HAL
open science

[Lysophosphatidic acid: a ”bioactive” phospholipid]

Jean-Sébastien Saulnier-Blache

To cite this version:

Jean-Sébastien Saulnier-Blache. [Lysophosphatidic acid: a ”bioactive” phospholipid]. Médecine/Sciences, 2004, 20 (8-9), pp.799-803. inserm-00110125

HAL Id: inserm-00110125

https://inserm.hal.science/inserm-00110125v1

Submitted on 27 Oct 2006

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.

L’acide lysophosphatidique : un médiateur autocrine/paracrine

Résumé

L’acide lysophosphatidique (LPA) est un lysophospholipide connu depuis plusieurs décennies comme un intermédiaire métabolique de la synthèse des lipides neutres et des phospholipides membranaires. Plus récemment, il a été montré que le LPA se comportait comme un médiateur biologique puissant capable de réguler diverses réponses cellulaires (motilité, croissance, survie, …) consécutives à l’activation de récepteurs spécifiques de surface couplés aux protéines G. L’objectif de cette revue est de faire un bilan des connaissances sur les effets cellulaires, les voies de transduction (récepteurs, effecteurs), le métabolisme (synthèse et dégradation) du LPA « bioactif ». Nous examinerons également les possibles conséquences physio-pathologiques des altérations de l’activité biologique et du métabolisme du LPA.

1/ Introduction

L'acide lysophosphatidique (LPA) (acyl-sn-glycerol-3-phosphate) est un phospholipide polaire composé d'un squelette glycérol possédant un groupement hydroxyle en position sn-2 (ou sn-1), un groupement phosphate libre en position sn-3, et un acide gras en position sn-1 ou (sn-2) (Figure 1A). Les acides gras composant le LPA chez les mammifères sont majoritairement à longues chaînes saturées ou insaturées (C18 :0, C16 :0, C18 :1, C20 :4) [Tokumura, 1981 #4723].

Durant plusieurs décennies, le LPA ne fut considéré que comme un intermédiaire métabolique de la synthèse des phospholipides membranaires et des lipides neutres, sans autre fonction particulière. En 1963 Vogt démontra que le LPA était impliqué dans l'effet vasoconstricteur induit par des extraits d'intestin de grenouille sur des cellules musculaires lisses de lapin [Vogt, 1963 #4459]. Plusieurs années plus tard, il fut montré que l'injection intraveineuse de LPA conduisait à des effets rapides sur la tension artérielle [Schumacher, 1979 #4721 ; Tokumura, 1978 #4720]. À la même période, le LPA fut reporté comme étant produit dans le sang lors de l'agrégation plaquettaire [Mauco, 1978 #3474]. En parallèle, le LPA est apparu lui-même comme un puissant facteur pro-agrégant [Schumacher, 1979 #4721] [Gerrard JM, 1979 #4462], mettant ainsi en évidence le rôle autocrine/paracrine du LPA dans l'agrégation plaquettaire. Il fut rapidement montré que les effets biologiques engendrés par le LPA exogène ne résultaient pas d'une perturbation non spécifique de la structure de la membrane cellulaire causée par une possible action détergente (propriété classique de certains lysophospholipides), mais plutôt de la mise en jeu d'un récepteur à la surface de la cellule [Simon, 1984 #4724 ; Watson, 1985 #3507 ; Jalink, 1990 #3477]. Cette hypothèse fut confortée par les travaux du groupe de Moolenaar montrant que le LPA était capable d'augmenter la production d'inositol-3-phosphate et la mobilisation du calcium intracellulaire [Jalink, 1990 #3477], deux événements classiquement associés à l'activation de certains récepteurs couplés aux protéines G. Le même groupe montra également que le LPA se comportait comme un facteur de croissance capable d'activer la synthèse d'ADN dans des fibroblastes [Van Corven, 1989 #3490] [van der Bend, 1992 #4682]. Cet effet étant bloqué par la toxine pertussique suggéra que les réponses biologiques engendrées par le LPA résultaient de son interaction avec un récepteur couplé à une protéine G. Ce n'est qu'en 1996 pour que le premier récepteur au LPA fut cloné [Hecht, 1996 #4636].

2/ Les récepteurs au LPA

Le premier récepteur au LPA fut identifié et cloné par le groupe de Jerold Chun qui, en recherchant les récepteurs couplés aux protéines G impliqués dans le développement du cortex cérébral dans l'embryon de souris, a découvert un récepteur orphelin dont l'expression était restreinte à la zone ventriculaire (vzg-1) [Hecht, 1996 #4636]. C'est en observant que ce récepteur pouvait être activé par un facteur non-peptidique contenu dans le sérum de veau fétal que l'hypothèse du LPA comme ligand de ce récepteur fut avancée et confirmée [Hecht, 1996 #4636 ; Fukushima, 1998 #4402]. Le récepteur vzg-1 correspondait à l'homologue murin d'un autre gène orphelin identifié chez le mouton [Masana, 1995 #4746] et baptisé Edg-2 en raison de son homologie avec un troisième récepteur orphelin humain, Edg-1 (Endothelial differentiation gene) [Hla, 1990 #4361] qui s'est plus tard révélé être un récepteur à un autre phospholipide bio-actif, la sphingosine-1-phosphate [Lee, 1998

#4415]. Par la suite les homologues humains et bovins du récepteur vzg-1/EDG-2 ont également été clonés [An, 1997 #4733] [Macrae, 1996 #4428].

L'identification du premier récepteur au LPA a ouvert la porte à l'identification de toute une série de récepteurs appartenant à la famille EDG. Les 8 récepteurs de cette famille se distinguent par leur sélectivité respective pour le LPA et la sphingosine-1-phosphate, ce qui a entraîné une modification de leur nomenclature [Chun, 2002 #4708] (voir Tableau ?).

