

M/S : médecine sciences



Activer un signal β -caténine dans le foie est oncogénique Activating a β -catenin signal in the liver is oncogenic

Sabine Colnot, Thomas Decaens and Christine Perret

Volume 21, Number 4, avril 2005

Épigénétique

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/010765ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Colnot, S., Decaens, T. & Perret, C. (2005). Activer un signal β -caténine dans le foie est oncogénique. *M/S : médecine sciences*, 21(4), 355–357.



lors de l'agrégation plaquettaire en réponse à une stimulation par la thrombine [9]. L'agrégation des plaquettes sanguines induite par les cellules tumorales joue un rôle important dans la dissémination métastatique de nombreux cancers [10]. Nous avons observé que nos lignées cellulaires de cancer du sein ainsi que des cellules tumorales ovariennes de hamster (CHO- β 3wt), qui induisent chez l'animal la formation de métastases osseuses [11], induisent l'agrégation des plaquettes sanguines et la production de LPA par les plaquettes activées. Nous avons montré que le LPA d'origine plaquettaire est actif sur les cellules tumorales en stimulant leur prolifération et la production des interleukines IL-6 et IL-8, qui sont deux stimulateurs puissants de la résorption osseuse. Par ailleurs, le blocage de la libération du LPA plaquettaire chez l'animal, en utilisant un inhibiteur des fonctions plaquettaires, l'épifibatide (Integrilin®), inhibe la progression des métastases osseuses induites par les cellules MDA-B02 parentales ou surexprimant LPA₁, et réduit également la progression des lésions ostéolytiques chez

des animaux injectés avec les cellules CHO- β 3wt. Nos résultats permettent de proposer, qu'en plus du cercle vicieux qui s'établit entre les cellules de cancer du sein et les ostéoclastes, la métastase osseuse est le siège d'un second cercle vicieux au cours duquel les cellules tumorales stimulent la production de LPA par les plaquettes sanguines activées, LPA qui, à son tour, stimule directement la croissance tumorale et indirectement la résorption osseuse sous la dépendance des interleukines IL-6 et IL-8 (Figure 2). Ces résultats démontrent pour la première fois que le LPA joue un rôle important dans un processus cancéreux, au niveau de la progression des métastases osseuses et suggèrent que le LPA puisse être considéré comme une cible thérapeutique d'avenir dans le traitement des patients atteints de métastases osseuses. ♦

Lysophosphatidic acid: a new link between blood platelets and bone metastasis

REMERCIEMENTS

Cette étude a été possible grâce au soutien du Comité de la Loire de la Ligue Contre le Cancer.

RÉFÉRENCES

1. Body JJ. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone* 1992; 13: S57-62.
2. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocrinol Rev* 1998; 19: 18-54.
3. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584-93.
4. Pickering LM, Mansi JL. The role of bisphosphonates in breast cancer management. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 284-95.
5. Mills GB, Mooleenaar WH. The emerging role of lysophosphatidic acid in cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 582-91.
6. Boucharaba A, Serre CM, Gres S, et al. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. *J Clin Invest* 2004; 114: 1714-25.
7. Peyruchaud O, Serre CM, NicAmhlaibh R, et al. Angiostatin inhibits bone metastasis formation in nude mice through a direct anti-osteoclastic activity. *J Biol Chem* 2003; 278: 45826-32.
8. Umezū-Goto M, Kishi Y, Taira A, et al. Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production. *J Cell Biol* 2002; 158: 227-33.
9. Eichholtz T, Jalink K, Fahrenfort I, Mooleenaar WH. The bioactive phospholipid lysophosphatidic acid is released from activated platelets. *Biochem J* 1993; 291: 677-80.
10. Gasic GJ, Gasic TB, Galanti N, et al. Platelet-tumor-cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int J Cancer* 1973; 11: 704-18.
11. Pecheur I, Peyruchaud O, Serre CM, et al. Integrin alpha(v)beta3 expression confers on tumor cells a greater propensity to metastasize to bone. *FASEB J* 2002; 16: 1266-8.

