

# La CIP2A

## INTRODUCTION

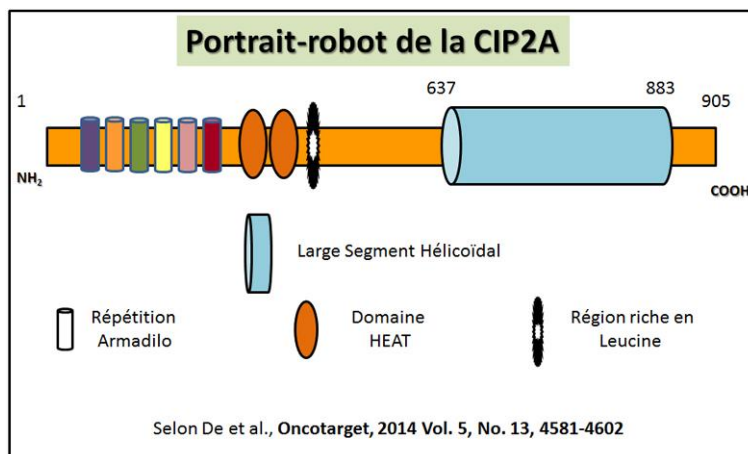
En 2002, des études sur le **développement des cancers** permettaient d'identifier une nouvelle **Protéine de poids moléculaire d'environ 90 kDa** et qui se trouvait associée en tant que 'compagnon' d'une protéine surexprimée auto-antigénique nommée p60. Puis **progressivement en 2007** ce fut l'identification chez l'homme, une étude sur les cellules malignes qui permettait de parler d'un inhibiteur spécifique de la phosphatase dite » protéine phosphatase 2A « qui se trouvait alors baptisée comme une « **cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A** » qui prenait alors le **terme CIP2A** comme sigle de reconnaissance. Ainsi après constat que les 2 entités provenait d'un même et unique gène (**KIAA1524**) on adoptât le sigle « **CIP2A** » pour cette protéine.

## La CIP2A

**Tableau récapitulatif de la séquence de l'inhibiteur de la Phosphatase 2A (CIP2A)**

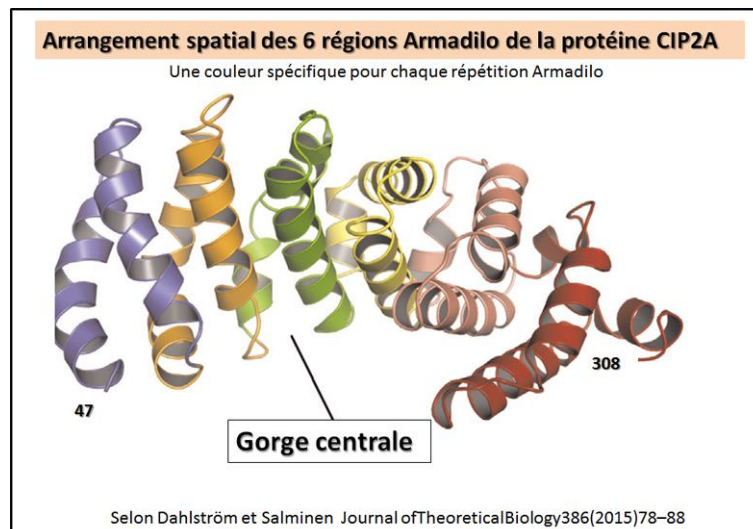
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
(KIAA1524) p90 et/ou CIP2A	102kDa	3q13.13	Muscle membrane

Les données de séquence sur le CIP2A sont réunies dans un tableau et on peut consulter pour plus de détails les données indiquées sur le site SwissProt suivant [Q8TCG1](#).



Avec de telles données il fut alors possible de déduire des informations sur le potentiel portrait-robot de cette protéine plus tard qualifiée comme étant un oncogène émergent pour ses propriétés particulière entant qu'inhibiteur de certains cancers. En particulier il sera établi l'existence d'une large zone hélicoïdale comme cela est indiqué dans le schéma ci-contre dans lequel sont intégrées les données les plus récentes sur l'organisation de cette **protéine CIP2A**. Ainsi dès 2014 on va identifier la présence de segments répétitifs dit « Armadilo et la