A l'heure actuelle, il existe trois sous-types de récepteurs au LPA : le récepteur LPA1/Edg-2/vzg-1, le récepteur LPA2/Edg4 [An, 1998 #4360], et le récepteur LPA3/EDG7 [Bandoh, 1999 #4405]. Les compositions en acides aminés des récepteurs LPA2 et LPA3 sont homologues à 46% et 54% avec celle du récepteur LPA1.

Chez l'Homme, le récepteur LPA1 présente une large distribution tissulaire avec une plus forte expression dans le cerveau et le cœur [An, 1998 #4360]. Le récepteur LPA2 possède une distribution tissulaire plus restreinte, plus particulièrement dans les testicules et les leucocytes [An, 1998 #4360]. Le récepteur LPA3 possède également une distribution tissulaire restreinte au pancréas, la prostate et les testicules [Bandoh, 1999 #4405]. Lorsqu'un type cellulaire exprime les trois sous-types de récepteur, leur contribution relative dans la sensibilité au LPA n'est pas bien connue.

La structure du LPA varie selon sa composition en acide gras et les espèces de LPA biologiquement les plus actives sont celles qui contiennent un acide gras à longue chaine (C16 à C18) saturé ou mono-insaturés [Tokumura, 1981 #4723 ; Jalink, 1995 #3329]. Alors que les récepteurs LPA1 et LPA2 sont sensibles à la fois aux LPA saturés et insaturés, le récepteur LPA3 n'est sensible qu'aux LPA insaturés [Bandoh, 1999 #4405 ; Im, 2000 #4732].

Sur la base d'études de transfection dans un même type cellulaire [Ishii, 2000 #4758 ; Contos, 2002 #4748], la stimulation des trois sous-types de récepteur entraîne une activation de la voie des MAPK via à un couplage avec la protéines Gi, ainsi qu'une activation de la phospholipase C via un couplage avec la protéine Gq. La stimulation des récepteurs LPA1 et LPA2, mais pas LPA3, entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase via un couplage à la protéine Gi, ainsi qu'une activation de la contraction actino-myosine et de la transcription de gènes possédant un SRE (serum responsive element) via un couplage à la petite protéine G Rho. La stimulation spécifique du récepteur LPA3 conduit à une activation de l'adénylate cyclase. Le couplage différentiel des différents récepteurs au LPA aux effecteurs intracellulaires peu varier d'un type cellulaire à un autre.

L'invalidation des gènes codant pour les récepteurs LPA1 et LPA2 a été réalisée par recombinaison homologue chez la souris [Contos, 2000 #4700 ; Contos, 2002 #4748]. Alors que les souris invalidées pour le récepteur LPA2 ne présentent pas de phénotype particulier, les souris invalidées pour le récepteur LPA1 présentent une mortalité néonatale importante (50%) liée à une perturbation du comportement de succion du lait de la mère, apparemment lié à une altération de l'olfaction. De plus les souris présentent un dimorphisme cranio-facial et à une augmentation de la fréquence d'apparition d'hématomes frontal. A l'âge adulte les souris survivantes sont de plus petite taille mais se reproduisent normalement. Sur la base de ces observations l'impact majeur du récepteur LPA1 semble se situer dans les phases précoces du développement néonatal. La double invalidation des récepteurs LPA1 et LPA2 ne génère pas de phénotype essentiellement différent de l'invalidation du seul récepteur LPA1 [Contos, 2002 #4748]. Cependant, l'analyse de la sensibilité au LPA

de fibroblastes issus d'embryons de ces souris, montre que la double invalidation LPA1/LPA2 est nécessaire pour entraîner une perte complète de l'effet du LPA sur certaines réponses cellulaires (production d'inositol phosphate, mobilisation du calcium, activation de la synthèse d'ADN). Ainsi, bien que le récepteur LPA2 ne soit pas essentiel au développement de la souris, il semble agir de façon redondante avec le récepteur LPA1 pour transmettre le signal LPA.

Alors que l'implication de récepteurs de surface dans l'activité biologique du LPA est maintenant bien établie, l'existence de protéines intracellulaires de liaison au LPA exogène impliquées dans certaines réponses cellulaires induites par le LPA, a également été évoqué. En effet, le LPA se lie avec certaines protéines du cytoskelette (gelsoline, fragmine), favorisant ainsi la polymérisation de l'actine [Meerschaert, 1998 #4389]. Très récemment le LPA a également décrit pour sa capacité à se lier au facteur de transcription PPARγ (Peroxysome Proliferator Activated Receptor) générant ainsi l'activation de la transcription de gènes sensibles à ce facteur [McIntyre, 2002 #4751]. Alors que l'implication de ces cibles intracellulaires dans l'activité biologique du LPA généré à l'intérieur de la cellule semble cohérente, leur implication dans l'activité biologique du LPA exogène demande a être confirmée. En effet, le LPA est un phospholipide très polaire qui diffuse très difficillement au travers des membranes biologiques. Il faut donc envisager l'existence d'un transporteur permettant la captation et le transport du LPA exogène à l'intérieur de la cellule. Certains transporteurs comme la protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) décrite pour son implication dans l'internalisation de la sphingosine-1-phosphate [Boujaoude, 2001 #4798], ou la protéine CD36 impliquée dans le transport de certains phospholipides comme hexadecyl azelaoyl phosphatidylcholine [Davies, 2001 #4799], pourraient être des candidats intéressants. Leur implication dans le transport actif du LPA n'a cependant pas été démontrée.

