

[**Beta-catenin induces immortalization of melanocytes.**]

Corine Bertolotto

► **To cite this version:**

Corine Bertolotto. [Beta-catenin induces immortalization of melanocytes.]. médecine/sciences, EDP Sciences, 2008, 24 (2), pp.122-3. inserm-00258789

**HAL Id: inserm-00258789**

**<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00258789>**

Submitted on 4 Aug 2008

**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.

Corine BERTOLOTTO

**Biologie et Pathologie des cellules mélanocytaires, INSERM U597, 28 av de valombrose, Université de Nice Sophia-Antipolis, UFR de Médecine, Nice, F-06107, France, Email: [bertolot@unice.fr](mailto:bertolot@unice.fr)**

Les mélanocytes sont des cellules spécialisées dans la production des pigments mélaniques responsables de la couleur de la peau, des cheveux et des yeux. La transformation du mélanocyte conduit au mélanome, une tumeur hautement agressive qui représente une des formes les plus dangereuses de cancer de la peau en étant responsable de 80% des décès par cancer cutané. La transformation tumorale du mélanocyte résulte, comme dans de nombreux cancers, de modifications épigénétiques et génétiques qui vont entraîner l'activation de voies de signalisation pro-proliférative et pro-survie. L'activation de ces voies va permettre à la tumeur de se développer, de croître, de résister aux mécanismes de défense anti-tumoral mis en place par l'organisme et de finalement métastaser à distance par le système lymphatique et sanguin. Sous la forme métastatique, le mélanome est réfractaire à toutes les thérapies existantes et la médiane de survie égale à 6 mois montre que le pronostic vital est extrêmement mauvais (Chin et al., 2006). Il y a donc un besoin urgent de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la pathogénicité du mélanome malin afin d'identifier de nouveaux facteurs diagnostiques/pronostiques et de nouvelles cibles moléculaires.

Chez l'homme, les cellules de mélanome cutané présentent souvent une activation de la voie MAPK/ERK due à des mutations oncogéniques dans N-Ras et B-Raf et de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine qui sont le signe d'une activité proliférative élevée (Davies et al., 2002; Larue and Delmas, 2006). Inversement certaines protéines qui mettent un frein à cette prolifération cellulaire, comme le gène suppresseur de tumeur p16<sup>Ink4a</sup> est muté, délété ou réprimé suite à des méthylations de son promoteur et sa perte conduit à l'immortalisation des mélanocytes. p16 est également un élément majeur du processus de sénescence, phase pendant laquelle les mélanocytes ne prolifèrent plus mais restent métaboliquement actifs, qui agit comme une barrière à la tumorigenèse (Gray-Schopfer et al., 2006; Sviderskaya et al., 2003) (**Figure 1**).

Dans 25% des cas, le mélanome ne se développe pas directement à partir d'un mélanocyte mais à partir d'un naevus pré-existant. Le naevus, communément appelé « grain de beauté », représente une tumeur bénigne qui, selon le modèle établi chez l'homme, s'est formée suite à la mutation oncogénique de B-Raf (B-Raf<sup>V600E</sup>) ayant stimulé la prolifération des mélanocytes normaux et qui s'est terminée prématurément, via l'induction de p16, par une entrée en sénescence. Dans la majorité des cas, cette entité reste indolente pendant des décennies et n'évolue pas vers la malignité (Michaloglou et al., 2005) (**Figure 1**).

Le groupe de Lionel Larue a étudié la contribution de la  $\beta$ -caténine dans l'homéostasie mélanocytaire en construisant un modèle de souris exprimant spécifiquement dans les mélanocytes une forme active de la  $\beta$ -caténine (Delmas et al., 2007). Les auteurs montrent que ce mutant actif de la  $\beta$ -caténine, constitutivement localisé au noyau des cellules, n'est pas suffisant pour induire la formation de mélanomes mais qu'il augmente la pénétrance et la fréquence des mélanomes formés chez des souris exprimant spécifiquement dans les mélanocytes une forme oncogénique de N-Ras (N-Ras<sup>Q61K</sup>) (Ackermann et al., 2005).

Les auteurs se sont ensuite attachés à comprendre le mécanisme d'action de cette forme active de la  $\beta$ -caténine. Ils montrent que la  $\beta$ -caténine active n'augmente pas la prolifération des mélanocytes mais induit leur immortalisation, une des étapes précoces de la transformation. Comme nous l'avons mentionné précédemment, la perte de fonction de p16 est la principale cause de l'immortalisation mélanocytaire. C'est ainsi que les auteurs se sont intéressés à p16 et qu'ils ont observé que cette  $\beta$ -caténine active diminue l'activité du promoteur de p16<sup>Ink4a</sup> et conduit ainsi à une inhibition de l'expression de cette protéine.

