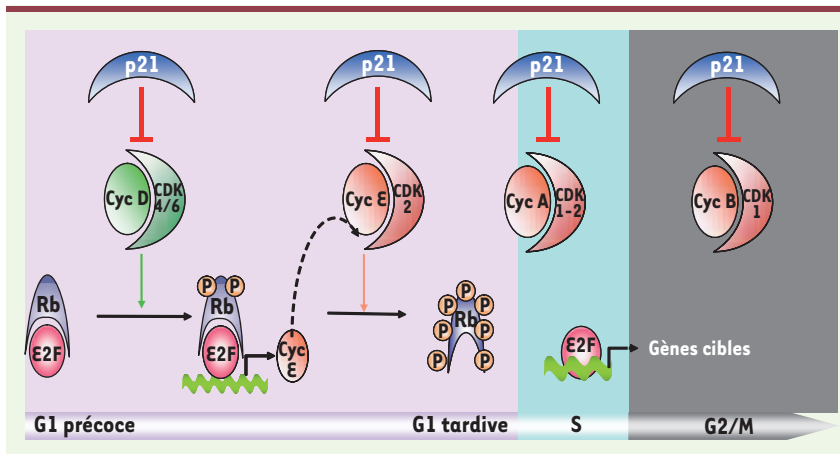


Figure 1. Rôle de $p21^{WAF1/CIP1}$ dans la régulation de la progression du cycle cellulaire. $p21^{WAF1/CIP1}$, inhibiteur réversible des complexes cycline-CDK, intervient à toutes les phases du cycle cellulaire en régulant les activités cycline-CDK. $P21^{WAF1/CIP1}$ régule ainsi indirectement l'activité des substrats des cycline-CDK tels que la protéine Rb. La phosphorylation de Rb par les complexes cycline-CDK séquentiellement activés au cours de la transition G1/S induit la libération et l'activation d'E2F qui va contribuer à l'expression des gènes nécessaires à la phase S.

De la cellule souche au macrophage

Les cellules mononucléées phagocytaires sont des cellules du système immunitaire impliquées dans la défense de l'organisme. Elles sont engendrées à partir de cellules souches hématopoïétiques multipotentes situées dans la moelle osseuse. Les cellules souches se différencient sous l'action de facteurs de croissance vers les différents types de cellules sanguines de l'organisme. Au cours de ce processus, les cellules perdent peu à peu leur capacité de division, acquièrent des fonctions de plus en plus spécialisées et donnent notamment naissance aux monocytes circulants sanguins. Ces derniers jouent le rôle de sentinelles du corps humain et participent à l'homéostasie générale. Lorsqu'il est recruté sur un site tissulaire, le monocyte passe de la circulation générale vers le tissu et se différencie en macrophage résident. En fonction de sa localisation et donc de son microenvironnement, il adoptera une morphologie particulière et des fonctionnalités adaptées.

Le rôle de $p21^{WAF1/CIP1}$ dans la régulation de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques et du compartiment myéloïde a déjà été montré [1, 2]. En effet, les souris $p21^{WAF1/CIP1-/-}$ se caractérisent par un épuisement rapide du compartiment des cellules souches hématopoïétiques dont la prolifération est accélérée, ce qui aboutit à leur engagement massif vers le processus de différenciation. $p21^{WAF1/CIP1}$ jouerait donc un rôle majeur dans l'inhibition du cycle cellulaire des cellules souches hématopoïétiques et en conséquence, la production de cellules progénitrices.

Le macrophage et la réponse immunitaire

Le macrophage participe à la réponse immune innée par la reconnaissance, la phagocytose et la destruction des particules étrangères et des cellules sénescents et cancéreuses. Il orchestre également la réponse immune adaptative en présentant, via le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), les antigènes dégradés aux autres cellules du système immunitaire comme les lymphocytes T [3]. Il s'établit alors un dialogue étroit, de cellule à cellule, qui permet et oriente la réponse immunitaire. Cette conversation immunitaire se fait grâce

à des médiateurs solubles sécrétés par les cellules du système immunitaire et du tissu environnant. Parmi les facteurs régulant les fonctions du macrophage, les cytokines produites par les lymphocytes T jouent un rôle de premier plan. Ainsi les cytokines de type Th1 (en particulier l'interféron γ) activeraient les fonctions cytotoxiques du macrophage en favorisant l'inflammation. Inversement, les cytokines de type Th2, qui antagonisent l'effet des cytokines de type Th1 (inhibition de la production des IR0 et induction des prostaglandines [4, 5]), pourraient diminuer ces fonctions et contribuer à la résolution de l'inflammation [41].

