



HAL
open science

Activer un signal bêta-caténine dans le foie est oncogénique

Sabine Colnot, Thomas Decaens, Christine Perret

► **To cite this version:**

Sabine Colnot, Thomas Decaens, Christine Perret. Activer un signal bêta-caténine dans le foie est oncogénique. *Médecine/Sciences*, 2005, 21 (4), pp.355-7. inserm-00108696

HAL Id: inserm-00108696

<https://inserm.hal.science/inserm-00108696>

Submitted on 23 Oct 2006

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Médecine Sciences

Médecine/Science | Avril 2005 | Volume 21 | n° 4

[Version imprimable HTML](#)

Activer un signal bêta-caténine dans le foie est oncogénique

Activating a beta-catenin signal in the liver is oncogenic

Auteur principal :
Sabine Colnot

 Adresse : Inserm U.567, CNRS UMR 8104,
Institut Cochin, Université Paris V, 24, rue du
Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
email : perret@cochin.inserm.fr
Co-auteur(s) :
Thomas Decaens
Christine Perret
Version imprimable PDF
[Visualiser le fichier PDF](#)

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 jusqu'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 d'évaluer le rôle oncogénique de ces invalidations 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 bêta-caténine définissent une classe particulière de CHC chez l'homme

La voie de signalisation Wnt/bêta-caténine joue un rôle clé pour déterminer des choix de destin cellulaire au cours du développement embryonnaire et pour l'autorenouvellement de cellules souches chez l'adulte : dans ces deux cas, les facteurs sécrétés Wnt sont capables d'induire une cascade d'événements dont la bêta-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)

Recherche

Abonnez - vous

Pay-per-view

Accès abonnés

Mon compte

Panier

Les Éditions EDK

Contacts

Votre 1ère visite ?

Nos partenaires

Inserm

Institut national de la

santé et de la

recherche médicale

(Inserm)



Médecine/Sciences

SRMS, Québec, Canada



Centre National de

Recherche Scientifique



Ministère des Affaires

Etrangères (MAE)

Ministère de la
Recherche (MR)Délégation Générale à
la Langue Française
(DGLF)

devait son rôle suppresseur de tumeur à sa participation à la dégradation de la bêta-caténine [4, 5]. Apc étant inactivé dans plus de 80 % des cancers colorectaux, une activation aberrante d'un signal bêta-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 bêta-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 bêta-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 bêta-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 bêta-caténine, quand elle est activée par une mutation du gène bêta-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 bêta-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 bêta-caténine était ciblée dans le foie. Malheureusement, ces souris mouraient rapidement à la suite du développement d'une hépatomégalie importante [9].

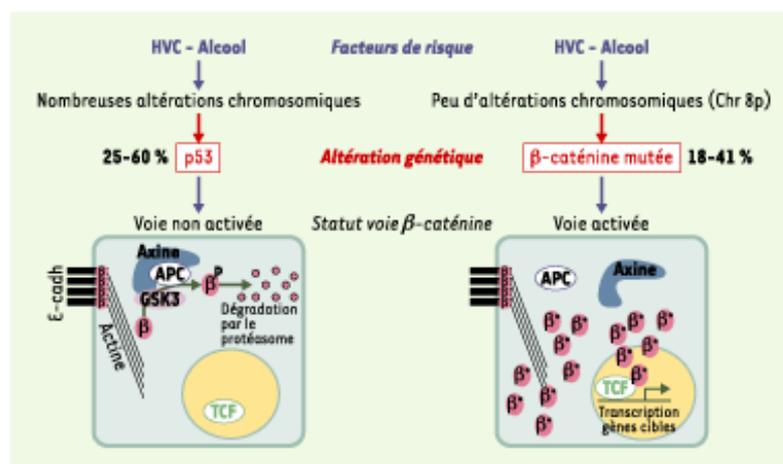


Figure 1. Voie bêta-caténine et son activation aberrante dans les carcinomes hépatocellulaires. Les facteurs de risque que sont les hépatites virales B (HVB) et les hépatites virales C (HVC) ou la prise d'alcool, définissent deux voies de cancérogenèse hépatique. Aux altérations génétiques inactivant la voie p53 (perte 17p, mutations p53) correspond globalement une voie bêta-caténine non activée, où la bêta-caténine ne joue un rôle que dans l'adhérence cellulaire en liant la E-cadhérine (E-cadh) au cytosquelette d'actine : dans ce cas, un complexe multiprotéique, orchestré par l'axine et incluant APC, permet la phosphorylation de la bêta-caténine (bêta) par la kinase GSK3bêta, puis son ubiquitinylation et sa dégradation par le protéasome. Dans un contexte où la bêta-caténine est mutée ou délétée (bêta*) au niveau de ses sites de phosphorylation par GSK3bêta, une activation constitutive du signal bêta-caténine se produit : la bêta-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 bêta-caténine dans les CHC sont indiquées.

