

Trente ans de fibronectine, rôle dans la transformation maligne et le vieillissement

par Jacqueline Labat-Robert

Laboratoire d'Ophthalmologie, Hôtel-Dieu, Université Paris 5, Paris. Courriel : lrobert5@wanadoo.fr

Reçu le 7 avril 2004

RÉSUMÉ

En 2003 la fibronectine a eu 30 ans. L'intérêt qu'elle a suscité n'a pas diminué. Son étude a permis de comprendre les mécanismes de formation de la matrice extracellulaire, d'élucider les interactions cellules-matrice grâce à la découverte des intégrines, d'expliquer la formation du réseau de fibronectine matricielle. Ceci a permis la mise en évidence de multiples sites cryptiques et a conduit à la compréhension des matricryptines. Parmi ces peptides, doués d'activités

biologiques que ne possède pas la molécule intacte, certains ont une activité bénéfique : quelques exemples seront donnés. D'autres peptides, comme ceux qui sont observés au cours de certaines pathologies liées à l'âge, sont au contraire à l'origine de cercles vicieux qui peuvent aggraver les phénomènes observés. Cette passionnante molécule, comme ses parentes (laminine, entactine et autres), peut encore occuper la scène un certain temps.

SUMMARY Thirty years after fibronectin discovery: role in malignant transformation and in ageing

1973 was the year of a major discovery: two proteins were shown to disappear from cell surface when cells were transformed by tumor viruses. Later on a large number of glycoproteins were recognized as identical and coined as fibronectin. In spite of 30 years of studies, interest in fibronectin remains vivid. Thanks to its study, understanding of extracellular matrix organisation, cell-matrix interactions and signalling through integrins, formation of fibronectin

based fibrillar matrix made great progress. Furthermore importance of matricryptic sites emerged as well as matricryptins. Such peptides show properties that original proteins do not possess. Some of these peptides are used as therapeutic agents. On the contrary others appear to be involved in vicious circles underlying age-dependent decline of tissue function. This fascinating molecule and the parent molecules will certainly remain of interest for some time.

INTRODUCTION

2003 a marqué le trentième anniversaire de la fibronectine (FN). C'est en effet en 1973 que deux laboratoires ont montré simultanément la disparition de protéines de la surface de fibroblastes d'embryon de Poulet, la LETS pour Hynes (1973), la galactoprotéine a pour Gahmberg et Hakomori (1973), lors de la transformation par des virus tumoraux.

Cette observation a été le point de départ de très nombreuses recherches qui se poursuivent encore. La comparaison d'études biochimiques et immunologiques a montré la parenté de diverses protéines d'origine plasmatique et cellulaires, connues pour certaines d'entre elles depuis fort longtemps (Hynes, 1990).

CARACTÉRISTIQUES

La fibronectine (Mosher, 1989 ; Hynes, 1990), comme elle a été baptisée quelques années plus tard pour tenir compte de ses propriétés, a permis de grandes avancées dans l'étude de la matrice extracellulaire (MEC). Elle existe sous deux formes principales, une forme soluble dans le plasma, l'autre, insoluble, fibrillaire dans la matrice extracellulaire. Elle contient trois types de modules plus ou moins homologues, I, II et III (Fig. 1), organisés en domaines fonctionnels reliés par des segments flexibles sensibles à l'attaque par des protéases. Ces domaines fonctionnels lui permettent de se lier à d'autres composants de la MEC, comme les collagènes, des protéoglycannes, ainsi d'ailleurs qu'à la fibrine, aux

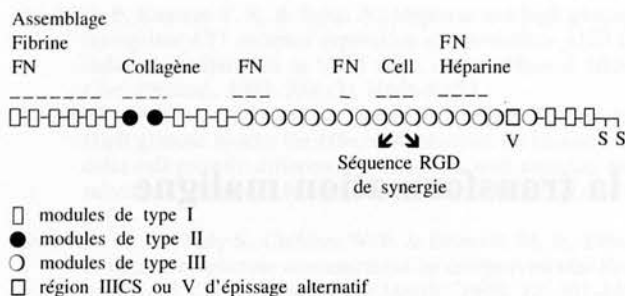


FIG. 1. – Schéma d'un monomère de FN avec ses domaines d'interaction.

récepteurs de la membrane cellulaire et à elle-même. Grâce à un processus complexe d'épissage différentiel, il existe un vingtaine de variants de FN provenant d'un seul gène.

