

Régulation de la E-cadhérine par la protéine kinase Akt

par Sylvia Grille¹, Alfonso Bellacosa² & Lionel Larue¹

¹ *Developmental Genetics of Melanocytes, UMR 146 CNRS-Institut Curie, Bat. 110, 91405 Orsay Cedex, France ;*

² *Human Genetics Programs Fox Chase Cancer Center, Philadelphia PA 19111, USA.*

Correspondence: Lionel Larue. E-mail : lionel.larue@curie.fr

Reçu le 16 juin 2004

RÉSUMÉ

La E-cadhérine est une molécule d'adhérence cellule-cellule présente dans la très grande majorité des cellules épithéliales normales. Lors de la transformation cellulaire, l'expression de la E-cadhérine est très fréquemment réprimée. Cette protéine est considérée comme un suppresseur de tumeur. La forme oncogénique de Akt, une sérine-thréonine kinase, est multifonctionnelle. Une de ses fonctions est d'induire la

répression de l'expression transcriptionnelle de la E-cadhérine. Les conséquences cellulaires associées à cette répression sont d'induire les cellules épithéliales à devenir mésenchymateuses et invasives. Au niveau moléculaire, l'expression de Akt dans ces cellules est associée à l'activation d'un facteur de transcription, Snail, connue pour inhiber l'expression de la E-cadhérine.

SUMMARY Regulation of E-cadherin by the Akt protein kinase B

E-cadherin is a cell adhesion molecule that is present in most normal epithelial cells. During malignant transformation, the expression of E-cadherin is frequently repressed. This protein is considered as a tumor-suppressor. The oncogenic form of Akt, a serine-threonine kinase, is multifunctional. One of its function is to induce the transcriptional repression

of E-cadherin. This transcriptional repression induces cellular responses, epithelial cells becoming mesenchymal and invasive. At the molecular level, cells expressing a constitutive active form of Akt express also a transcription factor, Snail, known to repress the expression of E-cadherin.

L'adhérence entre les cellules est un mécanisme cellulaire fondamental depuis l'apparition des organismes multicellulaires. Au cours de l'évolution, les interactions cellule-cellule se sont complexifiées pour permettre l'existence de fonctions cellulaires très spécifiques. Les cellules épithéliales font très certainement partie des cellules dont l'adhérence cellule-cellule est très importante. Au niveau cellulaire, les cellules épithéliales peuvent être définies par les cinq critères suivants : *i*) l'interaction cohésive entre les cellules permettant la formation de feuillets de cellules continus, *ii*) l'existence de trois domaines membranaires, apical, latéral et basal, *iii*) l'existence de jonctions serrées délimitant la zone apicale de la zone latérale, *iv*) la distribution polarisée d'organites et de composants du cytosquelette et *v*) la quasi-immobilité du groupe des cellules épithéliales par rapport à leur environnement local. L'ensemble de ces caractéristiques permet l'émergence de trois fonctions principales : *a*) la formation de grandes surfaces d'échange et de cavités par la fermeture sur lui-même de ce feuillet épithélial, *b*) la formation de compartiments biologiques étanches permettant la présence de milieux ayant des forces ioniques différentes et *c*) les

échanges entre les deux compartiments par absorption, transcytose et sécrétion vectorielle de macromolécules. Au cours du développement embryonnaire, des réorganisations profondes et rapides des cellules ont lieu pour former l'embryon et le fœtus. Cette réorganisation, également appelée morphogenèse, est rapide et coordonnée entre les cellules. Lors de la transformation cellulaire, une réorganisation d'un tissu fonctionnel a lieu de manière plus ou moins lente et de manière non coordonnée. La mission première de la cellule transformée est de rester en vie dans un environnement qui peut devenir hostile. En conséquence, l'adhérence cellule-cellule est un élément clé de cette organisation cellulaire et de la morphogenèse (Hirohashi & Kanai, 2003 ; Thiery, 2002). De nombreuses protéines sont impliquées, en particulier les protéines d'adhérence cellule-cellule de type cadhérine.