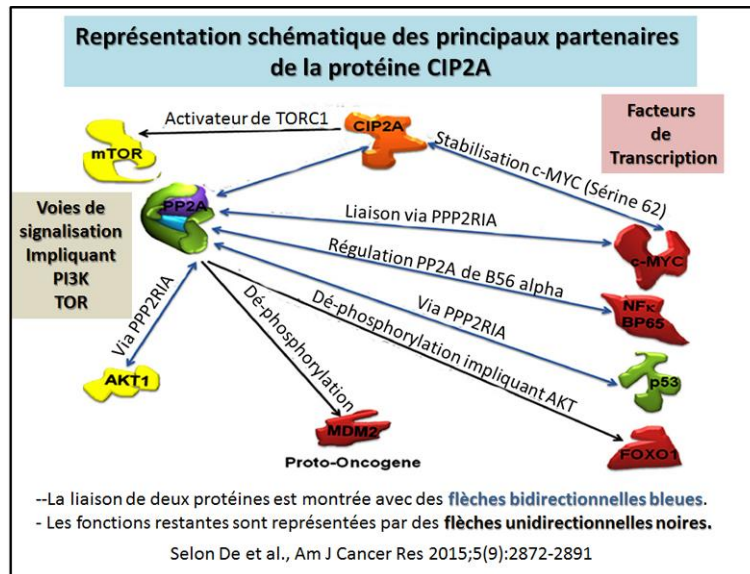
présence de domaines HEAT ainsi qu'une région riche en Leucine formant comme une fermeture éclair (=Leucine zipper).



L'arrangement spatial des six répétitions « Armadilo » représentées dans [le schéma issu de l'article en référence](#) se présente avec des couleurs différentes et elles sont composées d'environ 42 résidus qui sont arrangées selon 3 segments dénommés H1, H2 et H3. ON va alors définir une crevasse suite à l'arrangement spécifique de ces 6 segments répétitifs « Armadilo ».

## Rôle de la protéine CIP2A

Les fonctions et les interactions de CIP2A et le «lien oncogène» de la protéine CIP2A sont présentées dans [une représentation schématique, issue de l'article en référence, des principaux partenaires d'interaction](#) du «lien oncogène» de la protéine CIP2A. L'oncogène CIP2A est représenté en orange. D'autres proto-oncogènes, oncogènes et facteurs de transcription oncogènes (TF) sont représentés en rouge. Les gènes suppresseurs de tumeurs (PP2A et p53) sont représentés en vert. Les sous-unités de PP2A sont schématiquement présentées dans différentes couleurs. Les composantes de signalisation de la voie PI3K-mTOR (AKT et mTOR) sont représentées en jaune. L'implication fonctionnelle (modifications post-traductionnelles, etc.) via la liaison de deux protéines est montrée avec des flèches bidirectionnelles bleues. Les fonctions restantes sont représentées par des flèches unidirectionnelles noires.

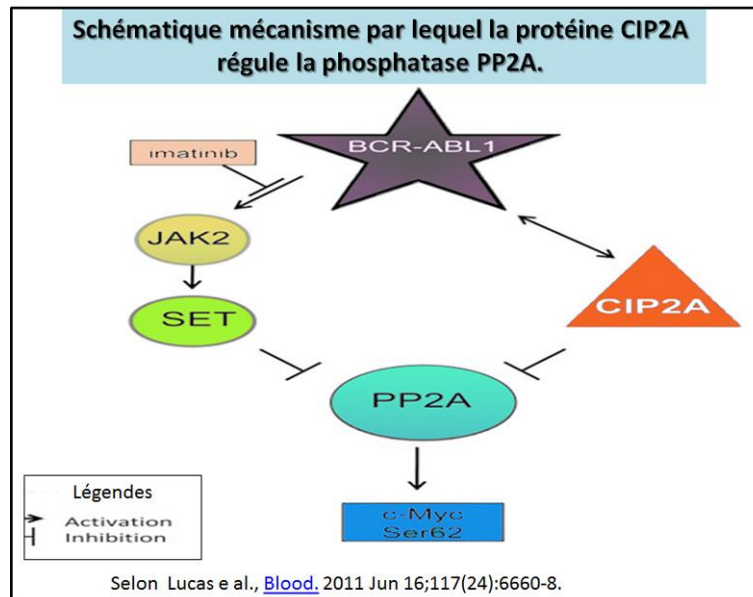


Ainsi c'est seulement en conclusion d'un article de [cette année 2014](#) qu'une revue indique que **la protéine CIP2A est une oncoprotéine** avec beaucoup d'implication dans de multiples voies de signalisations cellulaires. Puis un schéma récapitulatif est repris **dans une revue de 2015** et permet d'illustrer l'[ensemble de ces partenaires en rapport avec la protéine CIP2A](#) comme cela est présenté ci-contre.