Tableau récapitulatif des différents récepteurs du LPA (arbre phylogénique)

6/ Les effets cellulaires engendrés par le LPA

En général les effets cellulaires engensrés par le LPA sont spécifiques et remplissent les critères d'une médiation par des récepteurs : concentration efficace de l'ordre de micromolaire, dose-dépendance, sensibilité à la toxine pertussique. Il faut cependant être prudent sur l'interprétation des résultats obtenus avec de fortes concentrations de LPA (>10 µM). A ces concentrations le LPA tend à former des précipités avec le calcium qui peuvent engendrer des effets cellulaires non-spécifiques. Les voies de transductions intracellulaires couplées à l'activation des récepteurs au LPA sont résumées dans la figure ?.

Action sur la motilité, adhésion, invasion

Le LPA exerce de puissants effets sur l'adhésion et la motilité cellulaire. Le LPA augmente l'adhésion cellulaire en favorisant l'interaction des protéines de la matrice extracellulaire avec les intégrines [Smyth, 1992 #4807] [Checovich, 1993 #3306]. Il engendre également des changements rapides de la forme des cellules (contraction des cellules musculaires lisses, étalement des fibroblastes, rétraction des neurones) résultants de profonds remaniements du cytosquelette (formations de fibres de stress, réorientation des microtubules, formation de pseudopodes) [Tokumura, 1982

#4806] [Ridley, 1992 #3491] [Jalink, 1994 #4319]. Le LPA exerce également de puissants effets sur la migration cellulaire (cellules endothéliales, fibroblastes, cellules musculaires lisses, cellules épithéliales, cellules cancéreuses), suggérant un rôle important dans la réparation tissulaire et l'invasion tumorale [Imamura, 1993 #3575] [Matsumoto, 2001 #4781]. L'analyse des voies de transductions intracellulaires liées à ces effets cellulaires montre qu'ils résultent préférentiellement de l'activation des petites GTPases de la famille Rho (RhoA, Rac, Cdc42) (figure ?) [Etienne-Manneville, 2002 #4819].

Action sur la prolifération

Dans un très grand nombre de types cellulaires normaux, transformés ou cancéreux, le LPA augmente la prolifération cellulaire ou potentialise l'effet mitogénique d'autres facteurs de croissance comme l'insuline ou l'EGF [Van Corven, 1989 #3490] [Valet, 1998 #4531] [Dunlop, 1996 #4113] [Inoue, 1997 #4820] [Knoepp, 1996 #4114]. La puissance de l'effet mitogénique du LPA dépend de sa composition en acides gras [Van Corven, 1992 #3484] et résulte de l'activation du cycle cellulaire via une l'activation directe, pour par l'intermédiaire de la transactivation du récepteur EGF, de la voie ras/MAPK [Luttrell, 2002 #4821]. L'effet mitogénique du LPA peut également résulter d'une augmentation de la production autocrine d'autres facteurs de croissance comme le TGF [Piazza, 1995 #4822], l'HB-EGF [Prenzel, 1999 #4823], .

Dans certaines cellules, l'effet proliératif du LPA peut être associé à une perte d'inhibition de contact [Afink, 1994 #3493] et à une inhibition de la formation des jonctions serrées [Postma, 1998 #4427], des évènements favorables à la transformation cellulaire.

Action sur la survie

Aux doses physiologiques, le LPA contrecarre l'effet apoptotique engendré par la déprivation en facteurs de croissance ou des agents utilisés en chimiothérapie comme le cis-platine ou le paclitaxel dans les cellules cancéreuses [Frankel, 1996 #4825] [Baudhuin, 2002 #4831]cellules de reins [Levine, 1997 #4826] macrophages [Koh, 1998 #4827] cellules nerveuse [Weiner, 1998 #4828] fibroblastes [Fang, 2000 #4829] cellules hépatiques [Sautin, 2001 #4830] cellules intestinales [Deng, 2002 #4773] . L'effet antiapoptotique du LPA est lié a sa capacité à activer la PI3K/Akt/…… (ref).

Action sur les flux ioniques

Action sur les sécrétions

-
- Liste importante de cellules exprimant les récepteurs au LPA et répondant au LPA
- Prolifération : GI, ras-MAPK
- motilité : rho/ROK/actin
- survie cellulaire : PI3K
- flux ioniques :
- sécretion :

- Importance de la nature de l'acide gras du LPA

- Conclusion : effet pléiotrope du LPA, peu de spécificité dans les effets biologiques engendrés ➔ cela suggère que la spécificité du LPA va dépendre de la composition en acides gras, de l'origine cellulaire du LPA et des quantités produites ➔ d'où l'intérêt de bien comprendre ses origines cellulaires et son métabolisme.
- **Figure Schématique des voies de transduction ? ?**

4/ Origines du LPA exogène

Anabolisme et catabolisme du LPA

Plusieurs activités enzymatiques peuvent conduire à la synthèse Le LPA. Il peut être issu de la déacylation de l'acide phosphatidique (PA) par une activité phospholipase A (PLA2 ou PLA1), ou de l'hydrolyse d'autres lysophospholipides par une activité lysophospholipase D, ou d'une phosphorylation de monoacylglycérol-phosphate par une activité kinase, ou d'une acylation de glycérol-3-phosphate par une activité acylase (figure ?).

La diffusion passive du LPA au travers des membranes biologiques étant peu probable, en raison de sa nature polaire, la présence de LPA dans un milieu biologique extracellulaire ne peut s'expliquer que de deux façons : soit le LPA est synthétisé à l'intérieur des cellules puis transporté activement vers l'extérieur; soit il est synthétisé directement à l'extérieur de la cellule (à sa surface ou directement dans le milieu extracellulaire). Dans le premier scénario, il faut envisager l'existence d'un transporteur permettant la sortie du LPA de la cellule. Il existe des protéines de liaison du LPA (albumine, protéines de liaison des acides gras, gelsoline), mais aucun transporteur de LPA n'a été mis en évidence. Dans le deuxième scénario, il faut envisager l'existence d'enzymes permettant la synthèse du LPA à l'extérieur de la cellule. Il peut s'agir d'enzymes sécrétées ou d'enzymes membranaires possédant un site catalytique orienté vers l'extérieur de la cellule. Deux types d'enzymes remplissent ces conditions : les PLA2 sécrétées (sPLA2) et la lysophospholipase D sécrétée (s-lysoPLD).