NOUVELLE

Activer un signal β -caténine dans le foie est oncogénique

Sabine Colnot, Thomas Decaens, Christine Perret

> Associée aux facteurs de risque majeurs que sont les hépatites virales B et C (en augmentation constante dans le monde occidental), et les hépatites alcooliques, une recrudescence de cancers primitifs du foie est actuellement observée. Ces carcinomes hépatocellulaires (CHC) se développent tardivement sur des foies cirrhotiques et sont de mauvais pronostic. Cette carcinogenèse est encore mal comprise à l'échelle moléculaire, et jus-

qu'il y a quelques années, deux grandes voies de signalisation, p53 et Rb, étaient décrites comme étant fréquemment inactivées. La modélisation chez la souris était prometteuse, permettant d'évaluer, à long terme, l'effet d'une mutation génétique unique. Cependant, la létalité précoce des modèles murins d'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs p53 et Rb ne permit pas

Inserm U.567, CNRS UMR 8104, Institut Cochin, Université Paris V, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France. perret@cochin.inserm.fr

d'évaluer le rôle oncogénique de ces inactivations dans le foie [1]. En revanche, des tumeurs hépatiques purent être détectées chez d'autres souris exprimant dans le foie l'oncogène c-myc [2, 3], fréquemment amplifié dans les CHC.

Les mutations β -caténine définissent une classe particulière de CHC chez l'homme

La voie de signalisation Wnt/ β -caténine joue un rôle clé pour déterminer des

choix de destin cellulaire au cours du développement embryonnaire et pour l'autorenouveau de cellules souches chez l'adulte: dans ces deux cas, les facteurs sécrétés Wnt sont capables d'induire une cascade d'événements dont la β -caténine est l'effecteur principal (Figure 1). En 1997, cette signalisation fut impliquée dans la cancérogenèse puisqu'il était découvert que le gène *Apc* (*adenomatous polyposis coli*) devait son rôle suppresseur de tumeur à sa participation à la dégradation de la β -caténine [4, 5]. *Apc* étant inactivé dans plus de 80 % des cancers colorectaux, une activation aberrante d'un signal β -caténine était donc l'événement majeur mais aussi initiateur de ces cancers. Tirant parti de ces résultats, il fut montré dans l'équipe que des mutations du gène codant pour la β -caténine, stabilisatrices de la protéine et l'entraînant donc vers une signalisation aberrante et continue, était rencontrée dans 25 % des CHC chez l'homme, et 50 % des CHC chez les souris sur-exprimant *c-myc* [6]. Il est maintenant admis qu'une activation du signal β -caténine, mise en évidence par son accumulation cytosolique et/ou nucléaire (Figure 2) concerne 30 à 40 % des CHC chez l'homme [7]: elle est due principalement à des mutations du gène β -caténine lui-même, mais peuvent survenir également des inactivations plus rares du gène suppresseur de tumeur *AXIN1*, alors que les cas d'inactivation d'*APC* sont exceptionnels.

Le groupe de J. Zucman-Rossi a pu montrer que la voie β -caténine, quand elle est activée par une mutation du gène β -caténine, définissait une voie de cancérogenèse particulière survenant en dehors d'un contexte d'hépatite virale B et surtout associée à peu d'instabilités chromosomiques [8] (Figure 1). Les deux autres grandes voies, notamment celle de p53, intervenant dans le cadre d'une hépatite virale B, sont, quant à elles, associées à un contexte chromosomique très instable faisant intervenir de nombreuses pertes alléliques, favorisant la perte de gènes suppresseurs de tumeurs.

Le signal β -caténine est-il en cause dans la survenue de CHC ?

C'est bien entendu ce qu'il restait à démontrer, et c'est ce à quoi s'employa notre groupe ces dernières années, tout d'abord en développant un modèle murin de transgénèse additionnelle où l'expression d'un mutant stable de β -caténine était ciblée dans le foie. Malheureusement, ces souris mouraient rapidement à la suite du développement d'une hépatomégalie importante [9]. Une collaboration avec M. Giovannini nous permit alors de créer un modèle d'inactivation hépato-spécifique bi-allélique du gène *Apc*, en utilisant la stratégie Cre-loxP (Figure 2) [10]. Par l'injection intraveineuse d'une forte dose d'adénovirus codant pour la recombinaison Cre, nous étions capables d'inactiver *Apc* et d'activer la signalisation β -caténine dans quasiment tous les

hépatocytes. Cette invalidation massive reproduisait strictement le phénotype d'hépatomégalie et de mort rapide des souris exprimant un mutant oncogénique β -caténine. Ainsi, *Apc* était bien fonctionnel dans le tissu hépatique, posant la question, à ce jour encore sans réponse, de l'absence de mutations de ce gène dans les CHC chez l'homme. Avec une dose moitié moindre d'adénovirus Cre, un signal β -caténine put être détecté dans 30 % à 40 % des hépatocytes, ce qui était compatible avec la survie des animaux. Une réaction immunitaire due à l'infection adénovirale induisait néanmoins la disparition de nombreux hépatocytes *Apc*^{-/-}, mais il en subsistait de 1 à 6 % à long terme dans le foie, qui étaient capables de donner naissance en neuf mois à des CHC présentant, comme chez l'homme, divers degrés de différenciation. Ce modèle