## Distribution de la protéine CIP2A et pathologie

Chronologiquement depuis 2010, il est découvert que la présence de la protéine CIP2A est particulièrement [accrue en cas de cancer de la prostate](#), mais cela est également le [cas avec un carcinome oral et/ou une dysplasie](#) avec alors une analyse précise de l'expression et de la localisation de la CIP2A.

Puis en 2011 la Protéine [CIP2A est trouvée surexprimée dans la leucémie myéloïde aiguë](#) et associée à la prolifération et la différenciation des cellules HL 60. On observe également une [augmentation de l'expression CIP2A](#) qui est associée à la résistance à la [Doxorubicine](#). Une utilisation [du Bortézomib](#) sensibilise les cellules HCC (= Hepato-Cellular Carcinoma) aux CS-1008 ( un [nouvel anticorps humanisé dirigé](#) contre le DR5 = Death Receptor 5), via une inhibition de **la protéine CIP2A**.



L'entité ETS 1 via une dépendance de MEK1 / 2- va favoriser [une surexpression de la protéine CIP2A](#) dans **des cellules cancéreuses humaines**. La **protéine CIP2A**, est à [considérer au moment du diagnostic de la leucémie myéloïde chronique](#) comme **étant un facteur déterminant de la progression de la maladie**. Un modèle est présenté dans ce travail et montre comme cela est indiqué dans le schéma ci-contre le mécanisme par lequel la protéine CIP2A régule la phosphatase PP2A et les protéines de [signalisation via BCR-ABL1](#). Le mécanisme possible de l'inhibition de la phosphatase PP2A par SET, qui est entraîné par BCR-ABL1 via JAK2 chez les patients (voir détails dans l'article original en référence).

Une **forte immunoréactivité de la protéine CIP2A** est un indicateur pronostique indépendant dans le cancer de la langue à un stade précoce. Ainsi une telle analyse confirme qu'une expression élevée de **la protéine CIP2A caractérise une pathologie agressive**. Agissant comme **un marqueur du pronostique** de cancer de la langue, cela sera un test utile lors du choix des patients pour un traitement adjuvant. Une **surexpression de la protéine CIP2A** est observée dans le cancer du poumon. Ce travail montre que la [mise sous silence de la protéine CIP2A par le siRNA inhibe la prolifération et l'activité clonogénique des cellules de cancer du poumon](#). Par ailleurs il est découvert dans cette étude qu'un composé naturel, [le rabadocoetsine-B](#), molécule qui est extraite d'une plante *Rabdosia coetsa* et qui est un médicament chinois traditionnel, pourrait induire une régulation significative des CIP2A et ainsi participer à l'inactivation de Akt. On observe alors une inhibition de la prolifération et une induction de l'apoptose dans une variété de cellules cancéreuses du poumon.

Un bilan est alors proposé sous forme de 2 tableaux récapitulatifs [pour mieux évaluer le rôle pronostique de l'expression de la protéine CIP2A](#) dans le **cancer ovarien séreux**. Ainsi en 2011, on a définitivement établi que **l'expression de la protéine CIP2A** dans les **carcinomes des cellules rénales** est en [corrélation avec l'invasion tumorale, les métastases et la survie des patients](#).

**En 2012**, une [expression forte de la protéine CIP2A est associée à une hyperplasie synoviale](#) et à la fonction invasive des fibroblastes-like que sont les synoviocytes dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette présence accrue de protéine CIP2A est alors également [détectée dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage](#). Puis il va être établi des [corrélations en terme de](#)

[cibles pronostiques](#) entre la présence de la protéine CIP2A avec des expressions de la protéine baptisée la Survivine dans le cancer du poumon humain.

Par ailleurs une signature par la protéine CIP2A révèle **la dépendance de la protéine MYC** pour une [régulation des phénotypes CIP2A et son association clinique](#) avec des sous-types de **cancer du sein**. Ainsi progressivement il va être trouvé que [la surexpression de la protéine CIP2A](#) est également associée à **l'expression de c-myc** dans les **cancers colorectaux**.