Ainsi, de nombreuses molécules (dont les cytokines et les prostaglandines) régulent les fonctions du macrophage. Leur action se traduit par la mobilisation de toute une cascade de transduction permettant l'expression de nouveaux effecteurs protéiques.

$p21^{WAF1/CIP1}$: une protéine centrale dans le contrôle du cycle cellulaire et de la différenciation

Inhibiteur des CDK, $p21^{WAF1/CIP1}$ est induite au cours de la différenciation terminale ainsi qu'au cours du processus de sénescence, et ceci dans tous les tissus étudiés. Ainsi, l'induction de la différenciation de lignées cellulaires monocytaires (par la vitamine D3, l'acide rétinolique, etc.) induit un arrêt de la prolifération associé à une augmentation de l'expression de $p21^{WAF1/CIP1}$ via l'activation transcriptionnelle de son gène [6, 7].

Le cycle cellulaire est divisé en différentes phases qui s'enchaînent de manière synchrone grâce à la production ordonnée de complexes cyclines/CDK dont l'activation et la dégradation sont finement régulées. À ce jour, les gènes de sept CDK (de CDK1, encore appelée cdc2 à CDK7) et huit différents types de cyclines (de A à H) ont été clonés. L'activité des diverses CDK est modulée par

phosphorylation et déphosphorylation de résidus thréonine et tyrosine, ainsi que par l'accolement d'une cycline à une CDK. P21^{WAF1/CIP1}, en bloquant le site de fixation et d'hydrolyse de l'ATP, va inhiber et réguler l'activité des CDK (Figure 1). C'est par ce mécanisme que p21^{WAF1/CIP1} empêche la phosphorylation de la protéine *rétinoblastoma* (Rb) par CDK4 (associé à la cycline D) et CDK2 (associé à la cycline E) et donc la libération du facteur de transcription E2F. La transcription des gènes impliqués dans la transition de la phase G1 vers S ne peut se faire et les cellules sont alors bloquées en phase G1. En raison de son activité inhibitrice des CDK, p21^{WAF1/CIP1} fait partie de la famille des protéines inhibitrices des CDK, encore appelée CKI (*cyclin kinase inhibitor*).

P21^{WAF1/CIP1} est également capable de s'associer de façon stable à PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), facteur auxiliaire des ADN polymérasés delta et epsilon (Figure 2). Cette interaction va avoir un effet direct sur la réplication puisque ces ADN polymérasés sont nécessaires à la réplication et à la réparation de l'ADN [8]. De plus, il a été montré initialement que l'expression de p21^{WAF1/CIP1} dans des cellules tumorales inhibe leur croissance et peut entraîner la régression de tumeurs préexistantes [9]. L'expression de p21^{WAF1/CIP1} est en partie dépendante de la fonction du suppresseur de tumeur p53 et pourrait largement contribuer aux fonctions anti-oncogéniques de p53 [10, 11, 39].

On notera cependant que p21^{WAF1/CIP1} est exprimée dans les cellules en phase de prolifération et que son action ne doit pas être perçue comme strictement inhibitrice. Sa phosphorylation, en particulier, pourrait contribuer à une modification de fonction l'impliquant dans les processus normaux de prolifération cellulaire (activateur des CDK). Ainsi, l'analyse de son rôle potentiel de suppresseur de tumeur offre des résultats contradictoires. L'absence de p21^{WAF1/CIP1} accélère le développement de certaines tumeurs comme les tumeurs hypophysaires, mammaires ou intestinales [12-15]. À l'opposé, dans certains modèles murins, l'absence de p21^{WAF1/CIP1} n'accélère pas l'apparition de tumeurs [16], voire la retarde [17, 18]. De plus, les résultats concernant la susceptibilité des souris p21^{-/-} aux stress génotoxiques sont contradictoires [19-21].

p21^{WAF1/CIP1} intervient dans trois voies de signalisation

Les mécanismes de régulation et le rôle de p21^{WAF1/CIP1} dans les monocytes humains sont encore mal connus. En effet, p21^{WAF1/CIP1} pourrait intervenir à trois niveaux, dans le contrôle du cycle cellulaire et de la différenciation du monocyte en macrophage, mais aussi dans la protection contre l'apoptose.