La FN prend une part active à l'assemblage de la MEC, à l'organisation de fibrilles. La formation de ces fibrilles, qui se fait par étapes, est médiée par les cellules et implique FN et intégrines (Schwarzbauer & Sechler, 1999; Wierzbicka-Patynowski & Schwarzbauer, 2003). La FN joue un rôle dans divers processus physiologiques et pathologiques.

L'étude de la fibronectine a ouvert un nouveau champ d'investigation. Un certain nombre de glycoprotéines matricielles : la laminine, la tenascine et bien d'autres, répondant toutes à ce schéma de modules homologues associés en domaines fonctionnels, ont été isolées et caractérisées et sont venues étayer et confirmer les résultats obtenus avec la fibronectine. Ce sont ces études qui ont permis de définir deux rôles essentiels à la FN et aux molécules de cette famille : un rôle dans l'organisation de la matrice, un rôle dans les interactions des cellules avec cette matrice.

Il existe dans la fibronectine, dans la région III10, une séquence d'acides aminés (RGD)(Fig.1) qui constitue le site de reconnaissance de nombreuses surfaces cellulaires et qui, pour être pleinement efficace, doit agir en synergie avec une autre séquence située dans le module III9 (Pierschbacher & Ruoslahti, 1982; Pierschbacher & Ruoslahti, 1984). Elle est commune à toutes les isoformes de FN. Les travaux sur cette séquence ont été à l'origine de découvertes majeures dont celle des intégrines (Hynes, 1992), une famille de récepteurs transmembranaires dont on sait maintenant que ce sont de vrais récepteurs capables d'assurer la transduction de signaux d'une manière bidirectionnelle. Un très grand nombre d'intégrines sont RGD-dépendantes, mais il en existe d'autres qui ne le sont pas. L'épissage différentiel dans la région IIIICS introduit d'autres séquences de reconnaissance pour les surfaces cellulaires qui interagissent avec d'autres intégrines RGD-indépendantes. La séquence RGD existe dans bien d'autres molécules matricielles que la FN. Cette séquence est située sur une boucle qui, lors de changement de conformation de la molécule, peut faire saillie à l'extérieur de cette dernière et devenir accessible à ses partenaires. Elle est cryptique. L'importance des sites cryptiques dans la molécule est

devenue majeure au cours des dernières années. Ainsi, l'interaction des cellules avec la forme matricielle de la fibronectine entraîne des changements dans leur croissance, leur migration et l'organisation de leur cytosquelette (Morla *et al.*, 1994; Magnusson & Mosher, 1998; Hocking *et al.*, 2000). Il y a exposition de nouveaux épitopes qui initient des réponses spécifiques à la FN matricielle. L'assemblage de la FN matricielle en fibrilles *in vitro* et *in vivo* requiert de nombreux sites de liaison : les 5 premiers modules de type I de la région N-terminale (McKeown-Longo & Mosher, 1985; Schwarzbauer *et al.*, 1987; Schwarzbauer & Sechler, 1999), la séquence RGD (Ruoslahti & Pierschbacher, 1987; Hynes, 1992) et sa région de synergie (McDonald *et al.*, 1987; Nagai *et al.*, 1991), le module I₁₂ qui joue un rôle dans la stabilisation des fibrilles (Langenbach & Sottile, 1999) enfin un site dans la région I₉-III₁ (Chernousov *et al.*, 1991; Darribère *et al.*, 1992). Elle se produit par étapes et implique lors de son initiation l'intervention d'intégrines. Lors de la formation des fibrilles, mais aussi lors de l'attaque protéolytique de la FN, divers sites cryptiques sont révélés et des activités biologiques que ne possède pas la molécule native apparaissent (Davis *et al.*, 2000).

Il est à remarquer que la forme fibrillaire de la FN est vraisemblablement la forme la plus importante *in vivo* car c'est la forme avec laquelle la plupart des cellules interagissent. Cette forme matricielle a des effets différents de la forme soluble vis-à-vis des cellules. Ainsi, des concentrations élevées en FN soluble augmentent la migration cellulaire alors que la FN fibrillaire réduit la migration cellulaire.

