Journal de la Société de Biologie, 198 (4), 353-356 (2004)

Les cadhérines : des protéines de structure et de signalisation des jonctions cellule-cellule Introduction et conclusions

par Martine Pinçon-Raymond

INSERM U505/UPMC, 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris
pincon@ccr.jussieu.fr

Reçu le 21 septembre 2004

RÉSUMÉ

Les cadhérines constituent une famille multigénique, d'environ 80 membres, qui comprend les cadhérines classiques, les desmogléines, les desmocollines, les protocadhérines, CNRs, Fats, la seven-pass transmembrane cadherine, la Ret tyrosine kinase. Les domaines répétés EC extracellulaires (domaine N-terminal) sont communs aux membres de la famille et permettent l'adhérence cellulaire par des interactions homophiliques dépendantes du calcium. Les cadhérines sont exprimées depuis l'amibe jusqu'aux mammifères. La complexité biologique représentée par les cadhérines s'exprime à différents niveaux, par la multigénicité de la famille, par les multiples fonctions dans des tissus très différents. Cela nécessite des approches méthodologiques diverses. Chacune des présentations orales de cette session aborde un aspect prometteur, que ce soit dans le domaine de la compréhension fondamentale de l'adhérence cellulaire (R.M. Mège) allant jusqu'à l'échelle de la molécule (H. Feracci), de l'homéostasie physiologique de l'intestin (S.Thenet), du lignage cellulaire (V. Delmas) ou de la transformation cancéreuse (L. Larue).

SUMMARY Introduction and conclusions

Cadherin is a super family of genes, with at least 80 members. These members include classic cadherins, desmogleins, desmocollins, protocadherins, CNRs, Fats, seven-pass transmembrane cadherins and Ret tyrosine kinase. The repeated EC extracellular domains (N-terminal domain) are common to the family members and ensure cell adherence in a calcium dependant mechanism. The cadherins are expressed from amoebae to mammals. The biological complexity of cadherins is expressed at different levels, multigenic family and multiple functions in different tissues leading to use different methodological approaches. All the talks in this session broach in a promising aspect in the field of the basic comprehension of cell adhesion (R. M. Mège), at the molecular level (H. Feracci), physiological homeostasis of gut (S. Thenet), cell lineage (V. Delmas) or cancer transformation (L. Larue).

Les cadhérines constituent une famille multigénique, d'environ 80 membres, qui comprend les cadhérines classiques, les desmogléines, les desmocollines, les protocadhérines, CNRs, Fats, seven-pass transmembrane cadherin, Ret tyrosine kinase. Les domaines répétés EC extracellulaires (domaine N-terminal) sont communs aux membres de la famille et permettent l'adhérence cellulaire par des interactions homophiliques dépendantes du calcium. Elles ont un domaine transmembranaire et le domaine cytoplasmique (domaine C-terminal) lie un complexe moléculaire comportant des protéines de la famille armadillo (Takeichi, 1991 ; Yagi and Takeichi, 2000). Les cadhérines sont exprimées depuis l'amibe (Grimson *et al.*, 2000) jusqu'aux mammifères. Les cadhérines classiques, N-cadhérine, E-cadhérine, P-cadhérine, ont un domaine extracellulaire composé de 5 domaines EC. Le domaine intracellulaire par sa liaison au complexe β-caténine/αcaténine permet l'ancrage au cytosquelette d'actine.

Les cadhérines sont des protéines permettant l'adhérence cellulaire par des interactions de type homophi-

lique, dépendant du calcium. Ces interactions mettent en jeu les domaines répétés EC1-EC2 qui lient les ions Ca^{2+} entraînant la rigidité du domaine (Yap *et al.*, 1997). Les cadhérines ont été primitivement décrites comme élément essentiel des jonctions cellulaires de type adherens (dans les épithéliums), où le complexe cadhérine/caténine lié au cytosquelette d'actine permet la mise en jeu de voies de signalisation (Aberle *et al.*, 1994 ; Angst *et al.*, 2001 ; Jou *et al.*, 1995), et des desmosomes dans lesquels le cytosquelette est un filament intermédiaire.