Une collaboration avec M. Giovannini nous permit alors de créer un modèle d'inactivation hépatospcifique 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 recombinaise Cre, nous étions capables d'inactiver Apc et d'activer la signalisation bêta-caténine dans quasiment tous les hépatocytes. Cette inactivation massive reproduisait strictement le phénotype d'hépatomégalie et de mort rapide des souris exprimant un mutant oncogénique bêta-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 bêta-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 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 bêta-caténine, est bien capable de conduire au développement de carcinomes hépatocellulaires chez la souris.

Quels sont les conséquences moléculaires du signal bêta-caténine et quels événements génétiques coopèrent avec la bêta-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 bêta-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 bêta-caténine est activée, et d'ouvrir peut-être le champ vers de nouvelles cibles thérapeutiques.

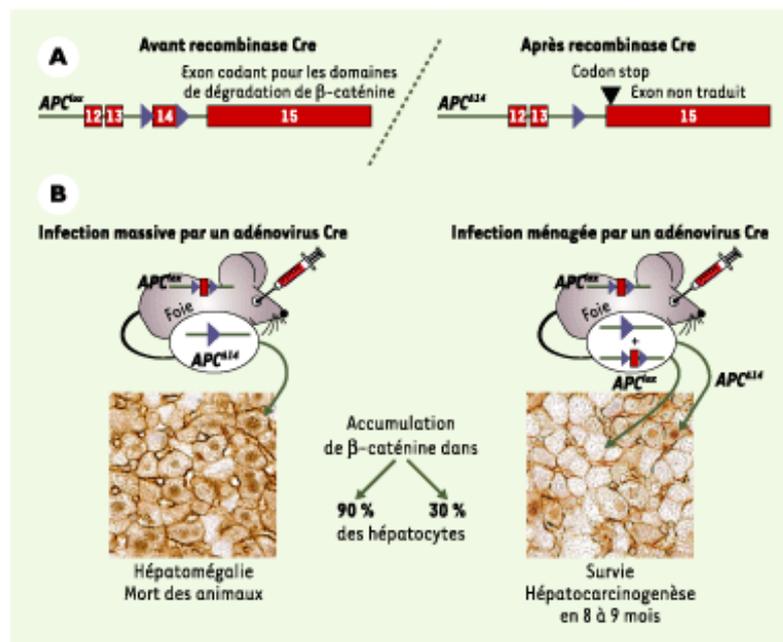


Figure 2. Hépatocarcinogénèse à la suite de l'inactivation hépatospécifique et ménagée d'Apc dans le foie. A. À partir de souris flanquées de sites loxP sur l'exon 14 des deux allèles du gène Apc (Apclox), la délétion de cet exon 14 (Apcdelta14) peut être obtenue par action ciblée d'une recombinaison Cre : elle permet la production d'un codon stop prématuré, empêchant l'exon 15, qui code normalement pour les domaines de dégradation de la bêta-caténine, d'être traduit. B. L'injection intraveineuse d'adénovirus Cre chez les souris Apclox 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 bêta-caténine, mise en évidence par l'accumulation cytosolique et nucléaire de bêta-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 bêta-caténine. Cette inactivation, compatible avec la survie des animaux, permet le développement d'hépatocarcinomes en 8 à 9 mois.

Références

1. Hooper ML. The role of the p53 and Rb-1 genes in cancer, development and apoptosis. *J Cell Sci* 1994 ; 18 (suppl) : 13-7.
2. Cartier N, Miquerol 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.
3. Etienne 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.
4. Korinek V, Barker N, Morin PJ, et al. Constitutive transcriptional activation by a bêta-catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma. *Science* 1997 ; 275 : 1784-7.
5. Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E, et al. Binding of GSK3bêta to the APC-bêta-catenin complex and regulation of complex assembly. *Science* 1996 ; 272 : 1023-6.
6. De La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, et al. Somatic mutations of the bêta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 8847-51.
7. Buendia MA. Genetics of hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2000 ; 10 : 185-200.

8. 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.
9. Cadoret A, Ovejero C, Saadi-Kheddouci S, et al. Hepatomegaly in transgenic mice expressing an oncogenic form of bêta-catenin. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 3245-9.
10. Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, et al. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates bêta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 17216-21.

★ [Accès gratuit](#) - [Mentions légales](#) - [Crédits](#)

Copyright 2006 © EDK - Tous droits réservés