FIBRONECTINE ET TRANSFORMATION MALIGNNE

Les découvertes de Hynes et de Hakomori ont eu une influence profonde sur les travaux consacrés à la FN. L'observation *in vitro* de la perte de la FN de la surface des cellules transformées par des virus tumoraux avec ses conséquences sur le phénotype cellulaire, le fait que les cellules tumorales ne peuvent plus déposer de matrice autour d'elles, la partielle réversibilité de ces observations après addition de fibronectine au milieu ont fait que la FN a été associée au phénotype cellulaire normal. Des observations analogues ont été faites ultérieurement sur des tumeurs humaines solides (Labat-Robert *et al.*, 1981). On a attribué cette disparition à deux phénomènes : à une diminution de la biosynthèse de la FN ou l'attaque de la FN par les enzymes protéolytiques très abondantes dans les tissus cancéreux. Dans certains cas (cancer du sein) cependant, autour du carcinome infiltrant, une réaction stromale se produisait : le phénomène de desmoplasie (Barlati *et al.*, 1995), une matrice riche en FN, collagène et élastine synthétisée sur place par les fibroblastes dont on a proposé qu'elle s'oppose transitoirement à la croissance tumorale et à l'invasion. Quoi qu'il en soit, les cellules cancéreuses ne sont liées par aucune des contraintes spatiales imposées par la

MEC aux cellules normales et n'ont pas besoin de MEC pour survivre.

L'expression de la fibronectine peut moduler les capacités invasives et métastatiques des cellules cancéreuses (Urtreger *et al.*, 1998). Ainsi, LMM3, une lignée cellulaire dérivée de MM3, des cellules d'adénocarcinomes mammaires hautement métastatiques, est incapable d'exprimer la FN tant au niveau de l'ARNm que de la protéine. Après transfection avec deux variants d'un ADNc de FN humaine (wt et RGD-moins), les cellules clonées sécrètent une FN recombinante mais ne sont pas capables de l'intégrer dans la matrice. *In vitro*, ces cellules clonées montrent une capacité de migration faible et une activité d'adhérence plus élevée que les LMM3. L'expression d'une FN sans séquence RGD serait suffisante pour diminuer le potentiel métastatique des cellules cancéreuses. Il y a certainement des mécanismes capables de prévenir la formation des métastases qui ne sont pas RGD dépendants.

PROPRIÉTÉS ANTI-TUMORALES DE FRAGMENTS DE FN

On cherche à restaurer le contrôle matriciel dans les cellules cancéreuses. La FN est impliquée dans la croissance tumorale et les métastases. De nombreuses études cherchent actuellement des voies thérapeutiques dans ce domaine. Certains peptides issus de la FN possèdent des propriétés anti-tumorales. Certains font actuellement l'objet d'études cliniques. Nous allons en donner quelques exemples.

- **III1-C peptide** : il existe dans le module III1 de la FN, dans sa partie C-terminale, un peptide de 76 aa qui se lie à la FN en donnant une forme polymérique, la superFN (Morla *et al.*, 1994) à laquelle il demeure lié. Ce polymère, lorsqu'il recouvre une surface plastique, provoque l'adhérence cellulaire au plastique d'une manière 10 fois supérieure à celle de la FN non polymérisée. III1-C se lie également au fibrinogène, le polymérise en superfibrinogène : sFBG. sFN peut inhiber l'étalement cellulaire et la migration *in vitro*. Injectée avec des cellules humaines tumorigènes, elle prévient la formation de tumeurs chez la souris nude et a une importante activité contre les métastases (Pasqualini *et al.*, 1996). Le peptide original a seulement un faible effet sur les métastases.

Le fragment III1-c a été préparé en tant que recombinant. Il a été injecté deux fois par semaine, par voie intrapéritonéale, pendant 5 semaines à des souris porteuses de trois différents types de cellules tumorales humaines (cellules de mélanomes : C8161, d'ostéosarcome : KRIB et de carcinome mammaire MDA-MB-435) (Yi & Ruoslahti, 2001). Ce peptide (anastelline) comme les polymères sFN ou sFBG réduit la croissance tumorale de 50-90 % chez la souris par rapport à des souris témoins. La densité des vaisseaux sanguins tumoraux est réduite de 60-80 %, effet que l'on peut attribuer à une activité anti-angiogénique. Il en résulte une inhibition des métastases pulmonaires issues de ces tumeurs pri-