En plus d'un rôle primordial dans l'adhérence cellulaire, requise en particulier pour la compaction des tissus, elles sont impliquées dans des mécanismes biologiques variés : reconnaissance cellulaire (tri) (Friedlander *et al.*, 1989), partenaire important de la signalisation *via* les caténines (Goodwin *et al.*, 2003 ; Laprise *et al.*, 2002 ; Pece *et al.*, 1999), communication cellulaire (Jongen *et al.*, 1991), morphogenèse (Takeichi, 1991), angiogenèse (Bischoff, 1997), fonction synaptique (Murase and Schuman, 1999 ; Uchida *et al.*, 1996), suppression de tumeur pour la E-cadhérine (Birchmeier, 1995). La machinerie vésiculaire du trafic intracellulaire des cadhérines participe de façon importante à la régulation de leur expression : tri, transport, association à l'actine (Bryant and Stow, 2004).

Les communications de cette session concernent uniquement les cadhérines classiques et abordent différentes questions actuellement en débat dans la littérature.

Hélène Feracci *(UMR 144 CNRS)* : Communication *« Interactions cellulaires via la E-cadhérine : les premiers instants de l'interaction, à l'échelle de la molécule unique »*.

Cette communication illustre la E-cadhérine et son rôle dans la mise en place de l'adhérence cellulaire. Hélène Feracci a étudié les interactions *trans* entre deux molécules de E-cadhérine au cours d'un unique contact. Des fragments extracellulaires de E-cadhérine (E/EC1-2 portion minimale nécessaire à l'interaction) purifiés sont immobilisés sur un support et sur des billes et leurs contacts sont analysés dans des chambres de flux (Perret *et al.*, 2002). Ces études de cinétique, d'interaction homophilique entre les fragments EC de la E-cadhérine, ont permis de mettre en évidence que l'interaction entre deux molécules de E-cadhérine est très brève, de l'ordre de 2 secondes. Cette rapidité d'interaction peut rendre compte de la plasticité de l'adhérence cellulaire médiée par la E-cadhérine, protéine qui devient alors très sensible aux modifications d'adhérence de l'interface. L'intérêt de connaître le comportement d'une interaction unique permet d'approcher le rôle de cette interaction dans le contexte cellulaire.

René-Marc Mège *(UMR 440 INSERM/UPMC)* : Communication *« Dynamique de formation des contacts cellulaires et signalisation mécano chimique associée aux contacts cellulaires »*.

Cette communication concerne les cadhérines et leur rôle dans l'organisation du complexe moléculaire jonctionnel et la forme de la cellule. René-Marc Mège et son groupe ont exploré la dynamique mécanique et moléculaire induite immédiatement après l'ancrage des cadhérines au cytosquelette d'actine. Pour cela ils ont utilisé la stratégie des pinces optiques pour déplacer des billes recouvertes de N-cadhérine (Gavard *et al.*, 2004a ; Lambert *et al.*, 2002). Ils ont aussi étudié l'impact de l'adhérence médiée par les cadhérines sur la forme de la cellule et la migration cellulaire (Gavard *et al.*, 2004b). Ce travail démontre que le premier contact homophilique cadhérine/cadhérine peut recruter toute la machinerie moléculaire nécessaire à la régulation non seulement de l'adhérence mais aussi de la forme et de la migration cellulaire.

Lionel Larue *(UMR 146 CNRS/Institut Curie)* : Communication *« Régulation de la E-cadhérine par la protéine kinase B, AKT »*.