Contrôle du cycle cellulaire

Il est classiquement admis que le monocyte, différencié ou non, ne se divise pas. Cependant, le seul fait que nous ayons constaté une régulation de p21^{WAF1/CIP1} dans des cultures primaires de monocytes humains circulants stimulés par des cytokines (interleukine-13) ou autres (prostaglandine J2) ne nous permet pas d'écarter une régulation du cycle cellulaire dans ces cellules [22]. p21^{WAF1/CIP1} est en effet fortement impliquée dans les arrêts du cycle cellulaire. En particulier, p21^{WAF1/CIP1} induit un arrêt du cycle en phase G0/G1 de cellules exposées à des signaux de différenciation et en phase G1 et G2 en réponse à des lésions de l'ADN [23]. La régulation de l'expression de p21^{WAF1/CIP1} pourrait avoir un effet direct sur la production de monocytes matures à partir de cellules souches hématopoïétiques. p21^{WAF1/CIP1} jouerait d'ailleurs un rôle dans la prolifération *in vitro* de macrophages issus de moelle osseuse puisque son induction par l'INF γ provoque un arrêt du cycle cellulaire et protège les macrophages de l'apoptose [24]. D'autres équipes avaient déjà montré que les macrophages résidents pouvaient se diviser. Dès 1974, l'équipe de Golde [25] détecte des macrophages alvéolaires pulmonaires en phase S. En 1999, Schlatt *et al.* [26] décrivent des figures de mitose dans des macrophages de testicules de rats. Cette même année, l'équipe de Langstein [27] met en évidence que la stimulation du CD137, un membre de la famille des récepteurs du TNF (*tumor necrosis factor*), induit la prolifération des monocytes circulants humains.

[26] décrivent des figures de mitose dans des macrophages de testicules de rats. Cette même année, l'équipe de Langstein [27] met en évidence que la stimulation du CD137, un membre de la famille des récepteurs du TNF (*tumor necrosis factor*), induit la prolifération des monocytes circulants humains.

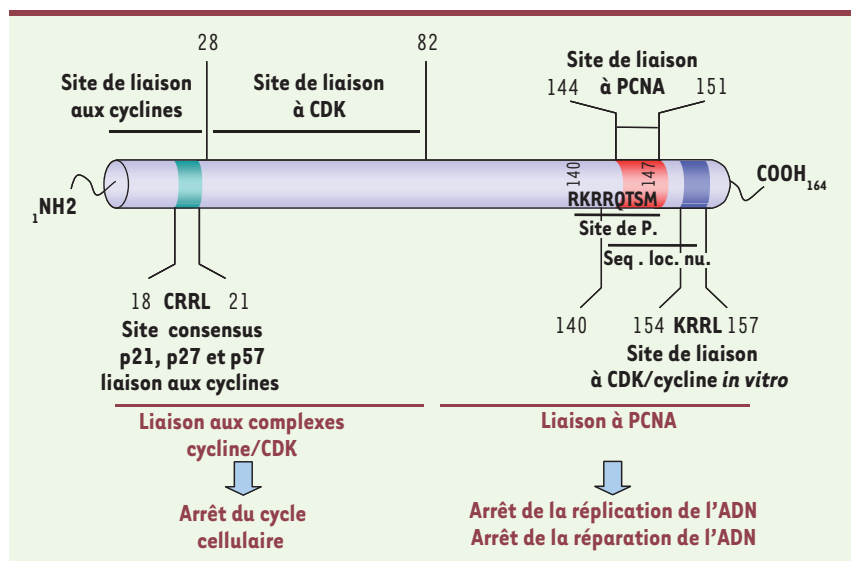


Figure 2. Structure primaire de p21^{WAF1/CIP1}. p21^{WAF1/CIP1} est une protéine bi-fonctionnelle capable d'interagir avec les complexes cycline-CDK dans sa partie amino-terminale et avec PCNA dans sa partie carboxy-terminale. p21^{WAF1/CIP1} possède également une séquence de localisation nucléaire et plusieurs sites de phosphorylation (P).