<u>Les PLA2 sécrétées</u>

La famille des sPLA2 est constituée de 5 types chez les mammifères : IB, IIA, IIC, V, et X. Ce sont de petites phospholipases (autour de 15kD) qui catalysent l'hydrolyse des liaisons sn-2 des glycerophospholipides pour produire des acides gras et des lysophospholipides [Capper, 2001 #4800]. En utilisant l'acide phosphatidique (PA) comme substrat, l'activité PLA2 conduit à la synthèse de LPA (voir figure ?). Ainsi, l'implication d'une sPLA2 dans la production extracellulaire de LPA nécessite la présence de PA sur le feuillet externe de la membrane plasmique ou dans le milieu extracellulaire. Dans des conditions normales, le PA se trouve majoritairement sur le feuillet interne de la membrane plasmique [Zachowski, 1993 #4460]. Par contre dans certaines conditions inflammatoires, les membranes de certaines (plaquettes, érythrocytes) peuvent subir de profonds remaniements (flip-flop, production de micro vésicules), rendant le PA accessible à la sPLA2. Il a par exemple été montré que le sPLA2 de type II, qui est produit en grande quantité dans des conditions inflammatoires, et qui possède une grande spécificité pour le PA [Snitko, 1997 #4278], était capable de générer du LPA lorsqu'elle était mise in vitro en présence de microvésicules issues de plaquettes ou d'érythrocytes [Fourcade,

1995 #3459 ; Kinkaid, 1998 #4801]. La sPLA2 de type II ne semble pas responsable car des plaquettes issues de souris naturellement invalidées pour le gène codant pour cette enzyme continuent à produire du LPA [le Balle, 1999 #4436].

La lysophospholipase D sécrétée

L'activité lysoPLD hydrolyse la liaison phospho-monoester reliant le phoshate aux groupements choline (C), sérine (S), éthanolamine (E), ou inositol (I) des lysophosphatidyl-C (LPC), LPE, LPS, ou LPI (figure ?). Le LPC est le lysophospholipide majoritaire et est retrouvé en abondance dans divers liquides biologiques contenant aussi du LPA (sérum, ascites, liquide folliculaire, milieux extracellulaires) [Tokumura, 1986 #4440 ; Tokumura, 1999 #4441 ; Gesta, 2002 #4691] où il est lié à l'albumine ou à des lipoprotéines [Tokumura, 1999 #4802 ; Thumser, 1994 #4450]. Le LPC peut provenir de l'hydrolyse des PC sous l'action de PLA2, ou de la LCAT (Lecithin cholesterol acyltransferase) [Sekas, 1985 #4803]. Une activité lysoPLD soluble a été mise en évidence au niveau plasmatique chez le rat et chez l'Homme [Tokumura, 1986 #4440 ; Tokumura, 1999 #4441] et se caractérise par une dépendance envers les métaux lourds comme le colbalt [Tokumura, 1998 #4544]. Une activité identique a également été retrouvée dans des milieux de culture d'adipocytes [Gesta, 2002 #4691] suggérant une implication possible du tissu adipeux dans l'activité s-lysoPLD circulante. L'enzyme responsable de cette activité a été très récemment purifiée et identifiée [Umezu-Goto, 2002 #4710 ; Tokumura, 2002 #4712] comme étant une protéine connue depuis 1992 [Stracke, 1992 #4714] : l'ecto-nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase de type II, également appelée autotaxine (ATX). L'ATX est une protéine de 125 kDa ancrée dans la membrane par son extrémité N-terminale, et libérée dans le milieu extracellulaire par clivage protéolytique. Dans sa partie extracellulaire, l'ATX possède un large domaine catalytique, initialement impliquée dans l'hydrolyse de liaisons phosphodiesters et pyrophosphates de substrats comme l'ATP ou d'ADP [Bollen, 2000 #4740]. Les lysopholipides apparaissent donc de nouveaux substrats de l'ATX. Les ARN messagers de l'ATX sont retrouvés dans plusieurs tissus dont le tissu adipeux où il est particulièrement abondant (Ferry et al. manuscrit soumis). Ceci renforce l'hypothèse d'une contribution du tissu adipeux dans l'activité s-lysoPLD plasmatique.

Les Lipid Phosphate Phosphohydrolases

Parallèlement à sa synthèse, le LPA subit des processus de dégradation. La très grande majorité (plus de 90%) de la dégradation du LPA extracellulaire correspond à une déphosphorylation [van der Bend, 1992 #4451 ; Simon, 2002 #4695] sous l'action de Lipid Phosphate Phosphohydrolases (LPP) qui sont des phosphatases ectopiques présentes sur la face externe de la membrane plasmique [Brindley, 2002 #4804]. Il existe trois sous-types de LPP (-1, -2, et -3) dont les expressions varient selon le type cellulaire et leur état de différenciation [Brindley, 2002 #4804]. L'activité des LPP joue un rôle important dans la biodisponibilité du LPA exogène puisque toutes modifications de leur expression ou de leur activité se traduit par une variation de l'activité biologique et de la libération du LPA [Jasinska, 1999 #4448 ; Simon, 2002 #4695].