maires par le peptide et ses deux polymères. On ne connaît pas encore le mode d'action de l'anastelline. Ruoslahti propose le mécanisme suivant. Comme les autres fragments qui inhibent l'angiogénèse, l'anastelline polymérise des protéines contenant la séquence RGD et le polymère obtenu se lie à l'intégrine $\alpha v \beta 3$ ou aux cellules endothéliales angiogéniques riches en cette intégrine. Les polymères inhibent ainsi la prolifération cellulaire et provoquent l'apoptose. Ils pourraient agir aussi en affectant la formation de la MEC ou en activant les caspases intracellulaires par l'intermédiaire de la séquence RGD. III1C inhibe la prolifération cellulaire.

- Un autre peptide de fibronectine formé de 13 acides aminés et contenant les deux modules de type II (Colombi *et al.*, 2003) pourrait jouer un rôle dans l'inhibition de la croissance tumorale et la formation de métastases. L'étude des fragments protéolytiques de la FN a révélé que les deux modules de type II non seulement se lient au collagène et à la gélatine, mais aussi présentent après protéolyse une activité de gélatinase et peuvent stimuler la migration des fibroblastes. Ces fonctions sont des activités cryptiques. Les auteurs ont préparé des segments d'ADNc de FN, codant des fragments de FN commençant tous par la répétition de type II mais se terminant par différentes extensions C-terminales. Ces segments ont été exprimés dans des fibroblastes d'embryon de Poulet. Tant qu'ils contiennent une séquence codant 13 acides aminés contenant le site de liaison avec le collagène, ils induisent la formation d'une MEC organisée. Ces peptides correspondent presque exactement au domaine de la FN qui se lie au collagène, le peptide AHEEICTT-NEGVM. Un peptide synthétique de même structure présente le même effet. Cette activité est spécifique de la séquence. Si la séquence peptidique est modifiée (« brouillée »), aucune des activités décrites précédemment ne demeure. FN13 induit l'assemblage FN-ECM avec des lignées tumorales humaines de fibrosarcome (HT-1080) et des fibroblastes d'embryon de Poulet transformés par le virus de Rous. FN13 stimule aussi l'adhérence de cellules témoins quoique à un moindre degré que celle des cellules tumorales, stimule la migration des cellules témoins mais inhibe celle des cellules transformées ou tumorales. Il empêche aussi l'invasion d'une matrice de Matrigel par des cellules malignes. On pense qu'il pourrait être utilisé comme agent anti-tumoral et il fait actuellement l'objet d'études à cet égard.

- Par ailleurs, la FN possède un site cryptique fonctionnel dans la répétition III14 (la séquence YTIYVIAL) qui s'oppose à l'adhérence cellulaire à la matrice. Dans ce cas aussi la séquence est très importante. Si elle est « brouillée » les effets précédents sont perdus. Cette inhibition de l'adhérence des cellules tumorales aux protéines de la MEC est à la base d'une « thérapie anti-adhérence ». Un peptide synthétique dérivé du 14^{ème} module de type III, appelé FNIII14 (résidus 1835-1855 de la FN), diminue fortement l'adhérence de divers types cellulaires à la FN d'une manière réversible. Il a pu être montré que ce peptide FNIII14 prévient la formation de métastases dans le foie et la rate de souris par les cellules

de lymphome (Kato *et al.*, 2002) *in vitro* et *in vivo*. FNIII14 peut rompre divers type d'adhérence médiés par diverses intégrines et par là inhiber l'adhérence de cellules tumorales qui ne sont pas inhibées par la séquence RGDS. Il semblerait que FNIII14 puisse bloquer la phosphorylation de la tyrosine de signaux comme la FAK, la paxilline. Un changement de conformation de l'intégrine $\beta 1$ a été observé qui entraîne le passage d'une forme active à une forme quiescente. FNIII14 ne se lie pas aux intégrines mais à une protéine membranaire de 55-kDa (Kamiya *et al.*, 2002)