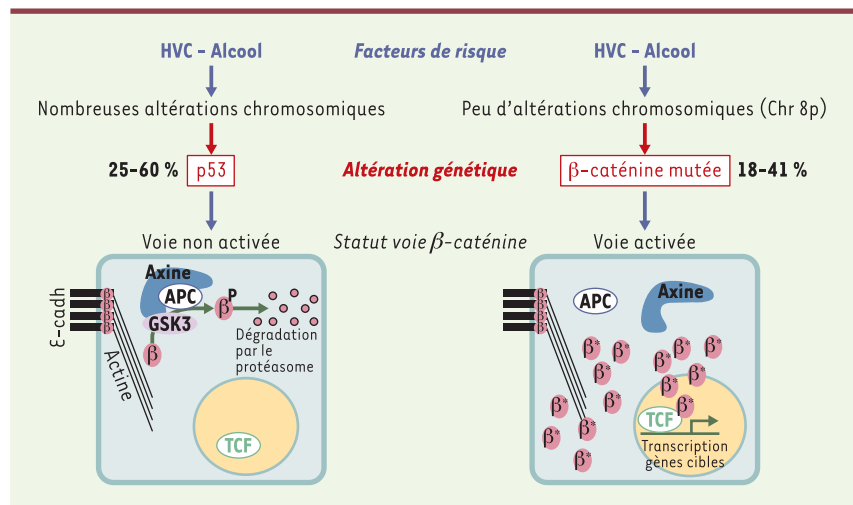


Figure 1. Voie β -caténine et son activation aberrante dans les carcinomes hépatocellulaires. Les facteurs de risque que sont les hépatites virales B (HVB) et les hépatites virales C (HVC) ou la prise d'alcool, définissent deux voies de carcinogenèse hépatique. Aux altérations génétiques inactivant la voie p53 (perte 17p, mutations p53) correspond globalement une voie β -caténine non activée, où la β -caténine ne joue un rôle que dans l'adhérence cellulaire en liant la ϵ -cadhérine (ϵ -cadh) au cytosquelette d'actine: dans ce cas, un complexe multiprotéique, orchestré par l'axine et incluant APC, permet la phosphorylation de la β -caténine (β) par la kinase GSK3 β , puis son ubiquitinylation et sa dégradation par le protéasome. Dans un contexte où la β -caténine est mutée ou déletée (β^*) au niveau de ses sites de phosphorylation par GSK3 β , une activation constitutive du signal β -caténine se produit: la β -caténine ne peut plus être dégradée, s'accumule dans le noyau où, associée aux facteurs de transcription de la famille LEF/TCF (TCF), elle induit la transcription de gènes cibles. Les fréquences (%) des mutations géniques p53 et β -caténine dans les CHC sont indiquées.

murin est donc particulièrement pertinent pour l'étude du CHC humain. En effet, contrairement aux modèles transgéniques où l'expression d'oncogènes survient dans tous les hépatocytes, les hépatocytes *Apc*^{-/-}, par leur dispersion au sein d'un foie génétiquement non altéré, reproduisent un phénomène clonal de mutation, classiquement initiateur d'une carcinogenèse. Mais, ce modèle montre aussi qu'un événement fréquent lors de la cancérogenèse hépatique humaine, c'est-à-dire l'activation constitutive du signal β -caténine, est bien capable de conduire au développement de carcinomes hépatocellulaires chez la souris.

Quels sont les conséquences moléculaires du signal β -caténine et quels événements génétiques coopèrent avec la β -caténine pour induire la formation de CHC ?

Il reste maintenant un vaste terrain d'investigations qui visent à établir une chronologie dans les différents événements génétiques participant à cette carcinogenèse. Il s'agira donc sur le modèle murin *Apc*^{-/-} d'évaluer le transcriptome et l'intégrité du génome hépatique, à court terme après activation du signal β -caténine, dans le temps de latence de 6 mois pendant lequel l'hépatocyte résiduel *Apc*^{-/-} reste quiescent, dans les micronodules et dans les

CHC établis. Cela devrait permettre de comprendre le processus multi-étapes de cette carcinogenèse hépatique au cours de laquelle la voie de la β -caténine est activée, et d'ouvrir peut-être le champ vers de nouvelles cibles thérapeutiques. ♦