Origines du LPA sanguin

Le plasma pauvre en plaquettes contient de faibles concentrations de LPA (inférieures à 100 nM). Le sérum obtenu après agrégation plaquettaire, contient de

fortes concentrations en LPA (de 2 à 20 µM). La déplétion en plaquettes dans le sang de rat à l'aide d'un anti-corps spécifique entraîne une réduction de 50 % des taux de LPA dans le sérum [Aoki, 2002 #4709]. In vitro, le traitement de plaquettes isolées par des agents agrégeant comme la thrombine ou la phospholipase C entraîne une libération de LPA, mais également de PA et de LPC [Mauco, 1978 #3474] [Gerrard, 1989 #3468] [Eichholtz, 1993 #3455] [Aoki, 2002 #4709]. Les plaquettes sanguines constituent donc une source importante du LPA sanguin , mais d'autres types cellulaires comme les érythrocytes et les neutrophiles pourraient également participer. Les lipoprotéines constituent une autres source de LPA dans le sang. En effet, du LPA est retrouvé dans le corps lipidique des HDL [Jaspard, 1996 #4461], et peut-être également être produit lors de l'oxydation des LDL [Siess, 1999 #4442].

Le LPA dans les autres liquides biologiques

Le LPA est présent dans d'autres liquides biologiques que le sang. De fortes concentrations en LPA sont retrouvées dans le liquide d'ascite prélevé chez des patientes atteintes de cancer, avec une particulière abondance dans le cas du cancer ovarien [Xu, 1995 #4349 ; Westermann, 1998 #4353]. Le LPA des ascites pourrait provenir, au moins en partie des cellules cancéreuses, puisque certaines lignées cancéreuses d'origine ovarienne produisent du LPA dans leur milieu de culture [Eder, 2000 #4619].

Le LPA est présent en abondance dans le liquide folliculaire prélevé chez des de femmes impliquées dans un programme de fécondation in vitro [Tokumura, 1999 #4441]. Il pourrait avoir pour origine certaines lipoprotéines, car il a été retrouvé dans la fraction pré-béta des HDL présents dans ces liquides folliculaires [Jaspard, 1996 #4461].

Le LPA est présent dans le milieu interstitiel du tissu adipeux sous-cutané humain prélevé par microdialyse [Valet, 1998 #4531]. Dans ce cas, l'origine cellulaire est très probablement l'adipocyte, qui est capable de libérérer du LPA et du LPC dans son milieu de culture in vitro [Gesta, 2002 #4691].

Le LPA a également été retrouvé dans l'humeur oculaire après une blessure de la cornée [Liliom, 1998 #4342], ainsi que dans la salive [Sugiura, 2002 #4805]. Dans ces cas, l'origine du LPA n'est pas démontrée.

5/ Possibles implications physiopathologiques du LPA

Sur le système cardiovasculaire

In vitro, le LPA augmente la contraction des cellules musculaires lisses des vaisseaux [Tokumura, 1981 #4722 ; Hayashi, 2001 #4774]. Cet effet peut être direct ou associé à la production d'agents vasoconstricteurs comme l'endotheline-1 [Chua, 1998 #4779]. Ces effets in vitro sont en accord avec les effets hypertenseurs observés in vivo après l'injection de LPA chez le rat, le cobaye, et le cochon [Tokumura, 1978 #4775 ; Tigyi, 1995 #4345]. Cependant, l'effet hypertenseur du LPA ne semble pas universel car il n'est pas retrouvé chez le chat ou le lapin, où il serait plutôt hypotenseur [Tokumura, 1978 #4775].

Le LPA agit également sur les cellules endothéliales. In vitro le LPA augmente la prolifération, la contraction et la migration des cellules endothéliales [Panetti, 1997

#4777 ; Lee, 2000 #4776]. Il favorise également la formation des jonctions serrés entre les cellules endothélilales [Schulze, 1997 #853]. Ainsi, le LPA produit lors de l'agrégation plaquettaire pourrait participer à la ré-endothélialisation des vaisseaux lésés, mais également au maintien de l'intégrité et de la perméabilité des vaisseaux intacts. Il est intéressant de noter qu'un des phénotypes observés chez les souris invalidées pour le récepteur LPA1, est une augmentation de la fréquence d'apparition d'hématomes frontaux au stade périnatal [Contos, 2000 #4700].

Parallèlement à ces effets bénéfiques, le LPA pourrait également jouer un rôle dans le processus d'athérosclérose. Le LPA est retrouvé en abondance dans le corps lipidique des lésions athérosclérotiques et pourrait être lié à la captation des LDL oxydés [Siess, 1999 #4442]. L'exposition au LPA de cellules endothéliales en culture, augmente l'expression de protéines d'adhésion des monocytes (E-selectine, V-CAM) [Rizza, 1999 #4412 ; Palmetshofer, 1999 #4778]. Ainsi, en favorisant l'accumulation de monocytes sur le lieu de la lésion vasculaire, le LPA provenant des plaquettes ou des LDL oxydés, pourrait participer aux phénomènes inflammatoires associés à l'athérosclérose. Le LPA est également capable de stimuler la prolifération, la dédifférenciation et la migration des cellules musculaires lisses [Tokumura, 1994 #3494 ; Hayashi, 2001 #4774], suggérant ainsi sa participation possible à l'infiltration de ces cellules dans l'intima des vaisseaux, processus caractéristique de la progression de l'atherosclérose. Enfin, le LPA augmente la production de certaines metallo-protéinases par les lymphocytes [Zheng, 2001 #4780], ce qui pourrait être impliqué dans la dégradation de la matrice de collagène au niveau de la plaque d'athérosclérose contribuant ainsi au phénomène de rupture de plaque. Parallèlement aux effets vasculaires, le LPA pourrait également avoir un impact au niveau cardiaque en favorisant l'hypertrophie des cardiomyocytes [Xu, 2000 #4783] ou en prévenant certaines altérations de leur viabilité lors d'une hypoxie [Karliner, 2001 #4784].