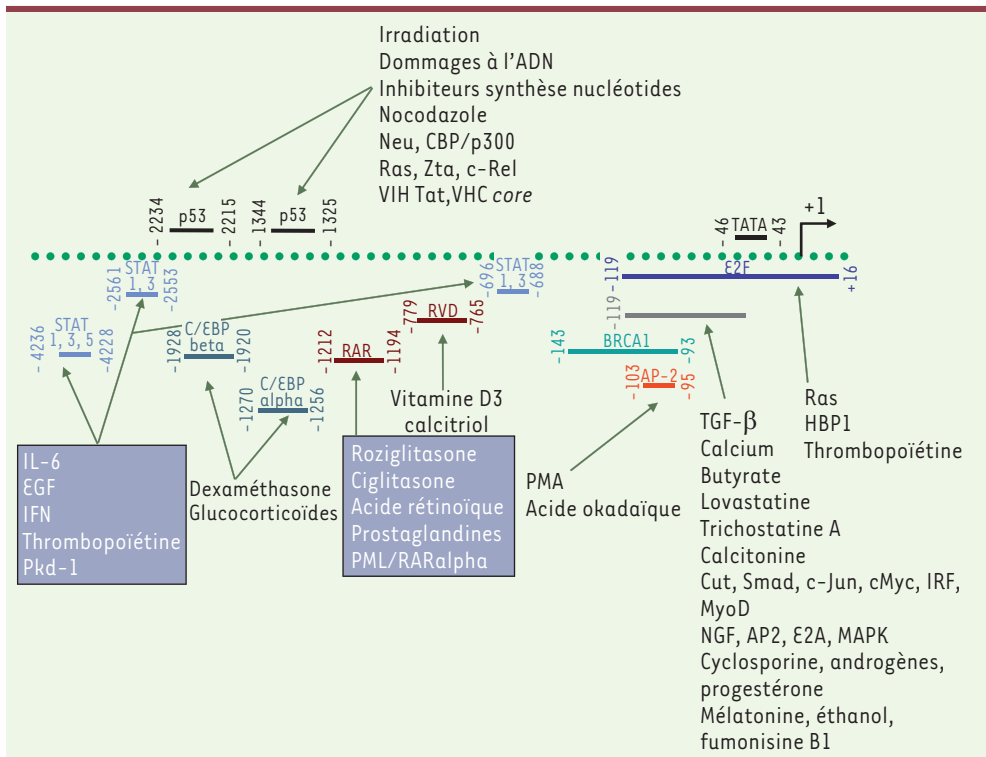


Figure 3. Sites de régulation du promoteur du gène de p21^{WAF1/CIP1}. Le promoteur de p21^{WAF1/CIP1} contient de nombreuses séquences de régulation. Au-delà de sa séquence promotrice basale (-150/+16), il existe plusieurs sites de régulation dont deux séquences de liaison à p53 (-2200 et -1330), trois séquences de liaison à STAT (*signal transducer and activator of transcription*, -4230, -2560 et -690), deux à C/EBP (*CCAAT/enhancer binding protein*) (-1925 et -1260) et deux à la famille RAR/RVD (-1200 et -770). L'ensemble de ces sites permet une régulation potentielle de ce gène par une grande quantité d'in-

ducteurs ou de répresseurs liés au cycle cellulaire et à la différenciation ainsi qu'au stress. VIH Tat : protéine Tat du virus de l'immunodéficience humaine ; HCV : *hepatitis C virus* ; IFN : interféron ; PML/RARalpha : protéine de fusion entre la protéine PML (*promyelocytic*) et RAR (*retinoic acid receptor*) ; EGF : *epidermal growth factor* ; TGF-β : *transforming growth factor beta* ; NGF : *nerve growth factor* ; IRF : *interferon response factor*.