Cette communication explore la régulation de la E-cadhérine par des kinases mise en jeu au cours de la transformation cellulaire. La E-cadhérine est considérée comme un suppresseur de tumeur (Birchmeier, 1995) puisque son expression et sa fonction sont réprimées dans de nombreux cancers épithéliaux entraînant la transition épithélium/mésenchyme (TEM). Depuis, de nombreuses études s'attachent à élucider les mécanismes de régulation de cette transition. La protéine AKT (sérine thréonine kinase) est fréquemment activée dans les cancers (Testa and Bellacosa, 2001) et l'équipe de Larue a montré qu'AKT participe à la transition (TEM) en réprimant la E-cadhérine (Grille *et al.*, 2003).

Sophie Thenet *(UMR 505 INSERM/UPMC)* : Communication *« Rôle de la E-cadhérine dans l'anoïkis des entérocytes »*.

Cette communication étudie le rôle de la E-cadhérine dans la balance survie/apoptose des cellules épithéliales. Il est maintenant bien admis que lorsque les cellules épithéliales perdent l'ancrage à leur matrice extracellulaire (MEC) elles meurent par apoptose ce phénomène étant appelé anoïkis. Jusqu'à maintenant les mécanismes, conduisant du détachement à l'induction des programmes de mort par apoptose, impliquaient uniquement la voie des intégrines récepteurs de la MEC. De nombreuses voies de survie impliquant les intégrines ont été décrites (Gilmore *et al.*, 2000 ; Stupack and Cheresh, 2002 ; Stupack *et al.*, 2001 ; Valentijn *et al.*, 2003). Si quelques travaux décrivent un rôle de survie pour la E-cadhérine (Bergin *et al.*, 2000 ; Boussadia *et al.*, 2002 ; Hermiston and Gordon, 1995 ; Kantak and Kramer, 1998) peu concernent l'anoïkis. S. Thenet décrypte le devenir de la E-cadhérine immédiatement après le détachement de l'épithélium intestinal et son implication dans l'induction de la voie induisant l'apoptose. Pour cette étude un modèle original d'épithélium isolé d'intestin de souris a été mis en place et a permis de montrer pour la première fois que la perte de la E-cadhérine à la jonction adherens contribue à la mise en place de l'apoptose (Fouquet *et al.*, 2004).

Véronique Delmas *(UMR 146 CNRS/Institut Curie)* : Communication *« Fonction du complexe cadhérine/caté-*

nine dans les cellules épithéliales de la glande mammaire et dans le lignage mélanocytaire ».

Cette présentation concerne la fonction du complexe cadhérine/caténine dans deux types cellulaires : l'épithélium de la glande mammaire (modèle de différenciation épithéliale) et le lignage mélanocytaire (modèle de différenciation mésenchymateuse). Des souris transgéniques ont été générées dans lesquelles le gène de la E-cadhérine a été invalidé, de façon conditionnelle par la méthode Cre-*loxP* dans la glande mammaire pendant la lactation (Boussadia *et al.*, 2002). Cette invalidation, en fin de gestation, empêche la différenciation des alvéoles lobulaires et induit l'apoptose de l'épithélium mammaire. Par ailleurs il n'y a pas formation de tumeurs chez ces souris déficientes en E-cadhérine ni chez celles qui sur expriment le domaine cytoplasmique de la E-cadhérine. Les mélanocytes expriment différentes cadhérines (6 et 7, N-cadhérine, E-cadhérine, P-cadhérine) au cours du développement et pendant la différenciation et la migration des mélanoblastes vers l'épiderme. L'invalidation conditionnelle des cadhérines, spécifiquement dans la lignée mélanoblastique, permettra d'étudier leur rôle au cours de la différenciation des mélanocytes.

