

APC : de nouveaux partenaires, de nouveaux indices...

Des mutations du gène *APC* (*adenomatous polyposis coli*) sont trouvées non seulement dans la lignée germinale de patients atteints de polypose familiale mais également dans la majorité des tumeurs colorectales sporadiques analysées. Il s'agit là d'un phénomène très précoce de la cancérogénèse colique dont le mode d'action n'est pas clair car le rôle exact de la protéine APC n'est pas encore élucidé. Pendant longtemps on lui a assigné le rôle de régulateur de l'adhérence cellulaire en interaction avec des protéines cytoplasmiques appelées caténines [1]. Les caténines β et γ se lient au domaine intracytoplasmique des molécules d'adhérence de la famille des cadhérines et avec la caténine α qui assure la connexion du complexe avec les faisceaux d'actine du cytosquelette. Au niveau de l'épithélium digestif, on trouve deux complexes distincts de β -caténine : un complexe membranaire, cadhérine-caténines, et un complexe cytoplasmique APC- β -caténines. On pensait que le complexe APC- β -caténine intervenait surtout dans le contrôle du *pool* cadhérine-caténine impliqué dans l'adhérence cellulaire (*m/s* n° 2, vol. 10, p. 228) mais des travaux récents suggèrent qu'il pourrait aussi jouer un rôle dans la prolifération cellulaire ; en effet, la protéine APC serait impliquée dans la voie de transmission du signal relayé par le produit du gène *wingless/Wnt1* (*wingless* : drosophile/*Wnt1* : mammifère) [2]. Ces gènes interviennent dans le développement embryonnaire, de la drosophile pour *wingless* [3], de l'axe dorsal du xénope [4] et du système nerveux central des mammifères pour *Wnt1*. *Wnt1* a aussi été impliqué dans la formation de tumeurs mammaires mais on ne connaît pas le mécanisme par lequel il agit sur la croissance cellulaire, la différenciation et la transformation maligne (*m/s* n° 10, vol. 3, p. 625). Le produit du gène *Wnt1* est une glycoprotéine dont le récepteur, probablement membranaire, n'a pas été encore identifié.

L'identification du récepteur de Wnt est peut-être proche, car le récepteur de Wingless semble être identifié chez la drosophile : il correspondrait au produit du gène *frizzled* [5]. L'interaction de *Wnt1* avec son récepteur engendre un signal intracellulaire dont trois effecteurs ont été mis en évidence chez la drosophile : DSH (*dishevelled*) (*m/s* n° 6-7, vol. 12, p. 836), ZW3 (*zeste white 3*) et Armadillo (homologue de la β -caténine chez la drosophile) (*m/s* n° 2, vol. 10, p. 228) [6]. DSH réglerait de façon négative l'effet de la kinase ZW3, permettant ainsi l'accumulation de la protéine Armadillo qui semble être l'acteur principal du contrôle de la prolifération cellulaire relayé par wingless (*figure 1*).

Des travaux récents d'une équipe américaine de Richmond (CA) et Indianapolis (IN) sur des cellules de cancer colique humaines ont permis de démontrer une interaction directe de la protéine APC avec la kinase GSK3 β (glycogène synthase kinase 3 β) (homologue de ZW3 chez les mammifères) [7], suggérant donc que APC pourrait également être un effecteur de la voie de transduction de *Wnt1*. Les résultats de Rubinfield *et al.* suggèrent en effet qu'une trop forte concentration de β -caténine cytosolique entraînerait la liaison de la kinase GSK3 β à APC permettant la phosphorylation de sa région centrale, ce qui conduirait à la dégradation de la β caténine [7]. Comme chez la drosophile, *Wnt1* entraînerait l'inhibition de la kinase GSK3 β via l'homologue de DSH, permettant ainsi l'accumulation de β caténine. Ainsi APC serait un régulateur négatif du signal wingless/*Wnt1* permettant de contrôler la concentration de β -caténine (*figure 1*). Dans les tumeurs colorectales, les mutations d'APC situées dans le domaine responsable de la dégradation de la β -caténine pourraient entraîner l'accumulation de β -caténine, libre ou complexée à APC, et engendrer ainsi un signal de prolifération cellulaire continu. Tou-