Bien qu'actuellement l'hypothèse selon laquelle les monocytes circulants ou les macrophages résidents sont dotés de propriétés prolifératives soit assez controversée, il est cependant bien étayé dans la littérature que p21^{WAF1/CIP1} intervient dans les processus de différenciation terminale. Cela pourrait être le cas dans le modèle de différenciation des monocytes en macrophages où p21^{WAF1/CIP1} jouerait un rôle dans l'arrêt du cycle cellulaire, de manière définitive ou transitoire (maintien d'un état de quiescence réversible).

Protection contre l'apoptose

P21^{WAF1/CIP1} pourrait aussi être impliquée dans le contrôle de l'apoptose. L'augmentation de son expression semble protéger contre la mort cellulaire programmée. Dans de nombreuses situations, l'activation des CDK et les différentes étapes du cycle cellulaire sont nécessaires à une mort cellulaire. P21^{WAF1/CIP1} jouerait donc un rôle anti-apoptotique en bloquant l'activité kinase des CDK et en empêchant la progression du cycle cellulaire. Dans les cellules d'hépatome SK, p21^{WAF1/CIP1} se lie à la procaspase 3 et inhibe sa protéolyse, son activation et donc l'entrée des cellules en apoptose [28]. L'équipe de Celada [29] à Barcelone a d'ailleurs

constaté l'induction de p21^{WAF1/CIP1} dans des cultures primaires de monocytes humains quel que soit leur stade de différenciation. Cette équipe a pu démontrer, dans des cultures primaires comme avec des lignées cellulaires monocytaires, que l'interféron γ induit l'expression de p21^{WAF1/CIP1} et arrête le cycle cellulaire des macrophages en les protégeant de l'apoptose selon un mécanisme encore inconnu. Cette activité requiert la localisation cytoplasmique de p21^{WAF1/CIP1} et dépend du niveau de différenciation des cellules [30]. Elle implique l'interaction de p21^{WAF1/CIP1} avec la procaspase 3 et avec ASK1 (*apoptosis signal-regulating kinase 1*) [31, 32].

Métabolisme des lipides

Les cytokines de type Th2 sont de puissants inducteurs de la différenciation monocyttaire. Nous avons montré récemment que l'IL-13 augmente l'expression de p21^{WAF1/CIP1} par un mécanisme transcriptionnel [22] et inhibe la production des IRO induite par le TPA (*12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate*) dans les monocytes humains [33]. Il est également établi que cette cytokine déclenche une augmentation du signal calcium dans la cellule via une phosphorylation sur tyrosine de la PLCγ (phospholipase C) et d'IRS₂ (*insulin receptor substrate 2*) [34] et que ce processus est impliqué dans l'inhibition de l'hyperactivité oxydative des monocytes. Nous avons également établi que l'IL-13 et l'IL-4 déclenchent très précocement une mobilisation de l'acide arachidonique des phospholipides membranaires [22, 33-35]. Le

pool d'acide arachidonique ainsi libéré est métabolisé par la voie des cyclo-oxygénases et par la voie des lipoxygénases. Dans les monocytes humains, une heure de traitement par l'IL-13 déclenche une augmentation de 70 % de la production de PGD₂, précurseur de 15-déoxy-Δ prostaglandine J₂ [12, 14]. Cette prostaglandine a la propriété d'activer les facteurs de transcription appartenant à la famille des PPAR. En se fixant sur les facteurs de transcription, les prostaglandines vont permettre leur activation et une expression modulée des gènes cibles. Les PPAR fonctionnent donc comme des capteurs permettant de réguler l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines et participent au contrôle de la différenciation [40]. Actuellement, l'intervention directe de PPARγ dans la régulation de l'inflammation semble assez imprécise. Dès 1998, Jiang *et al.* [36] évoquaient l'hypothèse selon laquelle PPARγ inhibait l'expression de protéines impliquées dans l'inflammation (comme l'IL-1β, l'IL-6, l'IL-8, le TNFα ou la métalloprotéase 9). Plus récemment, Chawla *et al.* [37] ont démontré que les agonistes de PPARγ ont des effets anti-inflammatoires indépendants de ce facteur de transcription. Même si le rôle précis de PPARγ dans l'inflammation reste encore à élucider, il est indubitable que ce facteur de transcription a une place centrale dans le métabolisme lipidique et l'activation du macrophage *via* la régulation du récepteur *scavenger* CD36, la capture des LDL (*low density lipoproteins*) oxydées et sa capacité intrinsèque de se lier à des acides gras poly-insaturés ou oxydés [38].