CONCLUSIONS

Les présentations de cette session illustrent parfaitement le paradigme de la complexité biologique représenté par les cadhérines : une famille multigénique, de multiples fonctions dans des tissus très différents, des approches méthodologiques diverses. Chacune des présentations aborde un domaine prometteur que ce soit dans le domaine de la compréhension fondamentale de l'adhérence (R.M. Mège) allant jusqu'à l'échelle d'une molécule (H. Feracci), de l'homéostasie physiologique de l'intestin (S.Thenet), du lignage cellulaire (V. Delmas) ou de la transformation cancéreuse (L. Larue). Ces études contribuent à comprendre le rôle d'une molécule de cadhérine, dans un système complexe intégré et physiologique.

BIBLIOGRAPHIE

Aberle H., Butz S., Stappert J., Weissig H., Kemler R. & Hoschuetzky H., Assembly of the cadherin-catenin complex *in vitro* with recombinant proteins. *J. Cell. Sci.*, 1994, *107*, 3655-3663.

Angst B. D., Marcozzi C. & Magee A. I., The cadherin superfamily. *J. Cell. Sci.*, 2001, *114*, 625-626.

Bergin E., Levine J. S., Koh J. S. & Lieberthal W., Mouse proximal tubular cell-cell adhesion inhibits apoptosis by a cadherin-dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2000, *278*, F758-F768.

Birchmeier W., E-cadherin as a tumor (invasion) suppressor gene. *Bioessays* 1995, *17*, 97-99.

Bischoff J., Cell adhesion and angiogenesis. *J. Clin. Invest.*, 1997, *100*, S37-S39.

Boussadia O., Kutsch S., Hierholzer A., Delmas V. & Kemler R., E-cadherin is a survival factor for the lactating mouse mammary gland. *Mech. Dev.*, 2002, *115*, 53-62.

Bryant D. M. & Stow J. L., The ins and outs of E-cadherin trafficking. *Trends Cell. Biol.*, 2004, *14*, 427-434.

Fouquet S., Lugo-Martinez V. H., Faussat A. M., Renaud F., Cardot P. & Chambaz J. *et al.*, Early loss of E-cadherin from cell-cell contacts is involved in the onset of anoikis in enterocytes. *J. Biol. Chem.*, 2004, *279*, 43061-43069.

Friedlander D. R., Mege R. M., Cunningham B. A. & Edelman G. M., Cell sorting-out is modulated by both the specificity and amount of different cell adhesion molecules (CAMs) expressed on cell surfaces. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, *86*, 7043-7047.

Gavard J., Lambert M., Grosheva I., Marthiens V., Irinopoulou T. & Riou J. F. *et al.*, Lamellipodium extension and cadherin adhesion: two cell responses to cadherin activation relying on distinct signalling pathways. *J. Cell. Sci.*, 2004a, *117*, 257-270.

Gavard J., Marthiens V., Monnet C., Lambert M. & Mege R. M., N-cadherin activation substitutes for the cell contact control in cell-cycle arrest and myogenic differentiation: involvement of p120 and β-catenin. *J. Biol. Chem.*, 2004b, *279*, 36795-36802.

Gilmore A. P., Metcalfe A. D., Romer L. H. & Streuli C. H., Integrin-mediated survival signals regulate the apoptotic function of Bax through its conformation and subcellular localization. *J. Cell. Biol.*, 2000, *149*, 431-446.

Goodwin M., Kovacs E. M., Thoreson M. A., Reynolds A. B. & Yap A. S., Minimal mutation of the cytoplasmic tail inhibits the ability of E-cadherin to activate Rac but not phosphatidylinositol 3-kinase: direct evidence of a role for cadherin-activated Rac signaling in adhesion and contact formation. *J. Biol. Chem.*, 2003, *278*, 20533-20539.

Grille S. J., Bellacosa A., Upson J., Klein-Szanto A. J., Van Roy F. & Lee-Kwon W. *et al.*, The protein kinase Akt induces epithelial mesenchymal transition and promotes enhanced motility and invasiveness of squamous cell carcinoma lines. *Cancer Res.*, 2003, *63*, 2172-2178.

