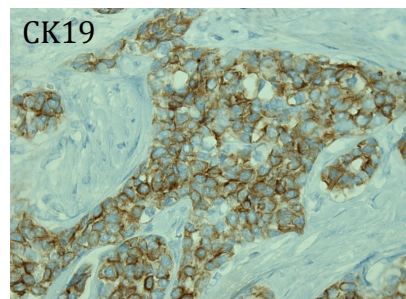
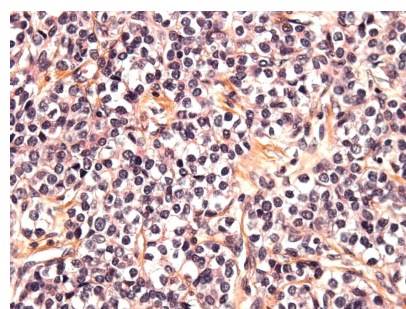


Commentaire article

Keratin 19: a key role player in the invasion of human hepatocellular carcinomas Govaere O et al, Gut 2014 in press

L'étude moléculaire des carcinomes hépatocellulaires (CHC) a permis d'élaborer ces dernières années des classifications clinico-pathomoléculaires identifiant des sous-types tumoraux, certains associés à un mauvais pronostic (1, 2). Parmi eux, les CHC présentant une signature de type Hépatoblaste/ cellules souche /progénitrice" sont phénotypiquement caractérisés par la présence de cellules tumorales exprimant la cytokératine 19 (CK19), un marqueur de cellule biliaire et progénitrice hépatique (3,4). L'article présenté s'inscrit dans la continuité de ces résultats et vise à identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans le potentiel agressif de ces CHC CK19+.



L'équipe du Pr T Roskams a ainsi collecté prospectivement entre 2003 et 2008 une série de 242 CHC incluant 167 prélèvements de pièces opératoires et 75 prélèvements biopsiques. Le profil immunophénotypique de ces tumeurs vis à vis de CK19, EpCAM et AFP a été établi par immunohistochimie et une analyse transcriptomique par microarrays a été effectuée sur 139 cas afin d'identifier les voies moléculaires associées au phénotype CK19+.

Les résultats publiés confirment l'association entre le phénotype CK19+ avec les facteurs de mauvais pronostic, que sont la taille, la faible différenciation tumorale, la présence de métastase et d'invasion microvasculaire. L'analyse transcriptomique a permis d'identifier un set de 132 et 203 gènes corrélés positivement et négativement respectivement avec la signature CK19+. Parmi les gènes corrélés positivement, on retrouve principalement des marqueurs de cellules souches progénitrices (dont CD133), des molécules de matrice extracellulaire (dont la laminine), des marqueurs associés au processus invasif et métastatique (dont VASP pour vasodilatator-stimulated phosphoprotein), et des molécules impliquées dans la signalisation de la voie NOTCH (NOTCH2 et JAG1).

Ces résultats descriptifs ont été complétés par une approche fonctionnelle originale mettant en évidence *in vitro* la capacité invasive des cellules tumorales CK19+ extraites à partir des prélèvements tumoraux humains. Plus classiquement, la modulation de l'expression de CK19 par une approche de transfection par siRNA a confirmé dans des lignées d'hépatome ce rôle fonctionnel de CK19 dans le potentiel invasif. Enfin, l'étude du profil d'expression de 384 microRNA (miR) dans une série de CHC humains, petites molécules impliquées dans la régulation génique post-transcriptionnelle, a identifié les miR-141 et -200c associés au phénotype CK19+, leur induction transitoire dans des lignées d'hépatome augmentant l'expression de CK19, EpCAM et laminine. Enfin, les cellules CK19+ ont un profil de chimiorésistance.

Au total, cette étude

1. confirme la valeur pronostique de CK19 dans une large série caucasienne de CHC, quelque que soit l'origine de l'hépatopathie chronique
2. apporte des arguments supplémentaires suggérant l'implication des cellules hépatiques progénitrices dans le développement de la cancérogenèse hépatique
3. suggère le rôle de CK19 dans les interactions entre les molécules du cytosquelette des cellules tumorales et la matrice extracellulaire du micro-environnement tumoral via la formation de filopodes
4. confie au phénotype CK19+ un potentiel de chimiorésistance.

Conclusions

Même si ce sous-type tumoral (CHC CK19+) ne représente qu'une minorité de CHC (5 à 15% selon les séries), son diagnostic en pratique doit être favorisé et pris en compte afin d'identifier les patients à risque de récurrence. Si l'identification du phénotype CK19+ (par immunohistochimie) est théoriquement facile, son application sur des prélèvements biopsiques mérite d'être validée dans des études indépendantes. Ceci ne pourra être réalisé que si les recommandations de prise en charge des patients avec un CHC intègrent la biopsie dans leur algorithme.

Références

1. Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* Baltim Md. 2007 Jan;45(1):42–52.
2. Hoshida Y, Nijman SMB, Kobayashi M, Chan JA, Brunet J-P, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2009 Sep 15;69(18):7385–92.
3. Lee J-S, Heo J, Libbrecht L, Chu I-S, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med*. 2006 Apr;12(4):410–6.
4. Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology*. 2006 Aug;49(2):138–51.