



Identité et pathologies intestinales : le gène homéotique Cdx2

Jean-Noël Freund

► To cite this version:

Jean-Noël Freund. Identité et pathologies intestinales : le gène homéotique Cdx2. Annales de Pathologie, 2012, 32 (5S), pp.S24-S27. 10.1016/j.annpat.2012.08.005 . hal-03788709

HAL Id: hal-03788709

<https://hal.science/hal-03788709v1>

Submitted on 26 Sep 2022

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.

Identité et pathologies intestinales : le gène homéotique Cdx2

JN Freund, INSERM U682

L'épithélium intestinal constitue un paradigme en biologie en raison de sa capacité de renouvellement importante et constante. Le renouvellement cellulaire repose sur la présence de cellules souches multipotentes alimentant des compartiments de prolifération puis de différenciation qui s'organisent en une unité anatomique et fonctionnelle caractéristique dont la perturbation est la cause ou accompagne des pathologies majeures en Santé Publique telles que les cancers et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Les dernières années ont été le témoin de progrès considérables dans le domaine des cellules souches intestinales et des voies de signalisation qui gouvernent leur fonctionnement. Les modèles d'homéostasie intestinale actuels reposent sur un équilibre dynamique entre des cellules souches actives (CBC, Lgr5+) et des cellules souches quiescentes (LRC, Bmi1+), qui interagissent avec les constituants épithéliaux (cellules de Paneth/cKit+) et mésenchymateux de la niche afin de maintenir le statut de cellules souches tout en produisant une descendance de cellules différenciées. Ces interactions utilisent trois voies de signalisation majeures et complémentaires : Wnt, Notch et Hh/BMP. Cependant, bien que tous les organes contiennent des cellules souches quiescentes, voire actives, et que les voies Wnt, Notch et Hh/BMP jouent un rôle important lors de la morphogenèse et/ou l'homéostasie de nombreux organes, les cellules souches ne produisent que les cellules correspondant à leur organe de résidence. Ceci indique qu'une information d'identité restreint leur potentiel. Dans certaines pathologies, l'information d'identité est perturbée, conduisant à la survenue de lésions métaplasiques.

Les gènes homéotiques codent pour des facteurs de transcription qui jouent un rôle majeur dans l'organisation du plan du corps et l'identité des métamères au cours de l'embryogenèse. Deux gènes homéotiques principaux s'expriment dans l'épithélium intestinal en développement et tout au long de la vie adulte : les gènes Cdx1 et Cdx2 (Caudal-like homeobox gene).

Fonctions des gènes Cdx dans le développement et l'homéostasie de l'intestin

Au cours de l'embryogenèse précoce, l'apparition de Cdx2 précède celle de Cdx1 dans l'endoderme intestinal. L'inactivation constitutive de Cdx2 est létale en raison du rôle de ce gène dans le trophoctoderme. En revanche, les souris hétérozygotes Cdx2^{+/-} sont viables et présentent un phénotype intestinal caractérisé par le développement d'hétéroplasies gastro-oesophagiennes au niveau peri-caecal ¹. De plus, l'inactivation ciblée de Cdx2 dans l'endoderme au cours de l'embryogenèse transforme l'endoderme intestinal en endoderme de type oesophagien ou gastrique suivant le stade auquel est induite l'inactivation ²⁻⁴. Ceci démontre l'importance de Cdx2 dans la détermination de l'identité intestinale au cours du développement embryonnaire.

L'expression de Cdx2 est maintenue tout au long de la vie, sélectivement dans l'épithélium intestinal en constant renouvellement cellulaire. La perte massive de Cdx2 au stade adulte est létale, cependant l'inactivation « mosaïque » permet la survie des animaux ^{4,5}.

Globalement, l'inactivation perturbe le renouvellement cellulaire et transforme l'épithélium intestinal en épithélium de type gastrique. L'inactivation spécifique de Cdx2 dans les cellules souches intestinales adultes bloque la différenciation des cellules de Paneth qui sont un composant majeur de la niche des cellules souches et empêche la morphogenèse d'organoïdes intestinaux in vitro ⁴. Inversement, la surexpression de Cdx2 dans l'épithélium intestinal est également incompatible avec la survie par un excès de maturation épithéliale ⁶. Contrairement à Cdx2, l'inactivation ou la sur-expression de Cdx1 n'affectent pas l'épithélium intestinal ⁷. En revanche, la perte de fonction combinée de Cdx2 et Cdx1 accentue le phénotype intestinal résultant de l'inactivation de Cdx2 ⁴.

Il ressort de ces observations que Cdx2 est le gène essentiel de la détermination de l'identité intestinale au cours de l'embryogenèse et que le maintien de sa fonction est capital tout au

long de la vie dans les cellules souches puis dans les cellules proliférantes et différenciées pour conserver cette identité et assurer l'homéostasie de l'épithélium intestinal en constant renouvellement cellulaire. Cdx1 joue un rôle mineur mais néanmoins partiellement redondant avec Cdx2.