FIBRONECTINE ET VIEILLISSEMENT

Contrairement à ce qu'on observe lors de la transformation maligne, la biosynthèse de la FN augmente au cours du vieillissement, que celui-ci soit chronologique (Rasoamanantana *et al.*, 1993; Boyer *et al.*, 1991), photo-induit (Boyer *et al.*, 1992) ou pathologique. Des maladies génétiques qui provoquent un vieillissement accéléré comme le syndrome de Werner montrent une surexpression de la FN (Rasoamanantana *et al.*, 1994), accompagnée par la surexpression d'autres macromolécules de la MEC (Murano *et al.*, 1991) et par des modifications qualitatives et quantitatives au niveau des intégrines étudiées (Hu *et al.*, 1996). Au cours du vieillissement également, certaines enzymes voient leur activité augmentée (Labat-Robert *et al.*, 2000) et des fragments de FN (FN-fr) ont été identifiés. Certains d'entre eux peuvent potentialiser la transformation de fibroblastes d'embryon de Poulet infectés par le virus de Rous et sont présents dans le cryoprécipité du plasma de patients porteurs de tumeurs (DePetro *et al.*, 1981; Marchina *et al.*, 1993), d'autres ont une activité de gélatinase, de fibronectinase et sont capables d'attaquer la laminine (Planchenault *et al.*, 1990; Lambert-Vidmar *et al.*, 1991; Emod *et al.*, 1990). Des FN-fr sont capables d'augmenter la production de FN et celle du TNF α (Lopez-Armada, 1997). Tous ces éléments peuvent être le point de départ de cercles vicieux qui amplifient les dommages entraînés par le vieillissement.

CONCLUSION

Depuis plus de trente ans, l'étude de la FN a apporté des informations sur l'organisation de la matrice extracellulaire, les mécanismes qui sous-tendent l'interaction cellule-matrice. La connaissance de sa structure, de ses sites cryptiques, l'étude des peptides qu'elle peut générer pourra conduire à des applications thérapeutiques ou permettre de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent le vieillissement. Peut-être pour certains n'a-t-elle pas répondu aux espoirs que les découvertes de Hynes et Hakomori avaient suscités? Néanmoins cette fascinante molécule, comme ses parentes : laminine, entactine, ténascine et d'autres, risquent d'occuper une place importante encore un certain nombre d'années.

BIBLIOGRAPHIE

- Barlati S., Colombi M. & DePetro G., *In: Tumor matrix biology* (Adany R. ed. pp. 1-22, CRC Press Inc., Boca Raton FL, 1995).
- Boyer B., Kern P., Fourtanier A. & Labat-Robert J., Age-dependent variations of the biosyntheses of fibronectin and fibrous collagens in mouse skin. *Exp. Gerontol.*, 1991, 26, 375-382.
- Boyer B., Fourtanier A., Kern P. & Labat-Robert J., UVA- and UVB-induced changes in collagen and fibronectin biosynthesis in the skin of hairless mice. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 1992, 14, 247-259.
- Colombi M., Zoppi N., De Petro G., Marchina E., Gardella R., Taviani D., Ferraboli S. & Barlati S., Matrix assembly induction and cell migration and invasion inhibition by a 13-amino acid fibronectin peptide. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 14346-14355.
- Chernousov M. A., Fogerty F. J., Kotliansky V. E. & Mosher D. F., Role of the I-9 and III-1 modules of fibronectin in formation of an extracellular fibronectin matrix. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 10851-10858.
- Darribère T., Kotliansky V. E., Chernousov M. A., Akiyama S. K., Yamada K. M., Thiery J. P. & Boucrot J. C., Distinct regions of human fibronectin are essential for fibril assembly in an *in vivo* developing system. *Dev. Dyn.*, 1992, 194, 63-70.
- Davis G. E., Bayless K. J., Davis M. J. & Meininger G. A., Regulation of tissue injury responses by the exposure of matrix cryptic sites within extracellular matrix molecules. *Am. J. Pathol.*, 2000, 156, 1489-1499.
- DePetro G., Barlati S., Vartio T. & Vaheri A., Transformation-enhancing activity of gelatin-binding fragments of fibronectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, 78, 4965-4969.
- Emod I., Lafaye P., Planchenault T., Lambert-Vidmar S., Imhoff J. M. & Keil-Douha V., Potential proteolytic activity of fibronectin: fibronectin laminase and its substrate specificity. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.*, 1990, 371, 129-135.
- Gahmberg C. G. & Hakomori S. I., Altered growth behavior of malignant cells associated with changes in externally labeled glycoprotein and glycolipid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1973, 70, 3329-3333.
- Hocking D. C., Sottile J. S. & Langenbach K. J., Stimulation of integrin-mediated cell contractility by fibronectin polymerization. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 10673-10682.
- Hu Q., Moerman E. J. & Goldstein S., Altered expression and regulation of the $\alpha 5 \beta 1$ integrin-fibronectin receptor lead to reduced amounts of functional $\alpha 5 \beta 1$ heterodimer on the plasma membrane of senescent human diploid fibroblasts. *Exp. Cell. Res.*, 1996, 224, 251-263.
- Hynes R. O., Alteration of cell-surface proteins by viral transformation and by proteolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1973, 70, 3170-3174.
- Hynes R. O., *Fibronectins*. Springer-Verlag, 1990.
- Hynes R. O., Integrins: versatility, modulation and signalling in cell adhesion. *Cell*, 1992, 69, 11-29.
- Kamiya S., Kato R., Wakabayashi M., Tohyama T., Enami I., Ueki M., Yajima H., Ishii T., Nakamura H., Katayama T., Takagi J. & Fukai F., Fibronectin peptides derived from two distinct regions stimulate adipocyte differentiation by preventing fibronectin matrix assembly. *Biochemistry*, 2002, 48, 3270-3277.
- Kato R., Ishikawa T., Kamiya S., Oguma T., Ueki M., Goto S., Nakamura H., Katayama T. & Fukai F., A new type of anti-metastatic peptide derived from fibronectin. *Clin. Canc. Res.*, 2002, 8, 2455-2462.
- Labat-Robert J., Birembaut P., Robert L. & Adnet J. J., Modification of fibronectin distribution pattern in solid human tumors. *Diagn. Histopath.*, 1981, 4, 299-306.
- Labat-Robert J., Fourtanier A., Boyer-Lafargue B. & Robert L., Age-dependent increase of elastase-type activity in mouse