Il est particulièrement intéressant de noter ici que le promoteur du gène *p21^{WAF1/CIP1}* possède justement des sites putatifs de réponse aux PPAR et il a d'ailleurs déjà été clairement montré que le promoteur de *p21^{WAF1/CIP1}* est sensible à l'acide rétinoïque (RXR-RAR) ainsi qu'à la vitamine D3 [6, 7] (Figure 3). Ces deux facteurs lipidiques se lient à des récepteurs nucléaires qui sont de proches voisins des PPAR. L'acide rétinoïque ou la vitamine D3 sont en effet capables d'arrêter en phase G1 le cycle cellulaire de lignées cellulaires de monocytes en induisant leur différenciation en macrophages.

Conclusion

La modulation de l'expression et de l'activité de *p21^{WAF1/CIP1}* par des cytokines ou des médiateurs lipidiques est maintenant connue mais insuffisamment. En effet, bien que le rôle de *p21^{WAF1/CIP1}* dans la régulation de la prolifération, de l'apoptose et de l'initiation de la différenciation cellulaire semble clair, il doit être précisé dans d'autres modèles. Par exemple, comment intervient-il dans l'orientation des potentialités fonctionnelles du monocyte en macrophage ou en cellule dendritique ? Quoi qu'il en soit, il est maintenant confirmé que les trois fonctions cellulaires régulées par *p21^{WAF1/CIP1}* (cycle cellulaire, différenciation et apoptose) sont étroitement interdépendantes et que leur étude dans un modèle cellulaire comme le monocyte peut être riche d'informations. Il devient désormais essentiel de découvrir les facteurs de transcription qui modulent l'expression de *p21^{WAF1/CIP1}* ainsi que les ligands endogènes conduisant à sa surexpression. La voie des PPARγ semble être d'un intérêt primordial puisque ce facteur de transcription oriente les fonctionnalités du macrophage. De plus, en raison de ses

propriétés de liaison à de nombreuses protéines ou de modulation de l'activité de facteurs de transcription, il devient aussi essentiel de découvrir d'autres protéines directement influencées par l'expression de *p21^{WAF1/CIP1}*. Ce travail est aujourd'hui permis grâce à l'utilisation des puces à ADN (*microarrays*). Une équipe a déjà démontré que la surexpression de *p21^{WAF1/CIP1}* induit une diminution de l'expression de gènes impliqués dans la progression dans le cycle cellulaire. Ceci est corrélé à une augmentation des gènes associés à la sénescence ou au vieillissement comme ceux mis en jeu dans la maladie d'Alzheimer ou dans l'athérosclérose. Enfin, il apparaît maintenant intéressant d'examiner si *p21^{WAF1/CIP1}* peut être un facteur de contrôle de l'inflammation. L'utilisation de modèles dans lesquels l'expression de *p21^{WAF1/CIP1}* est diminuée, comme des souris invalidées pour ce gène, ainsi que l'étude de marqueurs inflammatoires, en cytométrie de flux ou en biochimie, nous permettront de trouver des réponses à ces questions. ♦

SUMMARY

Roles of PPAR and *p21^{WAF1/CIP1}*

in monocyte/macrophage differentiation: are circulating monocytes able to proliferate?

Macrophages are involved in the immune and the inflammatory response. The deregulation of their physiological properties is associated with several pathologies such as atherosclerosis and some cancers. Cytokines action on this blood lineage modulates *p21^{WAF1/CIP1}* expression. It appears that this protein may play a role in the inflammation regulation through PPAR (peroxysome proliferator-activated receptors) transcription factors, strongly linked to lipid metabolism. It could also be involved in the control of the proliferation of monocytes/macrophages, even if these cells are classically described as devoided of any proliferative capacity. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

B. Pipy et D. Rousseau déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. M. Dubourdeau déclare avoir une participation financière dans le capital et des liens durables avec l'entreprise Ambiotis SAS.