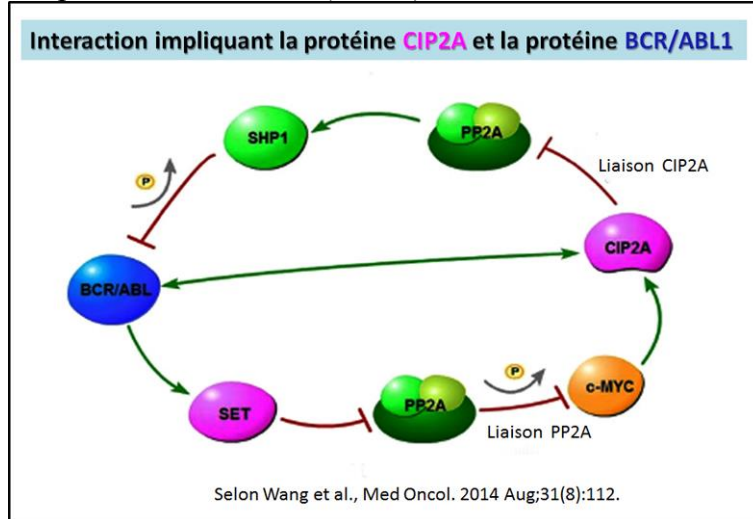
Pour autant il est maintenant confirmé que la protéine CIP2A est désormais à considérer comme une [bonne sonde prédictive de mauvais pronostic dans le cas d'un cancer du côlon](#). Avec cependant le fait que l'absence d'expression de la protéine CIP2A réduit la prolifération des lignées cellulaires du cancer du côlon et une utilisation de drogues comme le [5-fluorouracile](#), [l'oxaliplatine](#) et le [SN38](#) montre son efficacité vis-à-vis de la formation de colonies indépendantes nouvellement ancrée dans une telle culture cellulaire. Cette nouvelle étude confirme les analyses antérieures et porte plus précisément sur [une activation de la voie de signalisation impliquant Akt CIP2A](#) ce qui joue un rôle dans l'apoptose induite par le [Bortézomib](#) dans des cellules de carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou.

**En 2013**, une Oncoprotéine humaine émergente (CIP2A= cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A) est une [arme potentielle pour la thérapie du cancer](#), et c'est dans ce travail que l'on confirme pour la première fois le rôle d'un **inhibiteur anticancéreux pour la phosphatase PP2A**.

Puis c'est une étude sur [l'expression de la protéine CIP2A et son rôle de cible de pronostique](#) chez les patients atteints d'un adénocarcinome œsophagien. Par ailleurs il est confirmé que la présence de [la protéine CIP2A facilite la résistance apoptotique des fibroblastes-like](#) dits synoviocytes dans la polyarthrite rhumatoïde indépendante de l'expression de c-Myc. Enfin la même année, ce sont les [implications cliniques de l'expression de la protéine CIP2A](#) qui sont résumées dans une revue sur le cancer du sein.

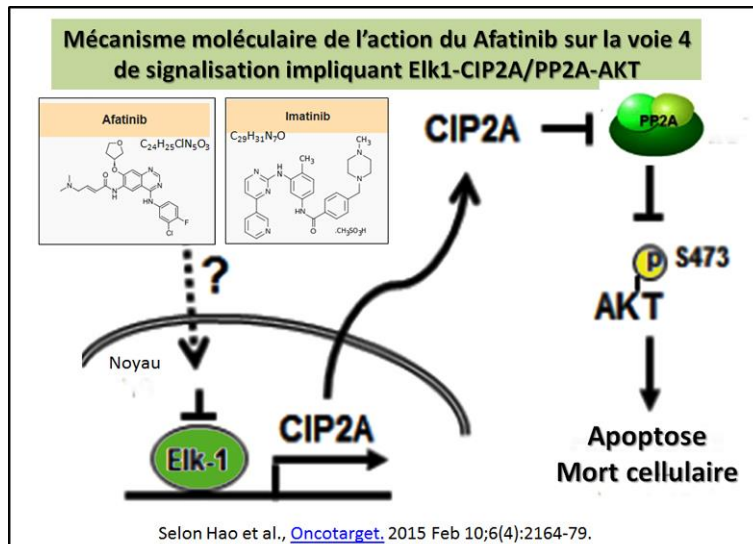
**En 2014**, un accent particulier est mis en avant pour une [dysfonction de la Phosphatase PP2A](#) dans le développement de la **maladie d'Alzheimer**. De nouveau en 2014, c'est l'Oncoprotéine dénommée [CIP2A](#) qui est confirmée comme un bon inhibiteur cancéreux de la phosphatase PP2A et [qui va former un «lien oncogénique»](#), en vertu de son pouvoir de contrôle sur l'activité de la phosphatase PP2A et la stabilisation de [MYC](#) dans les cellules cancéreuses. Les données concernant la structure récente déterminée à cette date pour l'organisation structurale de la protéine CP2A sont intégrées dans son portrait-robot présenté plus haut. La [protéine CIP2A est ainsi définie comme impliquée dans la séparation du centrosome](#) par la régulation des NIMA (jamais dans la mitose du gène A) en relation avec