- skin. Effect of UV-irradiation. *J. Photochem. Photobiol.*, 2000, 57, 113-118.
- Lambert-Vidmar S., Lottspeich F., Emod I., Planchenault T. & Keil-Diouha V., Latent fibronectin-degrading serine protease activity in N-terminal heparin-binding domain of human plasma fibronectin. *Eur. J. Biochem.* 1991, 201, 71-77.
- Langenbach K. J. & Sottile J., Identification of protein-disulfide isomerase activity in fibronectin. *J. Biol. Chem.*, 1999, 374, 7032-7038.
- Lopez-Armada M. J., Gonzales E., Gomez-Guerrero C. & Egido J., The 80 kD fibronectin fragment increases the production of fibronectin and tumor necrosis factor α (TNF- α) in cultured mesangial cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997, 107, 398-403.
- McDonald J. A., Quade B. J., Broekelmann T. J., LaChance R., Hasegawa E. & Akiyama S., Fibronectin's cell-adhesive domain and an amino-terminal matrix assembly domain participate in its assembly into fibroblast pericellular matrix. *J. Biol. Chem.*, 1987, 262, 2957-2967.
- McKeown-Longo P. J. & Mosher D. F., Interaction of the 70,000-mol-wt amino-terminal fragment of fibronectin with the matrix-assembly receptor of fibroblasts. *J. Cell. Biol.*, 1985, 100, 364-374.
- Magnusson M. & Mosher D. F., Fibronectin: structure, assembly and cardiovascular implications. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, 1363-1370.
- Marchina E., DePetro G. & Barlati S., Interaction of tissue plasminogen activator with fibronectin and fibronectin fragments. *Fibrinolysis*, 1993, 7, 51-57.
- Morla A., Zhang Z. & Ruoslahti E., Superfibronectin is a functionally distinct form of fibronectin. *Nature*, 1994, 367, 193-196.
- Murano S., Thweatt R., Shmookler R. J., Jones R. A., Moerman E. J. & Goldstein S., Diverse gene sequences are overexpressed in Werner Syndrome fibroblasts undergoing premature replicative senescence. *Mol. Cell. Biol.*, 1991, 11, 3905-3914.
- Nagai T., Akiyama N., Aota S., Yamada S. S., Akiyama S. K., Olden K. & Yamada K., Monoclonal antibody characterization of two distant sites required for function of the central cell-binding domain of fibronectin in cell adhesion, cell migration, and matrix assembly. *J. Cell. Biol.*, 1991, 114, 1295-1305.
- Pasqualini R., Burdoulou S., Koivunen E., Woods V. L. Jr & Ruoslahti E., A polymeric form of fibronectin has antimetastatic effects against multiple tumor types. *Nat. Med.*, 1996, 2, 1197-1203.
- Pierschbacher M. D., Ruoslahti E., Sundelin J., Lind P. & Peterson P. A., The cell attachment domain of fibronectin. Determination of the primary structure. *J. Biol. Chem.* 1982, 257, 9593-9597.
- Pierschbacher M.D. & Ruoslahti E., The cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature*, 1984, 309, 30-33.
- Planchenault T., Lambert-Vidmar S., Imhoff J. M., Blondeau X., Emod I., Lottspeich F. & Keil-Diouha V., Potential proteolytic activity of human plasma fibronectin: fibronectin gelatinase. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1983, 371, 117-128.
- Ruoslahti E. & Pierschbacher M. D., New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. *Science*, 1987, 238, 491-497.
- Quade B. J. & McDonald J. A., Fibronectin's amino-terminal matrix assembly site is located within the 29-kDa amino-terminal domain containing five type I repeats. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, 19602-19609.
- Rasoamanantana P., Labat-Robert J. & Goldstein S., Variation de la biosynthèse et quantification de l'ARNm de la fibronectine humaine au cours du vieillissement en culture. *C. R. Soc. Biol.*, 1993, 187, 238-246.
- Rasoamanantana P., Thweatt R., Labat-Robert J. & Goldstein S., Altered regulation of fibronectin gene expression in Werner syndrome fibroblasts. *Exp. Cell. Res.*, 1994, 213, 121-127.
- Schwarzbauer J. E. & Sechler J. L., Fibrillogenesis: a paradigm for extracellular matrix assembly. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1999, 11, 622-627.
- Urtreger A., Porro F., Puricelli L., Werbach S., Baralle F. E., Bal de Kier Joffe E., Kornbliht A. R. & Muro A. F., Expression of RGD minus fibronectin that does not form extracellular matrix fibrils is sufficient to decrease tumor metastasis. *Int. J. Cancer*, 1998, 5, 233-241.
- Wierzbicka-Patynowski I. & Schwarzbauer J. E., The ins and outs of fibronectin matrix assembly. *J. Cell. Science*, 2003, 116, 3269-3276.
- Yi M. & Ruoslahti E., A fibronectin fragment inhibits tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 620-624.