RÉFÉRENCES

1. Cheng T, Rodriguez N, Shen H, *et al.* Hematopoietic stem cell quiescence maintained by *p21-waf1*. *Science* 2000 ; 287 : 1804-08.
2. Yu H, Yuan Y, Shen H, Cheng T. Hematopoietic stem cell exhaustion impacted by *p18* and *p21* in opposite manner. *Blood* 2009 ; 107 : 1200-06.
3. Zhen Y, Zheng J, Zhao Y. Regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells and macrophages: communication between two regulators of effector T cells. *Inflamm Res* 2008 ; 57 : 564-70.
4. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 2001 ; 36 : 1007-24.
5. Stout RD, Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments. *J Leukoc Biol* 2004 ; 76 : 509-13.

6. Liu M, Iavarone A, Freedman LP. Transcriptional activation of the human p21(WAF1/CIP1) gene by retinoic acid receptor. Correlation with retinoid induction of U937 cell differentiation. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 31723-8.
7. Liu M, Lee MH, Cohen M, et al. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev* 1996 ; 10 : 142-53.
8. Rousseau D, Cannella D, Boulaire J, et al. Growth inhibition by CDK-cyclin and PCNA binding domains of p21 occurs by distinct mechanisms and is regulated by ubiquitin-proteasome pathway. *Oncogene* 1999 ; 18 : 3290-302.
9. Prabhu NS, Blagosklonny MV, Zeng YX, et al. Suppression of cancer cell growth by adenovirus expressing p21(WAF1/CIP1) deficient in PCNA interaction. *Clin Cancer Res* 1996 ; 2 : 1221-9.
10. Agarwal ML, Agarwal A, Taylor WR, Stark GR. p53 controls both the G2/M and the G1 cell cycle checkpoints and mediates reversible growth arrest in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 8493-7.
11. el-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, et al. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 1993 ; 75 : 817-25.
12. Brugarolas J, Bronson RT, Jacks T. p21 is a critical CDK2 regulator essential for proliferation control in Rb-deficient cells. *J Cell Biol* 1998 ; 141 : 503-14.
13. Franklin DS, Godfrey VL, O'Brien DA, et al. Functional collaboration between different cyclin-dependent kinase inhibitors suppresses tumor growth with distinct tissue specificity. *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 6147-58.
14. Adnane J, Jackson RJ, Nicosia SV, et al. Loss of p21WAF1/CIP1 accelerates Ras oncogenesis in a transgenic/knockout mammary cancer model. *Oncogene* 2000 ; 19 : 5338-47.
15. Yang WC, Mathew J, Velcich A, et al. Targeted inactivation of the p21(WAF1/cip1) gene enhances Apc-initiated tumor formation and the tumor-promoting activity of a Western-style high-risk diet by altering cell maturation in the intestinal mucosa. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 565-9.
16. Lebel M, Cardiff RD, Leder P. Tumorigenic effect of nonfunctional p53 or p21 in mice mutant in the Werner syndrome helicase. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 1816-9.
17. Wang YA, Elson A, Leder P. Loss of p21 increases sensitivity to ionizing radiation and delays the onset of lymphoma in atm-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 14590-5.
18. De la Cueva E, García-Cao I, Herranz M, et al. Tumorigenic activity of p21Waf1/Cip1 in thymic lymphoma. *Oncogene* 2006 ; 25 : 4128-32.
19. Weinberg WC, Fernandez-Salas E, Morgan DL, et al. Genetic deletion of p21WAF1 enhances papilloma formation but not malignant conversion in experimental mouse skin carcinogenesis. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 2050-4.
20. Topley GI, Okuyama R, Gonzales JG, et al. p21(WAF1/Cip1) functions as a suppressor of malignant skin tumor formation and a determinant of keratinocyte stem-cell potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 9089-94.
21. Martín-Caballero J, Flores JM, García-Palencia P, Serrano M. Tumor susceptibility of p21(Waf1/Cip1)-deficient mice. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 6234-8.