En résumé, les travaux du groupe de L. Larue montrent que l'activation de la  $\beta$ -caténine, et l'inhibition de p16 associée, entraîne l'immortalisation des mélanocytes et que cette immortalisation peut coopérer avec la prolifération soutenue des mélanocytes qui est induite par l'activation constitutive de N-Ras ce qui a pour conséquence de court-circuiter le processus de sénescence et de favoriser la transformation des mélanocytes et le développement des mélanomes. Chez l'homme, on peut également envisager que l'activation de la  $\beta$ -caténine, en diminuant l'expression de p16, participe à l'immortalisation des cellules naéviques favorisant également la progression vers des stades malins.

Afin de continuer à mieux comprendre le rôle et l'importance de cette voie dépendante de la  $\beta$ -caténine dans le développement des mélanomes, il serait maintenant intéressant de croiser les souris exprimant la  $\beta$ -caténine active avec d'autres modèles de souris exprimant spécifiquement dans les mélanocytes des protéines impliquées dans le développement des mélanomes, comme la forme oncogénique de B-Raf (B-Raf<sup>v600E</sup>).

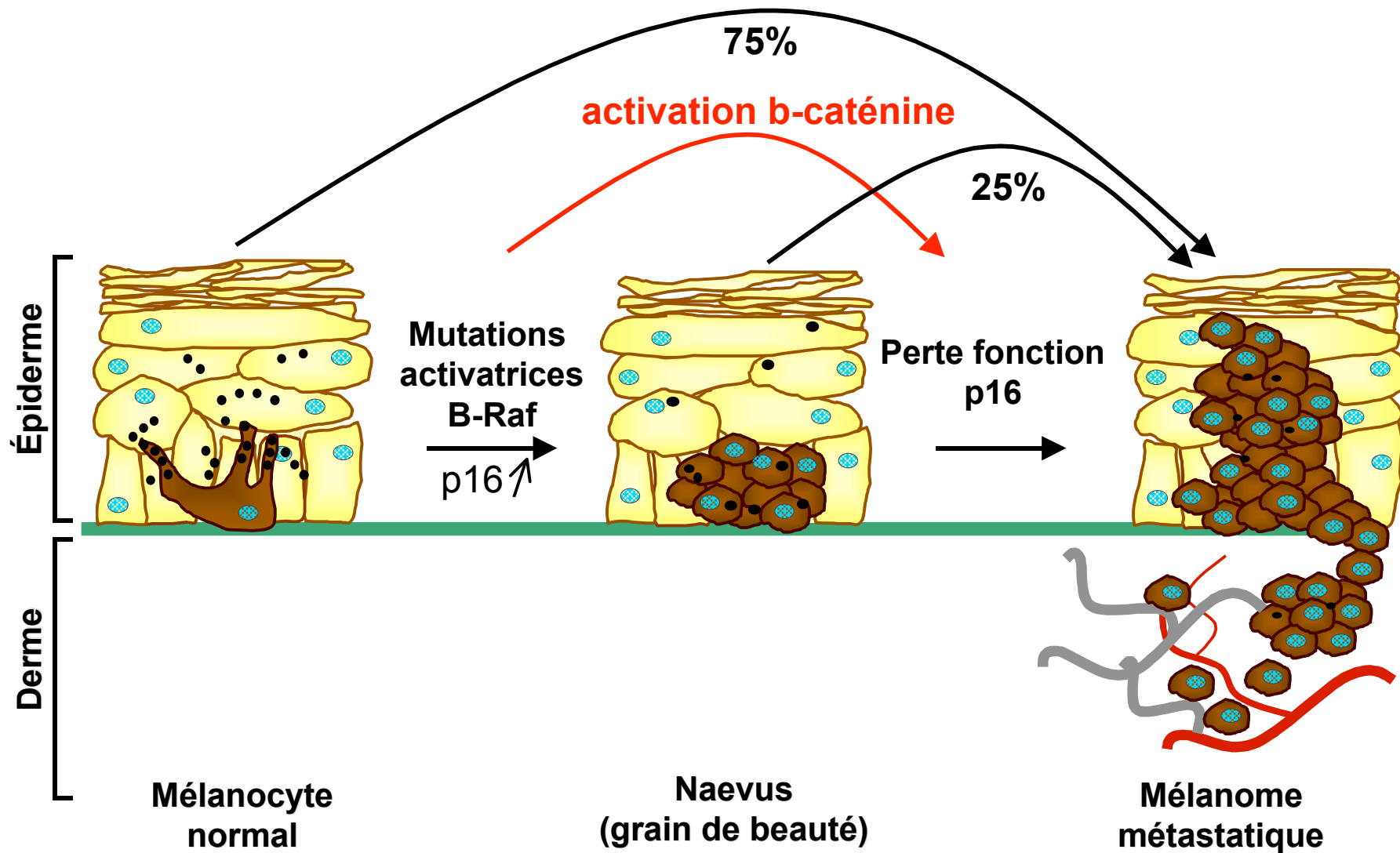
Le travail de L. Larue apporte donc une nouvelle pierre à l'édifice dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la pathogénicité du mélanome malin et renforce le fait que la  $\beta$ -caténine constitue une cible thérapeutique importante.