Grimson M. J., Coates J. C., Reynolds J. P., Shipman M., Blanton R. L. & Harwood A. J., Adherens junctions and β-catenin-mediated cell signalling in a non-metazoan organism. *Nature*, 2000, *408*, 727-731.

Hermiston M. L. & Gordon J. I., *In vivo* analysis of cadherin function in the mouse intestinal epithelium: essential roles in adhesion, maintenance of differentiation, and regulation of programmed cell death. *J. Cell. Biol.*, 1995, *129*, 489-506.

Jongen W. M., Fitzgerald D. J., Asamoto M., Piccoli C., Slaga T. J. & Gros D. *et al.*, Regulation of connexin 43-mediated gap junctional intercellular communication by Ca^{2+} in mouse epidermal cells is controlled by E-cadherin. *J. Cell. Biol.*, 1991, *114*, 545-555.

Jou T. S., Stewart D. B., Stappert J., Nelson W. J. & Marrs J. A., Genetic and biochemical dissection of protein linkages in the cadherin-catenin complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, *92*, 5067-5071.

Kantak S. S. & Kramer R. H., E-cadherin regulates anchorage-independent growth and survival in oral squamous cell carcinoma cells. *J. Biol. Chem.*, 1998, *273*, 16953-16961.

Lambert M., Choquet D. & Mege R. M., Dynamics of ligand-induced, Rac1-dependent anchoring of cadherins to the actin cytoskeleton. *J. Cell. Biol.*, 2002, *157*, 469-479.

Laprise P. Chailler P., Houde M., Beaulieu J. F., Boucher M. J. & Rivard N., Phosphatidylinositol 3-kinase controls human intestinal epithelial cell differentiation by promoting adherens junction assembly and p38 MAPK activation. *J. Biol. Chem.*, 2002, *277*, 8226-8234.

Murase S. & Schuman E. M., The role of cell adhesion molecules in synaptic plasticity and memory. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1999, *11*, 549-553.

Pece S., Chiariello M., Murga C. & Gutkind J. S., Activation of the protein kinase Akt/PKB by the formation of E-cadherin-

mediated cell-cell junctions. Evidence for the association of phosphatidylinositol 3-kinase with the E-cadherin adhesion complex. *J. Biol. Chem.*, 1999, *274*, 19347-19351.

Perret E., Benoliel A. M., Nassoy P., Pierres A., Delmas V. & Thiery J. P. *et al.*, Fast dissociation kinetics between individual E-cadherin fragments revealed by flow chamber analysis. *Embo. J.*, 2002, *21*, 2537-2546.

Stupack D. G. & Cheresh D. A., Get a ligand, get a life: integrins, signaling and cell survival. *J. Cell. Sci.*, 2002, *115*, 3729-3738.

Stupack D. G, Puente X. S, Boutsaboualoy S., Storgard C. M. & Cheresh D. A., Apoptosis of adherent cells by recruitment of caspase-8 to unligated integrins. *J. Cell. Biol.*, 2001, *155*, 459-470.

Takeichi M., Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991, *251*, 1451-1455.

Testa J. R., Bellacosa A., AKT plays a central role in tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, *98*, 10983-10985.

Uchida N., Honjo Y., Johnson K. R., Wheelock M. J. & Takeichi M., The catenin/cadherin adhesion system is localized in synaptic junctions bordering transmitter release zones. *J. Cell. Biol.*, 1996, *135*, 767-779.

Valentijn A. J., Metcalfe A. D., Kott J., Streuli C. H. & Gilmore A. P., Spatial and temporal changes in Bax subcellular localization during anoikis. *J. Cell. Biol.*, 2003, *162*, 599-612.

Yagi T. & Takeichi M., Cadherin superfamily genes: functions, genomic organization, and neurologic diversity. *Genes Dev.*, 2000, *14*, 1169-1180.

Yap A. S., Brieher W. M. & Gumbiner B. M., Molecular and functional analysis of cadherin-based adherens junctions. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 1997, *13*, 119-146.