tefois, il n'est pas encore clair si ce signal est relayé par le complexe APC- β -caténine ou par la β -caténine libre. En effet, dans des lignées de différents patients atteints de cancers colorectaux, une accumulation de la protéine β -caténine a pu être décelée non seulement dans le cytoplasme mais aussi dans le noyau, suggérant que le signal de prolifération cellulaire ne serait relayé que par la β -caténine. De plus, il vient d'être démontré par la technique des doubles-hybrides chez la levure [8] et par co-immunoprécipitation que la β -caténine s'associe dans le cytoplasme au facteur de transcription LEF-1 [9]. LEF-1 est une protéine de type HMG (*high mobility group*) capable de se fixer à l'ADN et d'induire sa courbure, facilitant ainsi la fixation d'autres facteurs de transcription. Lorsque LEF-1 est co-synthétisé, la β -caténine est transportée dans le noyau et modifie l'activité de courbure induite par LEF-1. La β -caténine pourrait ainsi être impliquée dans le contrôle de l'expression des gènes induite par LEF-1. Les données actuelles suggèrent donc que la β -caténine pourrait être un pivot central à la fois des mécanismes de régulation de l'adhérence et de la prolifération cellulaire. Enfin, une équipe japonaise d'Osaka et Aichi vient également d'identifier (par la technique des doubles-hybrides) un autre partenaire du complexe APC- β -caténine [10]. Matsu-mine *et al.* ont montré que le domaine carboxy-terminal d'APC interagit avec le produit de l'homologue humain du gène suppresseur de tumeur *drosophila discs large*, dénommé *DLG* (*disc-large tumor suppressor*). La protéine DLG, similaire aux guanylyl kinases, permet la formation du GDP. Elle est localisée au niveau des jonctions serrées de l'épithélium et intervient probablement dans le contrôle de la prolifération cellulaire relayé par les signaux de transduction impliquant des guanylyl kinases. Chez la drosophile, des mutations de *DLG* responsables d'une hyperprolifération ont

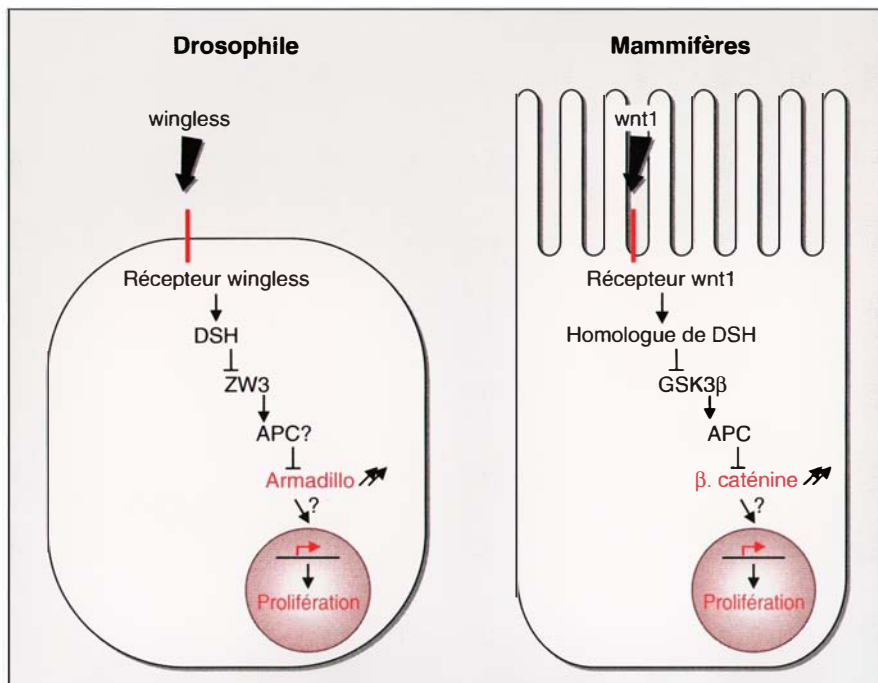


Figure 1. Voie de transmission du signal engendré par les facteurs wingless/Wnt1. La glycoprotéine wingless/Wnt1 (wingless: drosophile/Wnt1: mammifère) est une protéine sécrétée interagissant avec un récepteur membranaire non identifié. Chez la drosophile, DSH, ZW3 et Armadillo agissent séquentiellement dans la transduction du signal de wingless aboutissant à une prolifération cellulaire. Il est à noter que cette voie de signalisation est le corollaire de la voie de Wnt1 chez les mammifères. En l'absence de Wnt1, la kinase GSK3β (homologue de ZW3 chez les mammifères) s'associe au complexe APC-β caténine. Cette liaison permet la phosphorylation d'APC ce qui conduirait à la dégradation de la β-caténine. En présence de Wnt1, l'homologue de DSH permet d'inhiber la kinase GSK3β entraînant ainsi l'accumulation de la β-caténine complexé ou non à APC. Comme chez la drosophile, l'accumulation de la β-caténine aboutit à un signal de prolifération cellulaire. Armadillo/β-caténine semble être l'acteur principale de la transmission du signal relayé par wingless/Wnt1, mais d'autres effecteurs restent probablement à identifier.

