

## Un nouveau peptide DPT à structure hélicoïdale contenant une courte séquence de la protéine d'adénovirus canin E4orf4 qui se lie à PP2A<sub>1</sub> inhibe une voie de survie PI3K dans des cellules de glioblastomes humains radio-résistants

Frank Ling

Paris

**État des connaissances :** Les glioblastomes sont les cancers du cerveau les plus fréquents, environ 2 000 cas par an en France, et leur radio-résistance est un obstacle majeur pour la mise au point d'une thérapie efficace. Par ailleurs l'activation constitutive du signal PI3K/Akt est impliquée dans la radio-résistance et chimio-résistance de nombreux cancers. Dans ce contexte, nous avons montré que l'inhibition du signal PI3K/Akt par les agents pharmacologiques Ly29402 (inhibition de PI3K) ou A6730 (inhibition d'Akt) induit la toxicité de lignées humaines de glioblastomes radio-résistants U87G ou SF763 sans affecter les fibroblastes humains non transformés de type DHF. De plus, il a été montré que les ser/thr protéinophosphatases de la famille des PP2A sont des régulateurs importants de l'homéostasie cellulaire. En particulier l'holoenzyme trimérique de PP2A AB $\alpha$ C, appelé PP2A<sub>1</sub>, inhibe spécifiquement le signal oncogénique PI3K/Akt. De plus, nous avons récemment montré que l'activation pharmacologique de PP2A par le sphingolipide de synthèse FTY720 inhibe l'activation constitutive du signal de survie PI3K/Akt des cellules U87G.

**Méthodes et résultats :** Dans cette étude, nous avons conçu et caractérisé DPT-E4orf4<sub>23-38</sub>, un peptide pénétrant de 24 AA, contenant la séquence de la navette Tat fusionnée avec la séquence E4orf4<sub>23-38</sub> du site de liaison de la protéine adénovirale anti-cancer E4orf4 avec la sous unité B $\alpha$  de PP2A<sub>1</sub>. Dans les lignées U87G et SF763 nous avons montré que DPT-E4orf4<sub>23-38</sub> inhibe la survie, la croissance ainsi que l'activation constitutive de la voie PI3K/Akt *via* la déphosphorylation d'Akt (ser473).

**Conclusion :** Nos résultats suggèrent que DPT-E4orf4<sub>23-38</sub>, utilisé seul ou en combinaison avec une irradiation, pourrait, après évaluation préclinique, être utilisé comme une molécule potentiellement thérapeutique ciblant les glioblastomes humains radio-résistants.