l'activité de la protéine PI kinase 2 (NEK2), comme cela est démontré en suivant



Le protocole indiqué (Voir détails dans l'article en référence). La protéine [CIP2A](#) est **surexprimée et impliquée dans la pathogenèse de la leucémie myéloïde chronique** en **interaction avec le virus de la leucémie**. Un schéma récapitulatif montre la liaison entre la protéine CIP2A et l'«ensemble BCR/ABL1».

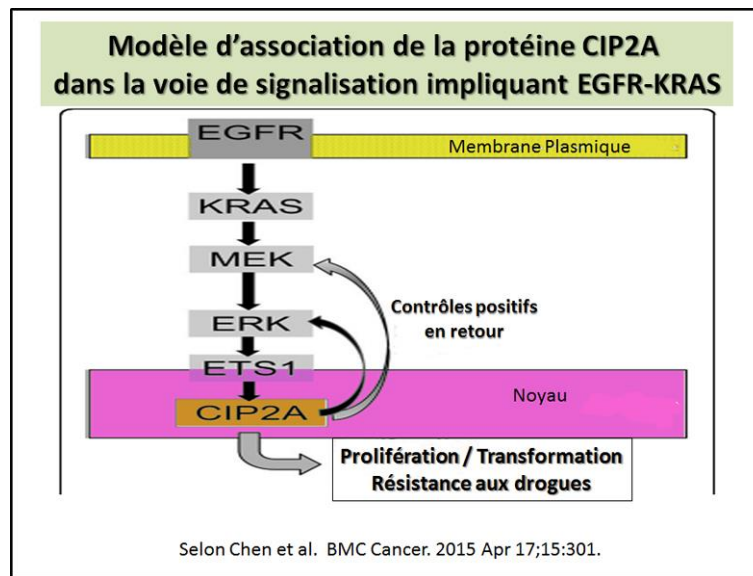
**Puis en 2015**, une étude rapporte que de [programmer une absence de la protéine CIP2A](#) sensibilise les **cellules cancéreuses de l'ovaire** au [Cisplatine](#) selon une étude in vitro. D'autre part la protéine CIP2A est [associée à la multi résistance aux médicaments](#) dans les adénocarcinomes du col utérin par une voie de la P-glycoprotéine. La protéine CIP2A contribue [à induire la prolifération cellulaire de l'oncoprotéine E7](#) papillomavirus humaine par l'intermédiaire d'E2F1.



L'[Imatinib \(afatinib\)](#), induit l'apoptose dans le NSCLC (=Non-Small Cell Lung Carcinoma) sans mutation de l'EGFR (=Epidermal Growth Factor Receptor) par la [suppression Elk-1 via la protéine CIP2A](#). Un schéma récapitulation et de visualiser cette procédure qui conduit à une apoptose cellulaire (Voir détails dans l'article en référence).



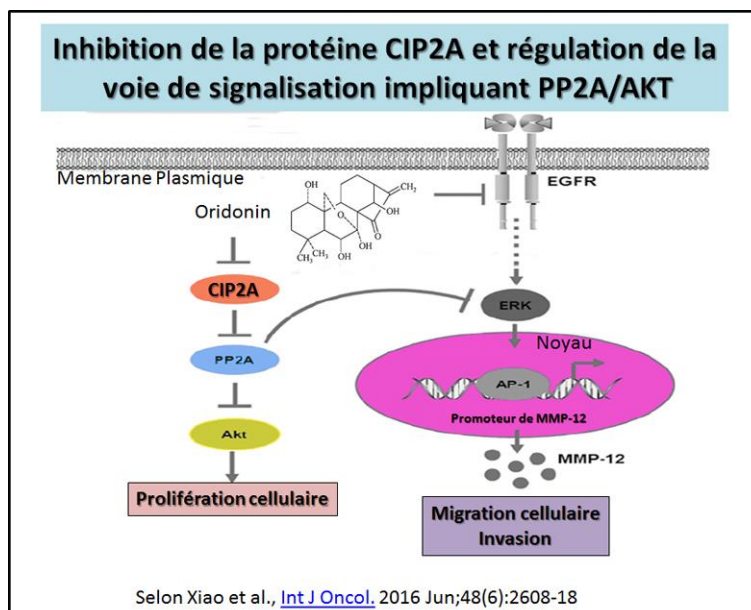
Une [localisation cellulaire de la protéine CIP2A permet de déterminer son impact](#) en tant de test pour **un pronostic dans le mélanome** superficiel extensif et nodulaire.