été décrites [11]. Le mécanisme pourrait en être une diminution de GDP entraînant une élévation du rapport GTP:GDP qui augmenterait la proportion de protéine p21^{ras} sous sa forme active, liée au GTP [11]. Or l'oncogène RAS est très souvent le siège d'une mutation activatrice dans les adénocarcinomes rectocoliques [12] et une éventuelle coopération dans la détermination du phénotype tumoral entre les gènes APC et RAS a été suggérée par les travaux récents de D'Abaco *et al.* [13]. Bien que les conséquences de la liaison APC/DLG sur l'activité de cette dernière enzyme ne soient pas connues et que rien n'indique que les guanylyl kinases puissent moduler l'activité de la protéine RAS mutée dans des adénocar-

cinomes coliques, ces résultats sont surprenants en ce qu'ils établissent une liaison physique entre deux « anti-oncogènes », tous deux en interaction fonctionnelle avec les oncogènes RAS. Cependant, la perte du contact APC/DLG en cas de mutation du gène pourrait principalement agir en inhibant la phosphorylation du domaine central d'APC par la GSK3β, et ainsi la dégradation de la β-caténine (figure 1). Ces différents travaux suggèrent donc l'importance physiologique à la fois d'APC et de la β-caténine dans différentes voies de transduction. Le complexe que forment ces protéines pourrait être l'effecteur commun de différentes voies de régulation cellulaire et les mutations du gène APC

chez les malades atteints de polyadénomatoase colique familiale pourraient avoir une double conséquence : modifier les interactions cellulaires passant par les cadhérines, et inhiber le contrôle négatif de la prolifération relayé par la β-caténine ■

Béatrice Romagnolo

Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

TIRÉS À PART

B. Romagnolo.

RÉFÉRENCES

1. Denis M, Lustenberger P. Polyposis adénomateuse familiale et gène APC. *médecine/sciences* 1995; 11: 443-6.
2. Peifer M. Regulating cell proliferation: as easy as APC. *Science* 1996; 272: 974-6.
3. Peifer M, Rauskolb, Williams M, Riggleman B, Wieschaus E. The segment polarity gene armadillo interacts with the wingless signaling pathway in both embryonic and adult pattern formation. *Development* 1991; 111: 1029-43.
4. McCrea PD, Briehner WM, Gumbiner BM. Induction of a secondary body axis in *Xenopus* by antibodies to β-catenin. *J Cell Biol* 1993; 123: 477-84.
5. Bhanot P, Brink M, Samos CD, Hsieh JC, Wang Y, Macke JP, Andrew D, Nathans J, Nusse R. A new member of the frizzled family from *Drosophila* functions as a Wingless receptor. *Nature* 1996; 382: 225-30.
6. Peifer M, Sweeton D, Casey M, Wieschaus E. Wingless signal and Zeste-white 3 kinase trigger opposing changes in the intracellular distribution of armadillo. *Development* 1994; 120: 369-80.
7. Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E, Fiol C, Munemitsu S, Polakis P. Binding of GSK3β to the APC-β-catenin complex and regulation of complex assembly. *Science* 1996; 1023-6.
8. Plessis A, Camonis JH. Le système double hybride, mode d'emploi. *médecine/sciences* 1994; 10: I-IX.
9. Behrens J, Von Kries JP, Kühl M, Bruhn L, Wedlich D, Grosschedl R, Birchmeier W. Functional interaction of β-catenin with the transcriptional factor LEF-1. *Nature* 1996; 382: 638-42.
10. Matsumine A, Ogai A, Senda T, Okumura N, Satoh K, Baeg GH, Kawahara T, Kobayashi S, Okada M, Toyoshima K, Akiyama T. Binding of APC to the human homologue of the drosophila discs large tumor suppressor protein. *Science* 1996; 272: 1020-3.
11. Woods DF, Bryant P. The discs-large tumor suppressor gene of *Drosophila* encodes a guanylate kinase homolog localized at septate junctions. *Cell* 1991; 66: 451-64.
12. Thomas G, Muleris M, Salmon RJ. La génétique du cancer colorectal. *médecine/sciences* 1988; 5: 274-80.
13. D'Abaco GM, Whitehead RH, Burgess AW. Synergy between APCmin and an activated ras mutation is sufficient to induce colon carcinomas. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 884-90.