Dans la réparation tissulaire

Grâce à sa capacité à activer la prolifération et la migration cellulaire, le LPA pourrait jouer un rôle important dans la réparation tissulaire. En raison de son action sur la migration des cellules endothéliales et la prolifération des cellules musculaires lisses, le LPA produit lors de l'agrégation plaquettaire pourrait participer à la cicatrisation des vaisseaux (chapitre précédent). Le LPA pourrait également participer à la cicatrisation d'autres tissus comme la corné [Liliom, 1998 #4342], le poumon [Toews, 2002 #4789], l'épithélium gastrique [Sturm, 1999 #4788], ou la peau. Il a par exemple été observé que l'application topique LPA sur une blessure cutanée chez la souris ou le rat, accélérait de façon significative la re-fermeture de la plaie et augmentait l'épaisseur de la couche épithéliale néo-formée [Demoyer, 2000 #4787 ; Balazs, 2001 #4786].

Dans le cancer

Le premier soupçon d'une implication possible du LPA dans le cancer remonte à 1991 quand le LPA fut détecté dans des biopsies de tumeur de colon alors qu'il était absent dans des biopsies de colon sains [Merchant, 1991 #4727]. Quelques années plus tard, le même groupe a observé qu'il existait une corrélation entre la quantité de LPA présents dans des biopsies de cancers de l'œsophage et leur degré de malignité [Merchant, 1999 #4770]. Le LPA a également été retrouvé dans des ascites prélevés chez des patients atteints de cancer [Xu, 1995 #4349 ; Westermann,

1998 #4353], avec une particulière abondance dans les cancers ovariens. L'analyse de la composition du LPA présent dans les ascites de cancer ovarien montre qu'il est principalement constitué d'acides gras insaturés, contrairement à ce qui est observé dans le sérum, suggérant une origine métabolique différente. Bien que cela ait été récemment contredit [Baker, 2002 #4769] les taux plasmatiques de LPA semblent également être augmentés chez des patientes atteintes de cancer ovarien, mais pas chez des patients atteints d'autres types de cancers [Xu, 1998 #4344]. Des taux sériques de LPA ont cependant été retrouvés chez des patients atteins de myélome multiple [Sasagawa, 1999 #4768]. En culture, plusieurs lignées de cellules cancéreuses d'origine ovarienne produisent du LPA dans leur milieu de culture [Eder, 2000 #4619], suggérant que l'origine du LPA présent dans les ascites pourrait être les cellules cancéreuses elle même.

Quel pourrait être le rôle du LPA dans le cancer ? En culture, la plupart des cellules cancéreuses (ovariennes, thyroïdiennes, mammaires, prostate) augmentent leur prolifération lorsqu'elles sont traitées par du LPA [Xu, 1995 #3569 ; Guo, 2000 #4767 ; Schulte, 2001 #4766]. Le LPA pourrait donc entretenir ou amplifier la croissance des cellules cancéreuses. Le LPA induit également une augmentation de la production de facteurs proangiogéniques comme le VEGF [Hu, 2001 #4771] ou la glycodéline [Ramachandran, 2002 #4772], ce qui pourrait favoriser le processus d'angiogénèse nécessaire au l'expansion des tumeurs. Le LPA stimule également la production de certaines metalloprotéases [Fishman, 2001 #4782], ainsi que la migration cellulaire [Matsumoto, 2001 #4781], des évènements favorables au processus de métastase. Il est également intéressant de noter que l'expression de l'autotaxine, une des enzymes impliquée dans la synthèse du LPA, a été décrite comme étant fortement augmentée dans certaines métastases, en particulier mammaire [Yang, 2002 #4793] [Euer, 2002 #4757] et rénal [Stassar, 2001 #4795]. Enfin, le LPA est un agent puissamment anti-apoptotique, comme cela a pu être démontré sur des cellules cancéreuses mais également sur des cellules normales exposées à des traitements chimiques (cisplatine) ou des irradiations [Frankel, 1996 #4350] [Deng, 2002 #4773]. Cet effet antiapoptotique a également été démontré in vivo. En effet, l'ingestion orale de LPA réduit de façon significative le nombre de corps apoptotiques dans la crypte digestive de souris irradiées [Deng, 2002 #4773].

Dans la reproduction

Des concentrations élevées de LPA (autour de 20 µM) ont été retrouvées dans le liquide folliculaire de femmes impliquées dans un programme de fécondation in vitro [Jaspard, 1996 #4461 ; Tokumura, 1999 #4441]. De plus, les taux plasmatiques de LPA augmentent au cours de la gestation [Tokumura, 2002 #4711]. Ainsi, une implication possible du LPA dans la maturation de l'oocyte a été proposée. Cette hypothèse est en accord avec des études faites chez l'animal montrant que le LPA accélère la maturation nucléaire de l'oocyte en agissant probablement sur les cellules du cumulus-oophorus [Hinokio, 2002 #4790]. Le LPA accélère également le transport de l'oocyte dans l'oviducte isolé de souris [Kunikata, 1999 #4791]. Enfin, le LPA n'a pas d'influence sur l'accrochage des cellules embryonaires sur les cellules déciduales, mais augmente leur croissance et leur différenciation [Shiokawa, 2000 #4792].

