

Acide lysophosphatidique : un nouveau lien entre plaquettes sanguines et métastases osseuses

Olivier Peyruchaud, Ahmed Boucharaba, Jean-Sébastien Saulnier-Blache,
Philippe Clézardin

► **To cite this version:**

Olivier Peyruchaud, Ahmed Boucharaba, Jean-Sébastien Saulnier-Blache, Philippe Clézardin.
Acide lysophosphatidique : un nouveau lien entre plaquettes sanguines et métastases osseuses.
médecine/sciences, EDP Sciences, 2005, 21 (4), pp.353-5. inserm-00108705

HAL Id: inserm-00108705

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00108705>

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.

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


 Médecine Sciences

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

Version imprimable HTML

Acide lysophosphatidique : un nouveau lien entre plaquettes sanguines et métastases osseuses

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

Auteur principal :

Olivier Peyruchaud

 Adresse : Inserm U.664 ; Université Claude
Bernard Lyon 1 ; Faculté de Médecine Laennec,
69372 Lyon Cedex 08, France.
email : peyruchaud@lyon.inserm.fr

Co-auteur(s) :

Ahmed Boucharaba

Jean-Sébastien Saulnier-Blache

Philippe Clézardin

Version imprimable PDF

Visualiser le fichier PDF

La formation de métastases osseuses est une complication fréquente au cours du développement de nombreux cancers (sein, prostate, foie, reins, thyroïde). Les métastases osseuses sont souvent associées à une dégradation du tissu osseux qui est à l'origine de douleurs intenses, d'une élévation de la calcémie et de fractures pathologiques. Ces métastases sont en général très invalidantes et liées à une très forte morbidité [1].

Dans le cas du cancer du sein, les données cliniques et expérimentales actuelles indiquent que les cellules tumorales présentes dans la cavité médullaire produisent un certain nombre de facteurs - protéine apparentée à la parathormone (PTHrP), cytokines - qui stimulent l'activité des ostéoclastes dont la principale fonction est de dégrader l'os. Le tissu osseux étant un réservoir de facteurs de croissance tels que le transforming growth factor bêta (TGFβ) et les insulin like growth factors (IGF) [2], ces facteurs de croissance sont libérés de la matrice osseuse au cours de la résorption ; ils vont alors stimuler le développement des cellules tumorales ainsi que la production de PTHrP par ces cellules, ce qui va amplifier l'activité de résorption des ostéoclastes. La métastase osseuse est alors le siège d'un cercle vicieux dans lequel la résorption osseuse et le développement tumoral s'entretiennent mutuellement [3]. Les traitements actuels des patients ayant des métastases osseuses, utilisant des inhibiteurs puissants de la résorption osseuse (bisphosphonates), permettent de ralentir la progression de

Etrangères (MAE)

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

la destruction osseuse mais restent malheureusement inefficaces quant au développement des cellules tumorales présentes sur le site osseux et à l'évolution ultime de ces métastases [4]. L'ensemble de ces données indique que des facteurs endogènes autres que ceux libérés de la matrice osseuse stimulent la croissance des cellules tumorales sur le site métastatique.

L'acide lysophosphatidique (LPA) est un lipide biologiquement actif, présentant une activité de type facteur de croissance in vitro (stimulation de la prolifération, migration et invasion cellulaire) [5].

L'implication du LPA dans le processus cancéreux émerge à l'heure actuelle de certaines études.

Cependant, son rôle est très mal défini [5]. Dans notre étude, nous présentons des évidences expérimentales démontrant que le LPA, produit par les plaquettes sanguines, stimule la progression des métastases osseuses induites par les cellules de cancer du sein [6].

Nous avons montré que l'activité mitogénique du LPA, sur une série de lignées cellulaires humaines de cancer du sein, était dépendante de la présence des récepteurs du LPA (LPA1, LPA2 et LPA3). À partir de la lignée cellulaire humaine MDA-BO2 [7], nous avons établi par génie génétique des sous-clones stables qui surexpriment le récepteur LPA1 de façon conditionnelle, grâce au système d'expression Tet-Off réglé par la tétracycline ou ses analogues (la doxycycline) qui agissent en tant que répresseurs du système d'expression. Nous avons observé que la surexpression du récepteur LPA1 sensibilise de façon spécifique les cellules MDA-BO2 à l'action mitogénique du LPA in vitro. In vivo, la surexpression de LPA1 dans ces cellules amplifie la croissance de xénogreffes sous-cutanées et augmente de façon dramatique la formation des métastases osseuses chez l'animal, en augmentant la croissance de la masse tumorale, la prolifération cellulaire et la destruction osseuse (Figure 1). Ces résultats indiquent que du LPA est produit in vivo localement dans l'environnement tumoral. Les lignées cellulaires utilisées dans cette étude ne produisent pas in vitro naturellement de LPA, ni même l'autotaxine, une enzyme qui permet la synthèse de LPA en présence de lysophosphatidyl choline [8]. Il est donc peu vraisemblable que les cellules MDA-BO2 produisent directement du LPA in vivo. L'origine de ce LPA restait à donc à déterminer. Nous avons montré qu'un candidat serait les plaquettes sanguines. En effet, les plaquettes produisent des quantités importantes de LPA dans l'organisme, 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-béta3wt), 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-BO2 parentales ou surexprimant LPA1, et réduit également la progression des lésions ostéolytiques chez des animaux injectés avec les cellules CHO-béta3wt. 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.