Le gène Cdx2 dans les pathologies intestinales

La perte de fonction locale de Cdx2 dans l'intestin humain en développement est associée à la formation d'hétéroplasies gastriques qui, comme chez la souris, ne présentent pas de caractère cancéreux ⁸.

Dans les cancers colorectaux sporadiques humains, l'expression de Cdx2 diminue en fonction du grade tumoral et devient hétérogène, notamment dans les cellules tumorales invasives ; cependant l'expression réapparaît dans les métastases suivant un profil d'expression similaire à celui de la tumeur primaire ^{9,10}. Cdx2 est également absent dans les adénomes des souris *Apc*^{+/-} prédisposées au développement tumoral intestinal.

Expérimentalement, la perte de fonction de Cdx2 dans l'intestin adulte chez la souris induit à long terme la formation de cystes aveugles qui restent enfouies dans la muqueuse et finissent par générer des lésions polypoïdes apparemment non cancéreuses, mais dont la pathogénicité reste à évaluer ⁴. La réduction de l'expression de Cdx2 dans l'épithélium intestinal des souris *Cdx2*^{+/-} ne provoque pas l'apparition de tumeurs cancéreuses spontanées. Néanmoins, ces souris sont hypersensibles au développement tumoral induit par un agent cancérogène ; cette hypersensibilité est associée à l'acquisition d'une résistance à l'apoptose induite par un stress génotoxique ¹¹. En outre, la réduction de l'expression de Cdx2 dans des lignées cancéreuses coliques humaines accentue leur pouvoir migrateur tandis que le rétablissement de l'expression diminue leur capacité de prolifération et de migration in vitro ainsi que leur potentiel de dissémination in vivo chez la souris nue ¹². Sur la base de ces résultats, une fonction de suppresseur de tumeurs a été attribuée à Cdx2 dans l'intestin, dans la mesure où l'altération de son expression n'induit le processus tumoral mais l'accélère une fois qu'il est déclenché.

La réduction de l'expression de Cdx2 dans l'épithélium intestinal des souris *Cdx2*^{+/-} entraîne également une hypersensibilisation vis-à-vis d'un traitement pro-inflammatoire, suggérant que ce gène homéotique est impliqué dans l'évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Cependant, l'hypersensibilité en réponse à un état inflammatoire aigu, associée à une augmentation de la perméabilité épithéliale, est contrebalancée par l'accélération de la réparation tissulaire lors de la ré-épithélialisation, qui résulte de l'augmentation des capacités migratoires des cellules exprimant une quantité limitée de Cdx2 ¹³.

Fonctions moléculaires du gène Cdx2

La protéine Cdx2 étant un facteur de transcription spécifique de l'intestin, une part importante de sa fonction passe par le contrôle de l'expression de gènes typiques de cet organe comme par exemples pour des enzymes digestives et des transporteurs. Néanmoins Cdx2 est présent à la fois dans les cellules proliférantes et dans les cellules différenciées et il y régule l'expression de gènes communs mais également spécifiques dans ces deux états des cellules épithéliales ¹⁴. Parmi les cibles transcriptionnelles de Cdx2 nouvellement identifiées, citons le gène *IRS2* (Insulin Receptor Substrate-2) qui empêche l'activation d'Erk1/2 et la prolifération cellulaire induites par IGF-1 ¹⁵ ainsi que le gène *Mucdhl* qui code pour une proto-cadhérine régulatrice de la voie Wnt/ β -caténine ¹⁶.

Outre les effets transcriptionnels de la protéine Cdx2, un mécanisme d'action original indépendant de l'activité transcriptionnelle a été décrit récemment ¹⁷. En effet, cette protéine est capable d'interagir avec le complexe KU70/80 qui régule de nombreuses fonctions cellulaires dont la réparation de l'ADN de type NHEJ (Non-Homologous End Joining). Dans les cellules soumises à un stress génotoxique, l'interaction de Cdx2 avec KU70/80 réduit l'activité de réparation de l'ADN par la machinerie NHEJ, ce qui augmente le processus

d'apoptose. Ce mécanisme pourrait constituer un élément important de la fonction de suppresseur de tumeurs exercée par l'homéoprotéine Cdx2 dans l'intestin.

Régulation de Cdx2 dans l'intestin ; dérégulation dans les cancers colorectaux

L'expression spécifique de Cdx2 dans l'intestin est régulée au niveau transcriptionnel par l'intermédiaire de plusieurs éléments de son promoteur dont un élément éloigné (9-kb) qui répond à de nombreux facteurs de transcription, notamment le complexe β -caténine/Tcf4 et les facteurs HNF4 α et GATA6¹⁸. Cependant d'autres niveaux de régulation sont mis en œuvre pour ajuster l'expression et l'activité de Cdx2. Ainsi ce gène homéotique code pour un variant d'épissage, miniCdx2, exerçant des fonctions à la fois antagonistes et agonistes par rapport à Cdx2 (résultats non publiés). De plus, l'activité et la demi-vie de la protéine Cdx2 sont régulées par phosphorylation et ubiquitination¹⁹. Le contrôle précis de Cdx2 fait donc intervenir des mécanismes agissant à de multiples niveaux : transcriptionnel, post-transcriptionnel et post-traductionnel.