Activating a β -catenin signal in the liver is oncogenic

RÉFÉRENCES

- Hooper ML. The role of the p53 and Rb-1 genes in cancer, development and apoptosis. *J Cell Sci* 1994; 18 (suppl): 13-7.
- Cartier N, Miquelot L, Tulliez M, et al. Diet-dependent carcinogenesis of pancreatic islets and liver in transgenic mice expressing oncogenes under the control of the L-type pyruvate kinase gene promoter. *Oncogene* 1992; 7: 1413-22.
- Etiemble J, Degott C, Renard CA, et al. Liver-specific expression and high oncogenic efficiency of a c-myc transgene activated by woodchuck hepatitis virus insertion. *Oncogene* 1994; 9: 727-37.
- Korinek V, Barker N, Morin PJ, et al. Constitutive transcriptional activation by a β -catenin-Tcf complex in *APC*^{-/-} colon carcinoma. *Science* 1997; 275: 1784-7.
- Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E, et al. Binding of GSK3 β to the APC- β -catenin complex and regulation of complex assembly. *Science* 1996; 272: 1023-6.
- De La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, et al. Somatic mutations of the β -catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8847-51.
- Buendia MA. Genetics of hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 185-200.
- Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, et al. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1763-73.
- Cadoret A, Ovejero C, Saadi-Kheddouci S, et al. Hepatomegaly in transgenic mice expressing an oncogenic form of β -catenin. *Cancer Res* 2001; 61: 3245-9.
- Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, et al. Liver-targeted disruption of *Apc* in mice activates β -catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17216-21.

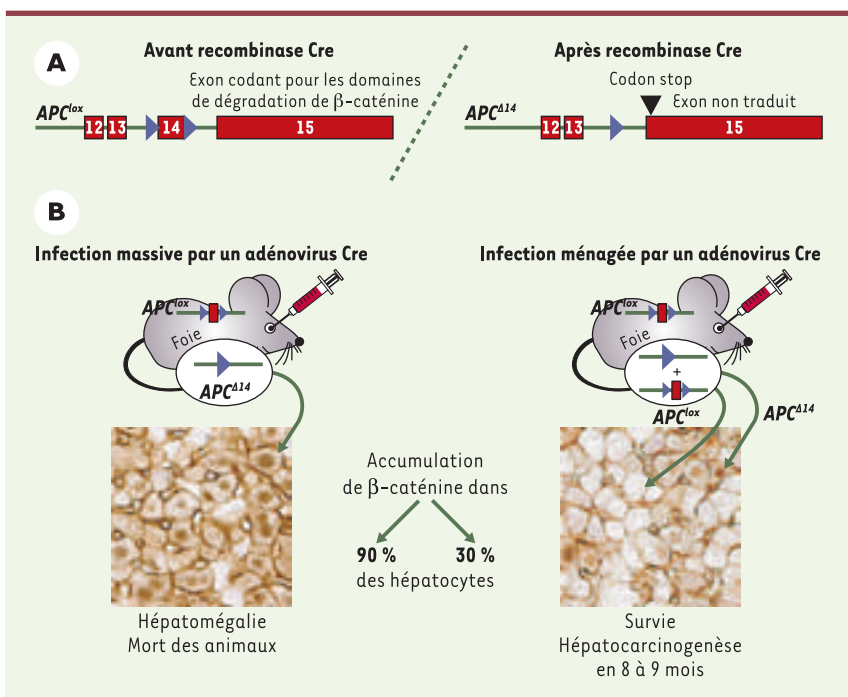


Figure 2. Hépatocarcinogénèse à la suite de l'inactivation hépatosélective et ménagée d'Apc dans le foie. A. À partir de souris flanquées de sites loxP sur l'exon 14 des deux allèles du gène *Apc* (*Apc*^{lox}), la délétion de cet exon 14 (*Apc*^{Δ14}) peut être obtenue par action ciblée d'une recombinaison Cre: elle permet la production d'un codon stop prématuré, empêchant l'exon 15, qui code normalement pour les domaines de dégradation de la β -caténine, d'être traduit. B. L'injection intraveineuse d'adénovirus Cre chez les souris *Apc*^{lox} permet un ciblage préférentiel du foie. À forte dose adévirale, 90 % des hépatocytes présentent une inactivation bi-allélique d'*Apc*, qui conduit à l'activation d'un signal β -caténine, mise en évidence par l'accumulation cytosolique et nucléaire de β -caténine. Les conséquences sont létales et un phénotype sévère d'hépatomégalie est constaté chez ces souris. À la suite d'une infection par des doses plus faibles d'adénovirus Cre, environ 30 % des hépatocytes présentent une inactivation du gène, mise en évidence par une immunocytochimie de la β -caténine. Cette inactivation, compatible avec la survie des animaux, permet le développement d'hépatocarcinomes en 8 à 9 mois.