Dans l'obésité

Notre groupe a montré que LPA est libéré par les adipocytes in vitro et est présent in vivo dans le milieu extracellulaire du tissu sous-cutané adipeux humain prélevé par microdialyse [Valet, 1998 #4531]. En parallèle, le LPA augmente la prolifération des préadipocytes en culture via l'activation du récepteur edg2/LPA1 [Pagès, 2001 #4545]. Le LPA a également été décrit comme se comportant comme un ligand du facteur de transcription PPARγ (Peroxysome Proliferator Activated Receptor) [McIntyre, 2002 #4751] connu pour jouer un rôle clé dans la différenciation adipocytaire [Rosen, 2000 #4797]. Enfin des travaux très récents de notre groupe montrent que l'expression de l'enzyme responsable de la synthèse de LPA par l'adipocyte, l'autotaxine (voir chapitre précédent), était fortement augmentée dans les adipocytes de souris db/db génétiquement obèse et diabétique. Ainsi, grâce à son action sur la prolifération et la différenciation des préadipocytes, le LPA pourrait influencer le recrutement de nouveaux adipocytes au sein du tissu adipeux au cours de la mise en place de l'obésité.

Conclusions et Perspectives

La plupart des hypothèses concernant l'implication physiopathologique possible du LPA sont basées d'une part sur des modifications des taux tissulaires ou plasmatiques du LPA observées dans certaines situations physiologiques ou pathologiques, et d'autre part sur les effets biologiques engendrés par le LPA sur des cellules des tissus …….

Bibliographie

Les premiers papiers importants :

- Effet vasoconstricteur : [Vogt, 1963 #4459]
- Effet sur la tension artérielle : [Schumacher, 1979 #4721 ; Tokumura, 1978 #4720]
- Effet non détergent du LPA : [Mauco, 1978 #3474]
- Effet extracellulaire du LPA : [Gerrard JM, 1979 #4462] [Simon, 1984 #4724 ; Watson, 1985 #3507]
- Implication d'une activité lysoPLD dans la synthèse de LPA dans le plasma : [Tokumura, 1986 #4440]
- Effet sur la mobilisation du calcium : [Jalink, 1990 #3477]
- Effet proliferatif du LPA : [Van Corven, 1989 #3490]
- Effet du LPA sur IP3, calcium : [Jalink, 1990 #3477]
- Première évidence pour une association entre cancer et LPA : [Merchant, 1991 #4727]
- Première évidence d'une implication du LPA dans l'activité biologique des lipoprotéines : [Porn, 1991 #4458]
- Première évidence que le LPA exogène est principalement déphosphorylé : [van der Bend, 1992 #4451]
- Identification de la protéine réceptrice par phoaffinité : [van der Bend, 1992 #4682]
- Première démonstration de l'activation de rho/FAK/actin par LPA : [Ridley, 1992 #3491]
- Activation de Gi/p21ras : [Van Corven, 1993 #3483]
- Chémoattractant : [Jalink, 1993 #4430]
- Neuronal shape changes : [Jalink, 1993 #3456]
- Effet similaire S1P et LPA : [Durieux, 1993 #4728]
- Libération LPA par la plaquette : [Eichholtz, 1993 #3455]
- Activation de p21Rac : [Ahmed, 1993 #4729]
- Activation de l'invasion tumorale par le LPA : [Imamura, 1993 #3575]
- Binding LPA : [Thomson, 1994 #4678]
- Ecto-LPA phosphatase : [Xie, 1994 #4730]
- LPA sur préimplantation des embryons : [Kobayashi, 1994 #4731]
- Effet LPA sur epithélium normal et transformé : [Imagawa, 1995 #3580]
- Implication d'une sPLA2 dans la synthèse de LPA : [Fourcade, 1995 #3459]
- Présence de LPA dans les ascites de cancer ovarien : [Xu, 1995 #4349]
- Clonage de PSP64 : [Guo, 1996 #4259]
- EDG-2 : [An, 1997 #4733]
- Production LPA par adipocytes : [Valet, 1998 #4531]
- Clonage EDG4 : [An, 1998 #4360]
- Structure du gène EDG2 : [Contos, 1998 #4401]
- LPA comme biomarqueur du cancer ovarien : [Xu, 1998 #4344]
- Role du LPA dans l'action des LPLox : [Siess, 1999 #4442]
- Structure du gène EDG4 : [Contos, 2000 #4533]

- Contôle de l'activité biologique du LPA par LPP : Xu, Brindley 2000 ? ? ?
- KO de LPA1-R : Contos 2000 ? ? ? ?
- Structure du gène du LPA3 : Contos JJ, Chun 2001
- Premier antagoniste vrai des récepteurs au LPA : Heise CE, Santos WL, Schreihofer, 2001
- Sécrétion d'activité lysoPLD par les adipocytes : Gesta et al. 2002
- Nomenclature des récepteurs au LPA : Chun J, Goetzl EJ, Hla T, Igarashi Y, 2002
- Une nouvelle PLA1 impliquée dans la synthèse de LPA : Sonoda H, Aoki J, Hiramatsu T, Ishida M, 2002
- Remise en question de l'augmentation des taux de LPA dans les plasma de cancer ovariens : Baker DL, Morrison P, Miller B, Riely CA, Tolley B, 2002
- Identification de l'ATX responsable de l'activité lysoPLD : Umezu-Goto M, Kishi Y, Taira, 2002 et Tokumura A, Majima E, Kariya Y, 2002.
- Double KO EDG2/EDG4 : Contos JJ, Ishii I, Fukushima N, 2002

Dernier examen de la biblio le 08/11/02

Papiers LPA et cancer :

1991 Merchant :En utilisant la résonance spectroscopîque P31 il a été observé que des biopsies de colon issues de patients atteinds de tumeur maligne possédaient certains phospholipides minoriatire dont le LPA et qui n ‘étaient pas présents dans les biopsies issues de tumeurs bénignes.

