



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

Newsletter 4 – décembre 2014



Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis

Chantal Desdouets, Institut Cochin, INSERM U1016

Commentaire article

Nault JC, Calderaro J et al. Hepatology in press

L'analyse génétique *in extenso* (séquences codantes) a permis d'affiner nos connaissances du paysage mutationnel et des voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse hépatique (CHC). Ces analyses ont permis de confirmer d'une part la fréquence des mutations de *CTNNB1* (codant pour le β -caténine), d'*AXIN1* et de *TP53* mais également d'identifier de nouvelles signatures moléculaires associées notamment au remodelage de la chromatine (*ARID1A*, *ARID2*), au stress oxydant (*NRF2*, *KEAP1*), à différents régulateurs du cycle cellulaire (*IRF2*, *ATM*) et à la voie Ras/raf/Map kinase (*FGF19*, *RPS6KA3*) (Fujimoto et al., 2012; Guichard et al., 2012; Huang et al., 2012; Li et al., 2011).

Récemment, de nouvelles informations ont émergé de l'analyse des séquences non-codantes. Ainsi, le groupe du Dr Jessica Zucman-Rossi a identifié des mutations somatiques de la séquence promotrice du gène codant pour la télomérase transcriptase inverse (*TERT*) (Nault et al., 2013). Ces mutations sont retrouvées dans environ 60% des CHC et représentent à ce jour l'altération moléculaire la plus fréquente. Par ailleurs, les travaux de ce groupe ont démontré le rôle des mutations de *TERT* et *CTNNB1* dans la transformation maligne des adénomes hépatocellulaires (AHC) en CHC (Pilati et al., 2014).

L'article présenté s'inscrit dans la continuité des résultats de ce groupe de recherche et vise à identifier si les mutations du promoteur *TERT* seraient un évènement précoce dans la carcinogenèse hépatique sur foie cirrhotique (Nault et al., 2014). Bien que le modèle de transformation maligne macronodule de bas grade (MNBG) - macronodule de haut grade (MNHG) - CHC soit amplement accepté, peu de travaux ont donné des bases moléculaires à cette séquence. Ainsi, le statut mutationnel des principaux gènes mutés dans le CHC restait non défini. Dans ce contexte, les auteurs ont collecté une série de 96 nodules développés sur cirrhose provenant de 58 patients traités dans différents services d'hépatologie (Bordeaux, Créteil, Milan). Il est important de noter que l'ensemble des nodules a fait l'objet d'une relecture par six anatomopathologistes. Par ailleurs, l'expression de marqueurs immunohistochimiques de malignité (Glypican3, heat Shock protein 70, Glutamine Synthetase) a été analysée. Le statut mutationnel du promoteur *TERT* a été analysé en parallèle du celui de 10 gènes fréquemment mutés dans le CHC (*CTNNB1*, *TP53*, *ARID1A*, *ARID2*, *NFE2L2*, *AXIN1*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *RPS6KA3*, *CDKN2A*). Les résultats de cette étude démontrent que les mutations du promoteur *TERT* est un évènement précoce dans la carcinogenèse hépatique sur tissu cirrhotique. L'incidence de ces mutations augmente avec le degré de dysplasie (voir Figure) : Leur taux de survenue est de 6% dans les MNBG, 20% dans les MNHG, 59% dans les CHC précoces, 42% dans les petits CHC ; les auteurs ayant préalablement montré 64% de mutations dans des CHC de plus grande taille (Barcelona Clinic Liver Cancer stage A-C) (voir Figure) (Nault et al., 2014; Nault et al., 2013). Les mutations du promoteur *TERT* étaient positivement corrélées aux marqueurs histologiques de malignités (formations pseudoglandulaires, atypies cytologiques, artères isolées) et immunohistochimiques (HSP70, GPC3). De manière importante, dans les MNBG, MNHG et CHC précoces analysés, aucune mutation n'a été identifiée dans les 10 gènes fréquemment mutés dans le CHC.