Dans les cancers colorectaux, la perturbation de l'expression de Cdx2 ne résulte pas de mutations du gène ni de pertes alléliques, ce qui suggère plutôt l'intervention de processus de dérégulation⁹. En accord avec cette observation, une étude récente indique que la réduction de l'expression de Cdx2 est fortement corrélée à celle de HNF4 α ²⁰. En outre, l'expression de Cdx2 est inhibée par l'activation oncogénique de la voie Wnt/ β -caténine, vraisemblablement par l'intermédiaire du facteur Sox9²¹. L'expression de Cdx2 est également altérée par l'activation oncogénique des voies PI3K/Akt et Ras/Erk^{22,23}, ce qui revêt une importance particulière dans les conditions d'hypoxie²⁴. Enfin, l'expression de Cdx2 est fortement dépendante du microenvironnement²⁵ ; en particulier les langues de Collagène de type I servant de guides aux cellules tumorales invasives envoient des signaux médiés par l'Intégrine- β 1 et la FAK, qui réduisent l'expression de Cdx2¹⁰.

En conclusion, il est maintenant établi que le gène homéotique Cdx2 est indispensable non seulement au développement mais également à l'homéostasie de l'intestin. Il détermine l'identité intestinale des cellules souches, participe à l'organisation fonctionnelle de la niche puis exerce des fonctions régulatrices jusqu'à la maturation des cellules épithéliales différenciées. Son mode d'action fait intervenir des effets transcriptionnels et non-transcriptionnels. Son activité est finement régulée à de multiples niveaux, ouvrant la voie à de nombreux mécanismes de dérégulation dans les pathologies intestinales. L'altération de Cdx2 dans les cancers colorectaux facilite la progression tumorale, ce qui permet d'attribuer une fonction de suppresseur de tumeurs à ce gène homéotique dans l'intestin. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir notre connaissance des rôles physiologiques, cellulaires et moléculaires de ce gène et mieux comprendre l'impact de son altération dans les pathologies intestinales. Par delà l'intestin, ces études permettront de mieux appréhender les conséquences de l'expression ectopique de Cdx2 mise en évidence dans certaines situations pathologiques comme l'œsophage de Barrett, les métaplasies intestinales de l'estomac, les adénocarcinomes de type intestinal de l'œsophage et de l'estomac et les leucémies aiguës.

- ¹ Beck et al, 1999, *PNAS* **96**, 7318-7323
- ² Gao et al, 2009, *Dev. Cell* **16**, 588-599
- ³ Grainger et al, 2010, *Dev Biol* **339**, 155-165
- ⁴ Stringer et al, 2012, *Development*, **139**, 465-474
- ⁵ Verzi et al, 2012, *Mol Cell Biol* **31**, 2026-2039
- ⁶ Crissey et al, 2011, *Gastroenterology* **140**, 517-528
- ⁷ Bonhomme et al, 2008, *Oncogene* **27**, 4497-4502
- ⁸ Martin et al, 2010, *Pediatrics* **126**, 723-727
- ⁹ Subtil et al, 2007, *Cancer Lett* **247**, 197-203
- ¹⁰ Brabletz et al, 2004, *Cancer Res* **64**, 6973-6977
- ¹¹ Bonhomme et al, 2003, *Gut* **52**,1465-1471
- ¹² Gross et al, 2008, *Oncogene* **27**, 107-115
- ¹³ Calon et al, 2007, *Gut* **56**,1688-1695
- ¹⁴ Verzi et al, 2010, *Dev Cell* **19**, 713-726
- ¹⁵ Modica et al, 2009, *Gut* **58**,1250-1259
- ¹⁶ Hinkel et al, 2012, *Gastroenterology* **142**, 875-885
- ¹⁷ Renouf et al, 2012, *Nucl Acids Res* **40**, 3456-3469
- ¹⁸ Benahmed et al, 2008, *Gastroenterology* **135**,1238-1247
- ¹⁹ Gross et al, 2005, *Oncogene* **24**, 7955-7963
- ²⁰ Saandi et al, 2012, *Oncogene*, sous presse
- ²¹ Blache et al, 2004, *J Cell Biol* **166**, 37-47
- ²² Lorentz et al, 1999, *Oncogene* **18**, 97-92
- ²³ Kim et al, 2002, *Gastroenterology* **123**, 1163-1178
- ²⁴ Derbal-Wolf from et al, *Oncogene*, sous presse
- ²⁵ Benahmed et al, 2007, *Am J Pathol*, **170**, 733–744