- 1995 Xu : le LPA est identifié comme étant l'OCAF (ovarian cancer activating factor), facteur présent dans les ascites de cancer ovarien et capable de stimuler la prolifération cellulaire. Dans les ascites le LPA est principalement constitué d'acides gras à chaines insaturées.
- 1995 Imagawa : l'effet mitogénique du LPA dans des cellules épithéliales mammaires est atténué dans des cellules tumorales hormono-dépendantes. Le LPA devient anti-mitogène dans les celllules tumorales hormono-indépendantes.
- 1995 Xu : le LPA active la mobilisation du calcium intracellulaire et la prolifération de lignées cellulaires cancéreuses issues de cancer ovarien et de cancer du sein.
- 1998 Westerman : en utilisant un bioessai pour doser le LPA, les auterus se sont aperçu que les concentrations de LPA dans les ascites de cancer ovarien, étaient significativement plus élevées que dans celles issues d'autres types de cancer
- 1998 Xu : en utilisant la spectroscopie de masse, les concentraions de LPA au niveau plasmatique ont été retrouvées plus élevées chez des patientes atteintes de cancer ovarien comparativement à d'autres cancers même gynécologiques
- 1999 Merchant : corrélation entre le niveau de malignité des cancers de l'œsophage et la présence de certains phospholipides, dont le LPA, mesuré par P31 MNR dans des biopsies issus de ces cancers
- 1999 Sasagawa : augmentation des taux sérique de LPA et de LPC chez des patients atteints de myélome multiple comparativement à des patients sains.
- 2000 Ayaki : in vitro le LPA active la transmigration de cellules d'hépatomes de rat au travers d'une monocouche de cellules mésothéliales. Pour cela il faut de la fibronectine.
- 2000 Silva : LPA et S1P inhibent (PA active) la migration de cellules invasives de cancer du sein.
- 2000 Guo : LPA active la prolifération de cellule de cancer de la prostate qu'elles soient ou non androgène-dépendantes
- 2000 Eder : les cellules cancéreuses ovariennes produisent du LPA alors que des cellules normales ou issues d'autres types de cancer n'en produisent pas. De plus, la production de LPA est amplifiée par le LPA lui même. Enfin la stimulation de cellules de cancer ovarien par le LPA entraîne une augmentation de la prolifération, une réduction de l'apoptose, une réduction de la sensibilité au cisplatine et une production de métalloprotéases.
- 2000 Chapell : le prétraitement de cellules de cancer du sein (MCF7) par de l'insuline augmente l'effet proliératif du LPA, en augmentant la geranylgeranylation de rhoA.
- 2001 Xu : en utilisant un dosage qui ne permet pas de faire la distinction entre LPI et LPA, il y a bien augmentation dans les plasmas et les

ascites de patientes atteintes de cancer ovarien (première remise en question du papier de 1998 du même auteur)

- 2001 Shulte : le LPA augmente la prolifération de cellules cancéreuses thyroïdiennes. Augmentation de l'expression des récepteurs au LPA dans les cellules les plus malignes.
- 2001 Hu : le LPA augmente la production de VEGF (lui même prolifératif et angiogénique) par les cellules cancéreuses ovariennes en activant le promoteur du gène codant pour VEGF.
- 2001 Shen : la composition en acide gras de la fraction LPA/LPI de plasma de patients atteintes de cancers ovarien de varie pas par rapport à des patients sains, sauf dans les stades tardifs de la maladie avec une augmentation de la proportion d'acides gras insaturés.
- 2002 Tokumura : l'augmentation des taux plasmatiques de LPA dans les cancers ovariens n'est pas expliqué par une variation de l'activité lysoPLD.
- 2002 Ramachandran : Dans plusieurs modèles de cellules cancéreuses, le LPA augmente l'expression de la glycodéline, une glycoprotéine angiogénique et immunosuppréssive qui pourrait jouer un rôle dans le cancer.qui pourrait jouer un rôle dans l'angiogénèse associée au cancer.
- 2002 Baker : alors que le LPA est retrouvé en abondance dans les ascites de cancer ovarien, aucune différence dans les taux plasmatiques de LPA n'est observé entre patientes saines et patientes cancéreuses. Résultat est en totale contradiction avec ceux de Xu. Explication possibles : agrégation plaquétaire, pas de distinction entre LPI et LPA.
- 2002 Deng : In vitro le LPA inhibition l'apoptose de cellules épithéliales digestives induite par différents procédés (déprivation en sérum, irradiation, …). L'ingestion orale de LPA réduit le nombre de corps apoptotique dans la crypte de souris irradiées.

- Effets sur contraction VSMC [Tokumura, 1982 #4806], cellules mésangiales [Inoue, 1995 #4036]
-
- Effet sur la liaison du fibrinogène/intégrine [Smyth, 1992 #4807]
- Effet sur la liaison de la fibronectine/intégrine [Checovich, 1993 #3306] [Zhang, 1994 #3318] implication de rho [Zhang, 1997 #814]
-
- Effet sur la formation des fibres de stress [Ridley, 1992 #3491], FAK, filipodia [Beckmann, 1995 #4808], réorientation des microtubules [Palazzo, 2001 #4818] implication de rho, myosin light chain kinase [Parizi, 2000 #4811]
- Effet d'arrondissement des neurites, implication de rho [Jalink, 1994 #4319]
- Changement de forme des plaquettes [Retzer, 2000 #4815]
- Implication de G12/G13 dans l'activation de rho [Kranenburg, 1999 #4810]
-
- Effet chimiotactique sur dictiostélium [Jalink, 1993 #4430]
- Effet sur l'invasion cellulaire in vitro [Imamura, 1993 #3575] implication de rho [Imamura, 1996 #4809] [Stam, 1998 #4351], Rho-kinase [Imamura, 2000 #4814], coopérativité avec fibronectine [Ayaki, 2000 #4812]

- Effet sur migration des cellules endothéliales [Panetti, 2000 #4813] cellules musculaires lisses via rho/rho-kinase [Ai, 2001 #4816] cellules épithéliales de la corné [Nakamura, 2001 #4817] implication des MMP [Matsumoto, 2001 #4781]