La régulation de la fonctionnalité des cadhérines est donc indispensable au développement normal de l'embryon et au renouvellement tissulaire. Une dérégulation entraîne diverses pathologies. La fonctionnalité des cadhérines est régulée au niveau de la protéine et de l'ARNm

par les différents moyens mis à la disposition de ces entités (localisation subcellulaire, différents événements post-traductionnels ou-transcriptionnels, et dégradation). La E-cadhérine est une glycoprotéine transmembranaire présente dans la très grande majorité des cellules épithéliales lors du développement embryonnaire et chez l'adulte (Ivanov *et al.*, 2001). Au cours du développement embryonnaire et lors des transitions épithélio-mésenchymateuses, la fonctionnalité adhésive de la E-cadhérine est abolie (Fig. 1). Dans un premier temps, la E-cadhérine est internalisée, elle n'assure donc plus sa fonction adhésive. Dans un deuxième temps, la E-cadhérine est dégradée ou/et diluée dans les cellules filles

issues de la cellule ayant subi la transition épithélio-mésenchymateuse. Ces processus de dégradation/dilution sont accompagnés par une répression de l'expression génique de ce gène (Thiery, 2002). Au cours de l'oncogénèse, en particulier lors de la formation des carcinomes, il est très courant que la fonctionnalité de la E-cadhérine soit altérée. Dans différents cancers humains, cette altération a été révélée par la découverte de mutations dans ce gène, de méthylation du promoteur, de l'activation des facteurs de transcription Snail et Sip1 (= ZEB2), de modifications post-traductionnelles (phosphorylation ou glycosylation par exemple) et par dégradation protéique (protéolyse par exemple). La E-cadhé-