SUMMARY

Fibronectin is a major component of the extracellular matrix. It is a dimeric protein composed of two identical subunits linked by disulfide bonds. The protein is secreted by a wide variety of cells and is found in all animal species. It is a major component of the extracellular matrix and is involved in many biological processes, including cell adhesion, cell migration, and cell differentiation. The protein is also involved in the formation of the extracellular matrix and in the regulation of gene expression.

In this paper, we have studied the role of fibronectin in the regulation of gene expression. We have found that fibronectin is involved in the regulation of the expression of many genes, including those involved in cell growth, cell differentiation, and cell migration.

INTRODUCTION

Fibronectin is a major component of the extracellular matrix. It is a dimeric protein composed of two identical subunits linked by disulfide bonds. The protein is secreted by a wide variety of cells and is found in all animal species. It is a major component of the extracellular matrix and is involved in many biological processes, including cell adhesion, cell migration, and cell differentiation.

The protein is also involved in the formation of the extracellular matrix and in the regulation of gene expression. In this paper, we have studied the role of fibronectin in the regulation of gene expression. We have found that fibronectin is involved in the regulation of the expression of many genes, including those involved in cell growth, cell differentiation, and cell migration.

Fibronectin is a major component of the extracellular matrix. It is a dimeric protein composed of two identical subunits linked by disulfide bonds. The protein is secreted by a wide variety of cells and is found in all animal species. It is a major component of the extracellular matrix and is involved in many biological processes, including cell adhesion, cell migration, and cell differentiation.

In this paper, we have studied the role of fibronectin in the regulation of gene expression. We have found that fibronectin is involved in the regulation of the expression of many genes, including those involved in cell growth, cell differentiation, and cell migration.

Séance du 17 mars 2004