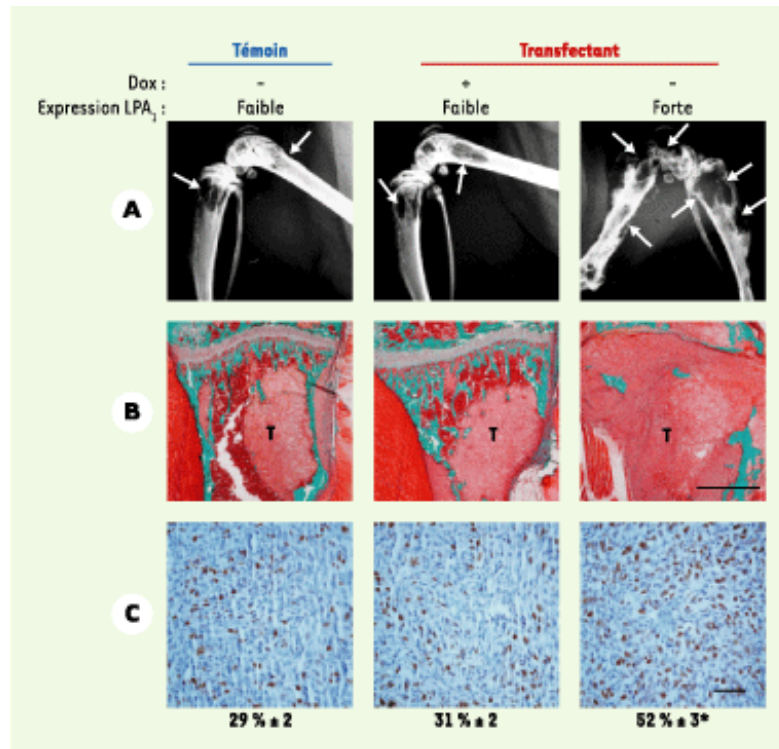


Figure 1. Effets de la surexpression du récepteur (LPA1) de l'acide lysophosphatidique (LPA) dans les cellules MDA-BO2 sur la formation des métastases osseuses. Les animaux, alimentés avec de l'eau de boisson complétée (+) ou non (-) avec de la doxycycline (Dox), ont été injectés par voie intraveineuse avec les cellules témoins (MDA-BO2) ou le transfectant (clone n° 3). A. Images radiographiques représentatives des membres inférieurs des animaux, 30 jours après l'injection des cellules tumorales. En condition de surexpression de LPA1 (absence de doxycycline), une augmentation très importante de l'étendue des lésions ostéolytiques (flèches blanches) est observée chez les animaux injectés avec le transfectant. B. Images représentatives des coupes histologiques des métaphyses tibiales des animaux métastatiques colorées avec le trichrome de Goldner. L'os apparaît en bleu, les cellules de la moelle osseuse et les cellules tumorales sont colorées en rouge. L'os trabéculaire a été complètement détruit et remplacé par les cellules tumorales (T) dans la métaphyse tibiale chez les animaux surexprimant LPA1 (échelle : 1 mm). C. Marquage immunohistochimique des tumeurs osseuses à l'aide d'un anticorps dirigé contre l'antigène nucléaire Ki-67. L'index de prolifération cellulaire (indiqué dans chaque panneau) correspond au pourcentage de noyaux exprimant l'antigène Ki-67. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm DS (déviati on standard) de 6 tumeurs indépendantes. * : $p < 0,0001$ (échelle : 100 μ m).

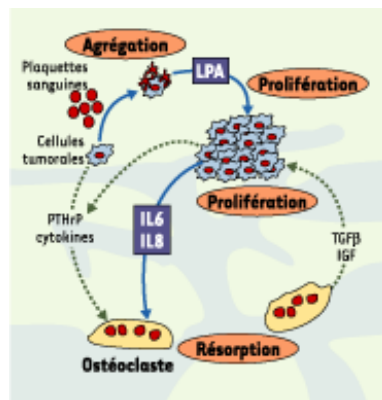


Figure 2. Rôle de l'acide lysophosphatidique (LPA) dans la progression des métastases osseuses. Les cellules de cancer du sein produisent différents facteurs (PTHrP, cytokines) qui stimulent la résorption osseuse dépendante des ostéoclastes. La résorption osseuse permet la libération de facteurs de croissance piégés dans la matrice osseuse (IGF, TGFβ). Certains de ces facteurs vont stimuler la croissance tumorale et la production de PTHrP par les cellules tumorales. Cela induit la formation d'un cercle vicieux illustré par les flèches vertes pointillées [3]. Les cellules tumorales présentes dans la cavité médullaire induisent également l'agrégation des plaquettes sanguines et la formation de LPA à partir des plaquettes activées. Le LPA d'origine plaquettaire va alors stimuler la croissance tumorale et la production par les cellules tumorales des interleukines IL-6 et IL-8 qui vont elles-mêmes amplifier la résorption osseuse dépendante des ostéoclastes (flèches bleues).

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, Moolenaar 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. Umez-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, Moolenaar 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.

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

Copyright 2006 © EDK - Tous droits réservés