22. Dubourdeau M, Chêne G, Coste A, et al. Opposite roles of STAT and PPAR gamma in the induction of p21(WAF1) expression by IL-13 in human peripheral blood monocytes. *Cytokine Network* 2008 ; 19 : 156-65.
23. Niculescu AB, Chen X, Smeets M, et al. Effects of p21(Cip1/Waf1) at both the G1/S and the G2/M cell cycle transitions: pRb is a critical determinant in blocking DNA replication and in preventing endoreduplication. *Mol Cell Biol* 1998 ; 18 : 629-43.
24. Xaus J, Cardo M, Valledor AF, et al. Interferon gamma induces the expression of p21waf-1 and arrests macrophage cell cycle, preventing induction of apoptosis. *Immunity* 1999 ; 11 : 103-13.
25. Golde DW, Byers LA, Finley TN. Proliferative capacity of human alveolar macrophage. *Nature* 1974 ; 247 : 373-5.
26. Schlatt S, de Kretser DM, Hedger MP. *J Reprod Fertil* 1999 ; 116 : 223-8.
27. Langstein J, Michel J, Schwarz H. CD137 induces proliferation and endomitosis in monocytes. *Blood* 1999 ; 94 : 3161-8.
28. Jin YH, Yoo KJ, Lee YH, Lee SK. Caspase 3-mediated cleavage of p21WAF1/CIP1 associated with the cyclin A-cyclin-dependent kinase 2 complex is a prerequisite for apoptosis in SK-HEP-1 cells. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 30256-63.
29. Xaus J, Cardo M, Valledor AF, et al. Interferon gamma induces the expression of p21waf-1 and arrests macrophage cell cycle, preventing induction of apoptosis. *Immunity* 1999 ; 11 : 103-13.
30. Asada M, Yamada T, Ichijo H, et al. Apoptosis inhibitory activity of cytoplasmic p21(Cip1/WAF1) in monocytic differentiation. *EMBO J* 1999 ; 18 : 1223-34.
31. Suzuki A, Tsutomi Y, Akahane K, et al. Resistance to Fas-mediated apoptosis: activation of caspase 3 is regulated by cell cycle regulator p21WAF1 and IAP gene family ILP. *Oncogene* 1998 ; 17 : 931-9.
32. Huang S, Shu L, Dilling MB, et al. Sustained activation of the JNK cascade and rapamycin-induced apoptosis are suppressed by p53/p21(Cip1). *Mol Cell* 2003 ; 11 : 1491-501.
33. Sozzani P, Hasan L, Séguélas MH, et al. IL-13 induces tyrosine phosphorylation of phospholipase C gamma-1 following IRS-2 association in human monocytes: relationship with the inhibitory effect of IL-13 on ROI production. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 244 : 665-70.
34. Xu B, Bhattacharjee A, Roy B, et al. Role of protein kinase C isoforms in the regulation of interleukin-13-induced 15-lipoxygenase gene expression in human monocytes. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 15954-60.
35. Xu B, Bhattacharjee A, Roy B, et al. Interleukin-13 induction of 15-lipoxygenase gene expression requires p38 mitogen-activated protein kinase-mediated serine 727 phosphorylation of Stat1 and Stat3. *Mol Cell Biol* 2003 ; 23 : 3918-28.
36. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998 ; 391 : 82-6.
37. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature* 2007 ; 447 : 1116-20.
38. Munteanu A, Taddei M, Tamburini I, et al. Antagonistic effects of oxidized low density lipoprotein and alpha-tocopherol on CD36 scavenger receptor expression in monocytes: involvement of protein kinase B and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 6489-97.
39. Dridi W, Krabchi K, Gadji M, et al. Activité dominante négative des protéines p53 mutées. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 301-7.
40. Murad H, Fiette C, Brunner E, et al. PPAR et interactions des cellules entre elles ou avec la matrice extracellulaire. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 515-8.
41. Mege JL, Capo C. La polarisation des macrophages, le nœud gordien des infections bactériennes ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 83-8.

TIRÉS À PART
D. Rousseau



Tarifs d'abonnement M/S - 2010

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 474 dans ce numéro de m/s