La protéine CIP2A est donc à considérer comme [étant un marqueur pronostique indépendant de KRAS dans le cancer colorectal métastatique](#) suite à une métastasectomie colorectal du foie. Dans ce travail on va trouver en particulier un schéma récapitulatif pour un modèle d'implication de la protéine CIP2A dans la voie signalisation EGFR-KRAS avec implication de ETS1 ce qui va entraîner une surexpression de la protéine CIP2A en cas de cancer chez l'homme avec une activité accrue de la voie de signalisation EGFR-MEK-ERK. Une rétroaction positive de la boucle CIP2A vers les voies de signalisation MEK / ERK est présentée comme [dans l'article original \(voir détail dans cette référence\)](#).

**En 2016**, il est maintenant admis que la [protéine CIP2A régule la prolifération et l'apoptose de multiples cellules de myélome](#) comme le monte dans le détail cette analyse en forme de bilan.

La [protéine CIP2A favorise la progression du cycle cellulaire](#) dans les cellules du cancer du sein dits « 3 fois-négatives », (Triple-negative breast cancer =TNBC), en régulant l'expression et l'exportation nucléaire de l'entité p27Kip1 (=Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B). D'autre part la protéine [CIP2A est aussi à considérer comme un facteur de mauvais pronostic](#) et se révèle donc comme un marqueur de diagnostic dans le carcinome papillaire de la thyroïde.



Le composé nommé [Oridonin](#) inhibe les cellules résistantes [au Gefitinib](#) du **cancer du poumon** en **supprimant** les [voies de signalisation en impliquant l'EGFR / ERK / MMP-12 et CIP2A / Akt](#) voies de signalisation. La régulation négative de la [protéine CIP2A](#) **augmente la sensibilité** des **cellules du cancer du pancréas** à la [Gemcitabine](#). Un schéma récapitulatif montre la formule développée du composé Oridonin et son mode d'action y est résumé.

La signification clinique de la présence de [la protéine CIP2A présente dans le sérum](#) dans le **cas du cancer du sein** est soigneusement évaluée dans l'article en référence. La **protéine CIP2A** est confirmée comme étant capable [de réguler la prolifération et l'apoptose](#) des cellules **dans le cas de multiples myélomes**.

**En 2019**, cette étude porte sur la [régulation du système phosphoprotéine phosphatase 2A et sa modulation](#) lors du stress oxydatif. Il est alors posé la question de savoir si cela sera une cible thérapeutique potentielle. Néanmoins, cela soulève la possibilité que l'activation pharmacologique de PP2A, soit par des activateurs de petites molécules de PP2A ou des antagonistes CIP2A / SET, qui puisse être bénéfique pour moduler la réponse cellulaire au stress oxydatif.

**En 2020**, il est mis en évidence dans cet article une [régulation à la hausse de CIP2A dans les cellules cancéreuses](#) du sein résistantes à la déplétion œstrogénique traitées avec de l'évérolimus à faible dose. L'inhibiteur cellulaire de la protéine phosphatase 2A (CIP2A) est une oncoprotéine humaine qui peut favoriser la croissance des cellules cancéreuses et la résistance à l'apoptose. Bien que la CIP2A soit régulée à la hausse dans les cancers hormonaux, tels que le cancer du sein, on en sait peu sur les effets anti-tumoraux potentiels. La mise à jour de ce sujet est rapportée dans l'article en référence.

Ici le travail concerne une [évaluation de l'expression de CIP2A et ROCK-I et de leur valeur pronostique](#) dans le cancer du sein. Une association positive entre les expressions CIP2A et ROCK-1 ( $p < 0,0001$ ) a été documentée avec de nouvelles notions dans le travail en référence. Il y avait une association significative entre une survie globale plus courte et une CIP2A élevée et des expressions ROCK-1 positives ( $p < 0,0001$ ) et ( $p < 0,0001$ ).



## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La CIP2A** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **La CIP2A** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine** : KIAA1524 GENE; KIAA1524 ; AUTOANTIGEN, 90-KD; CANCEROUS INHIBITOR OF PP2A; [CIP2A](#)

**Pathologies associées** : ?