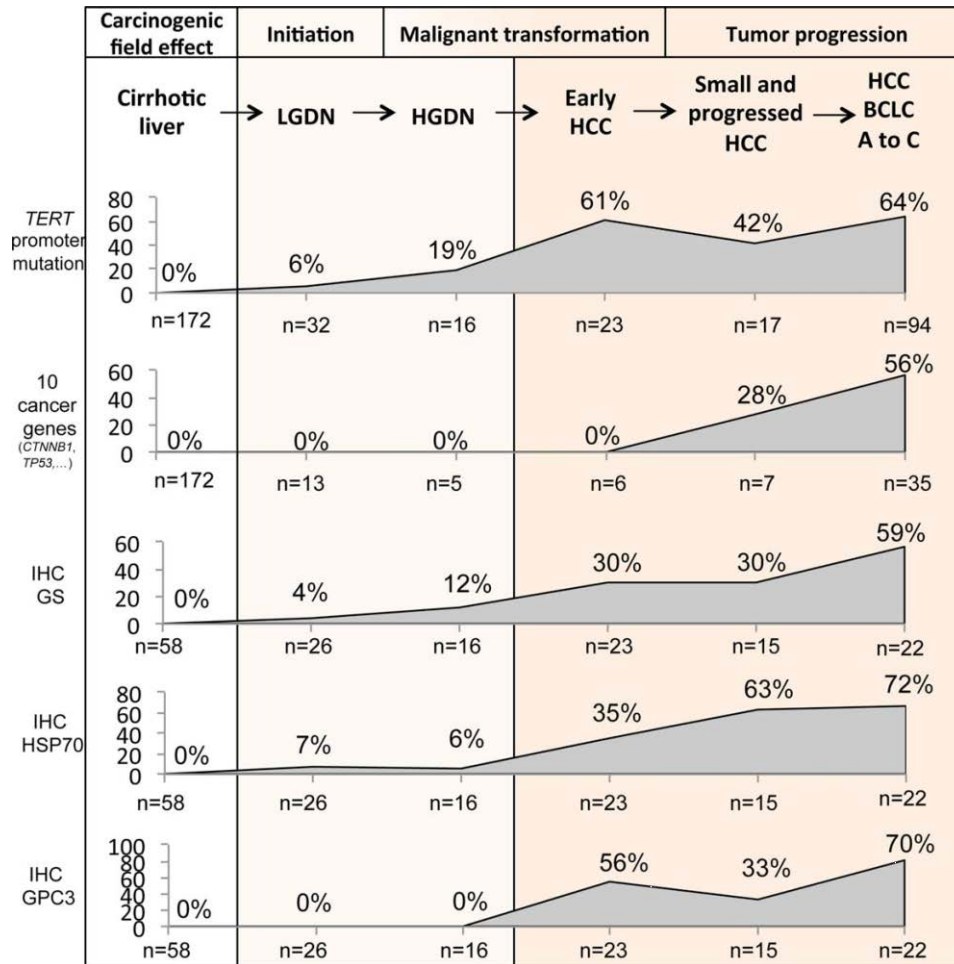


Figure : Mutations du promoteur TERT dans le processus de carcinogénèse hépatique sur tissu cirrhotique.

En conclusion, la fréquence des mutations du promoteur TERT augmente rapidement dans les différentes étapes du processus de carcinogénèse hépatique. Ces mutations peuvent être maintenant considérées comme un nouveau biomarqueur prédictif de la transformation maligne des lésions préneoplasiques développées sur cirrhose. Il est important de noter que les mutations TERT seraient nécessaires mais pas suffisantes pour la transformation maligne en CHC suggérant un rôle de "gatekeeper" de ces mutations dans la carcinogénèse hépatique sur cirrhose, comme les mutations d'APC dans la carcinogénèse colique. Enfin, ces observations soutiennent l'existence d'une séquence de transformation MNBG-MNHG-CHC précoce-CHC qui avait été initialement proposée sur des critères anatomopathologiques.

Références

- Fujimoto, A., Totoki, Y., Abe, T., Boroevich, K. A., Hosoda, F., Nguyen, H. H., Aoki, M., Hosono, N., Kubo, M., Miya, F., *et al.* (2012). Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet* 44, 760-764.
- Guichard, C., Amaddeo, G., Imbeaud, S., Ladeiro, Y., Pelletier, L., Maad, I. B., Calderaro, J., Bioulac-Sage, P., Letexier, M., Degos, F., *et al.* (2012). Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 44, 694-698.
- Huang, J., Deng, Q., Wang, Q., Li, K. Y., Dai, J. H., Li, N., Zhu, Z. D., Zhou, B., Liu, X. Y., Liu, R. F., *et al.* (2012). Exome sequencing of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 44, 1117-1121.
- Li, M., Zhao, H., Zhang, X., Wood, L. D., Anders, R. A., Choti, M. A., Pawlik, T. M., Daniel, H. D., Kannangai, R., Offerhaus, G. J., *et al.* (2011). Inactivating mutations of the chromatin remodeling gene ARID2 in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 43, 828-829.
- Nault, J. C., Calderaro, J., Di Tommaso, L., Balabaud, C., Zafrani, E. S., Bioulac-Sage, P., Roncalli, M., and Zucman-Rossi, J. (2014). Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Hepatology*.

Nault, J. C., Mallet, M., Pilati, C., Calderaro, J., Bioulac-Sage, P., Laurent, C., Laurent, A., Cherqui, D., Balabaud, C., and Zucman-Rossi, J. (2013). High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun* 4, 2218.

Pilati, C., Letouze, E., Nault, J. C., Imbeaud, S., Boulai, A., Calderaro, J., Poussin, K., Franconi, A., Couchy, G., Morcrette, G., *et al.* (2014). Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell* 25, 428-441.