### Références bibliographiques

- Ackermann, J., M. Frutschi, K. Kaloulis, T. McKee, A. Trumpp, and F. Beermann. 2005. Metastasizing melanoma formation caused by expression of activated N-RasQ61K on an INK4a-deficient background. *Cancer Res.* 65:4005-11.
- Chin, L., L.A. Garraway, and D.E. Fisher. 2006. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev.* 20:2149-82.
- Davies, H., G.R. Bignell, C. Cox, P. Stephens, S. Edkins, S. Clegg, J. Teague, H. Woffendin, M.J. Garnett, W. Bottomley, N. Davis, E. Dicks, R. Ewing, Y. Floyd, K. Gray, S. Hall, R. Hawes, J. Hughes, V. Kosmidou, A. Menzies, C. Mould, A. Parker, C. Stevens, S. Watt, S. Hooper, R. Wilson, H. Jayatilake, B.A. Gusterson, C. Cooper, J. Shipley, D. Hargrave, K. Pritchard-Jones, N. Maitland, G. Chenevix-Trench, G.J. Riggins, D.D. Bigner, G. Palmieri, A. Cossu, A. Flanagan, A. Nicholson, J.W. Ho, S.Y. Leung, S.T. Yuen, B.L. Weber, H.F. Seigler, T.L. Darrow, H. Paterson, R. Marais, C.J. Marshall, R. Wooster, M.R. Stratton, and P.A. Futreal. 2002. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 417:949-54.
- Delmas, V., F. Beermann, S. Martinozzi, S. Carreira, J. Ackermann, M. Kumasaka, L. Denat, J. Goodall, F. Luciani, A. Viros, N. Demirkan, B.C. Bastian, C.R. Goding, and L. Larue. 2007. beta-Catenin induces immortalization of melanocytes by suppressing p16INK4a expression and cooperates with N-Ras in melanoma development. *Genes Dev.* 21:2923-35.
- Gray-Schopfer, V.C., S.C. Cheong, H. Chong, J. Chow, T. Moss, Z.A. Abdel-Malek, R. Marais, D. Wynford-Thomas, and D.C. Bennett. 2006. Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? *Br J Cancer.* 95:496-505.
- Larue, L., and V. Delmas. 2006. The WNT/Beta-catenin pathway in melanoma. *Front Biosci.* 11:733-42.
- Michaloglou, C., L.C. Vredeveld, M.S. Soengas, C. Denoyelle, T. Kuilman, C.M. van der Horst, D.M. Majoor, J.W. Shay, W.J. Mooi, and D.S. Peeper. 2005.

BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*. 436:720-4.

Sviderskaya, E.V., V.C. Gray-Schopfer, S.P. Hill, N.P. Smit, T.J. Evans-Whipp, J. Bond, L. Hill, V. Bataille, G. Peters, D. Kipling, D. Wynford-Thomas, and D.C. Bennett. 2003. p16/cyclin-dependent kinase inhibitor 2A deficiency in human melanocyte senescence, apoptosis, and immortalization: possible implications for melanoma progression. *J Natl Cancer Inst*. 95:723-32.



**Figure 1:** Chez l'homme, la transformation maligne du mélanocyte de la peau, qui résulte entre autre de modifications génétiques, conduit au mélanome. Il a été montré qu'une mutation activatrice de B-Raf entraîne une prolifération modérée des mélanocytes qui s'arrête ensuite rapidement dans une phase dite de sénescence pour former un naevus. Des altérations géniques additionnelles, comme la perte de p16 seraient ensuite nécessaires au développement de la tumeur. Toutefois, dans 75% des cas, le mélanome ne se forme pas à partir d'un naevus pré-existant.

L'activation de la b-caténine pourrait donc bloquer l'induction de p16 consécutive à la mutation de B-Raf, court-circuiter la phase de sénescence et favoriser la transformation des mélanocytes.