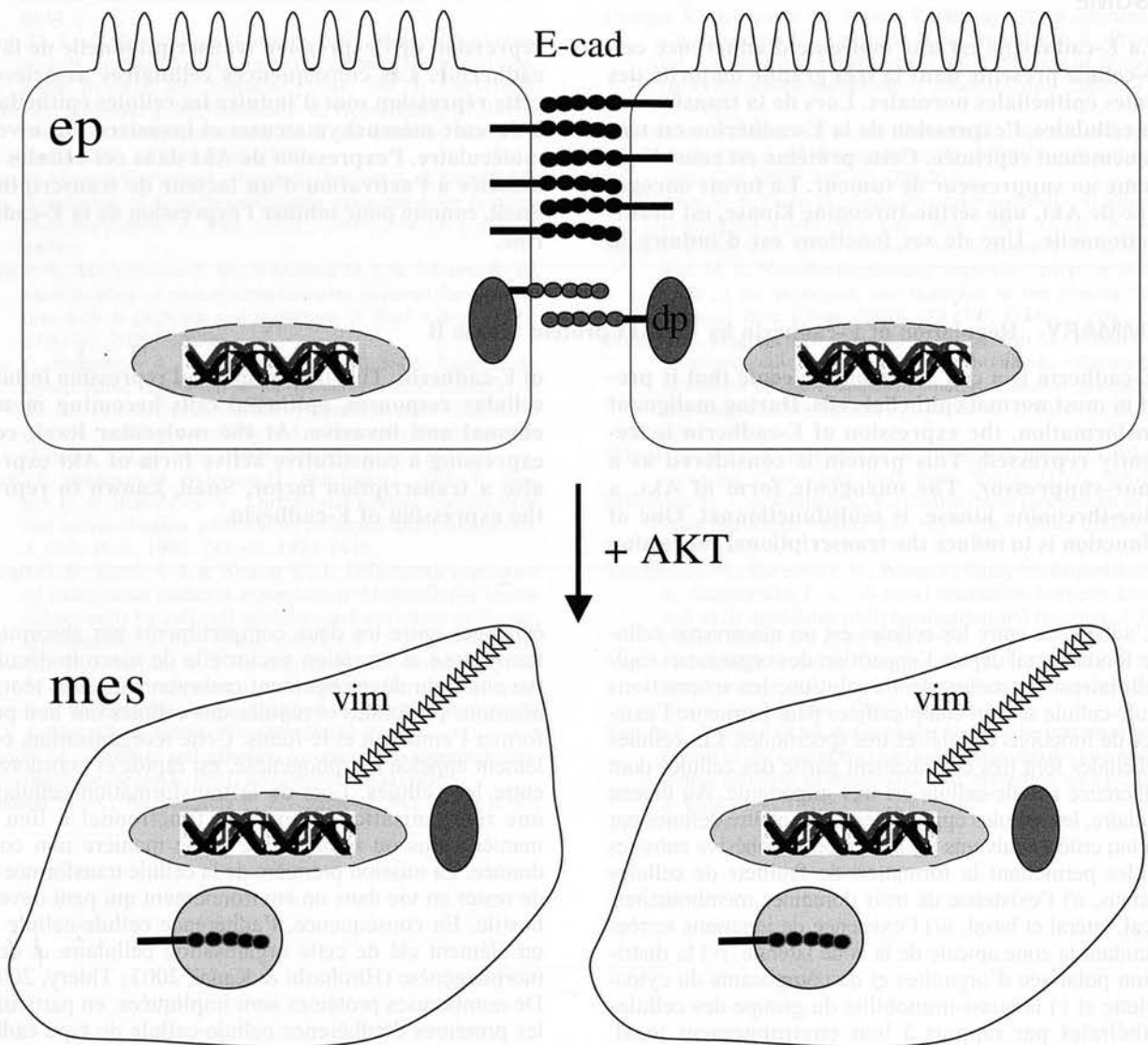


FIG. 1. – Modifications cellulaires associées à la transition épithélio-mésenchymateuse induite par Akt.

Les cellules épithéliales (ep) interagissent entre elles par leurs zones d'adhérence constituées entre autres de molécules de E-cadhérine (E-cad) et par leurs desmosomes constitués entre autres de desmoplakine (dp). Les cellules mésenchymateuses (mes) ont une morphologie totalement différente, elles sont non adhérentes et non polarisées. La E-cadhérine est séquestrée dans des vésicules péri-nucléaires. La desmoplakine est internalisée. Les quantités de E-cad et dp sont fortement réduites dans l'état mésenchymateux. Un filament intermédiaire, la vimentine (vim), est induit dans ces cellules.

rine est considérée comme un suppresseur de tumeur *i)* car la fonctionnalité de cette protéine est abolie dans beaucoup de carcinomes et *ii)* car la réexpression d'une forme native de la E-cadhérine dans des carcinomes *in vitro* induit une perte d'agressivité tumorale (Vleminckx *et al.*, 1991). Les mécanismes moléculaires associés à l'internalisation/séquestration de la E-cadhérine et à la répression de l'expression génique de ce gène sont partiellement connus.

Akt a été initialement isolé comme un oncogène (Bellacosa *et al.*, 1991). Il existe trois protéines dans cette famille, Akt1-3. Ces trois protéines ont une activité sérine thréonine kinase (Bellacosa *et al.*, 2004 ; Testa & Bellacosa, 2001). La protéine Akt1 est très fréquemment retrouvée activée dans les cancers de l'ovaire, du sein et du pancréas. Cette protéine a été impliquée dans de nom-

breux mécanismes fondamentaux de la cellule : progression dans le cycle cellulaire, dans la prolifération cellulaire, dans la survie cellulaire, dans le métabolisme et dans la transition épithélio-mésenchymateuse. La transition épithélio-mésenchymateuse induite par une forme activée de Akt peut se résumer comme suit (Grille *et al.*, 2003) (voir Fig. 1) : perte d'adhérence cellule-cellule, modification de la morphologie des cellules, perte de la polarisation cellulaire, induction de la motilité cellulaire, diminution de l'attachement des cellules sur le substrat, internalisation de la desmoplakine (une protéine impliquée dans la formation et la maintenance des desmosomes des cellules épithéliales), activation de la vimentine (une protéine filamenteuse du cytosquelette présente dans un grand nombre de cellules mésenchymateuses). Mis à part le rôle de Akt dans la transition épithélio-

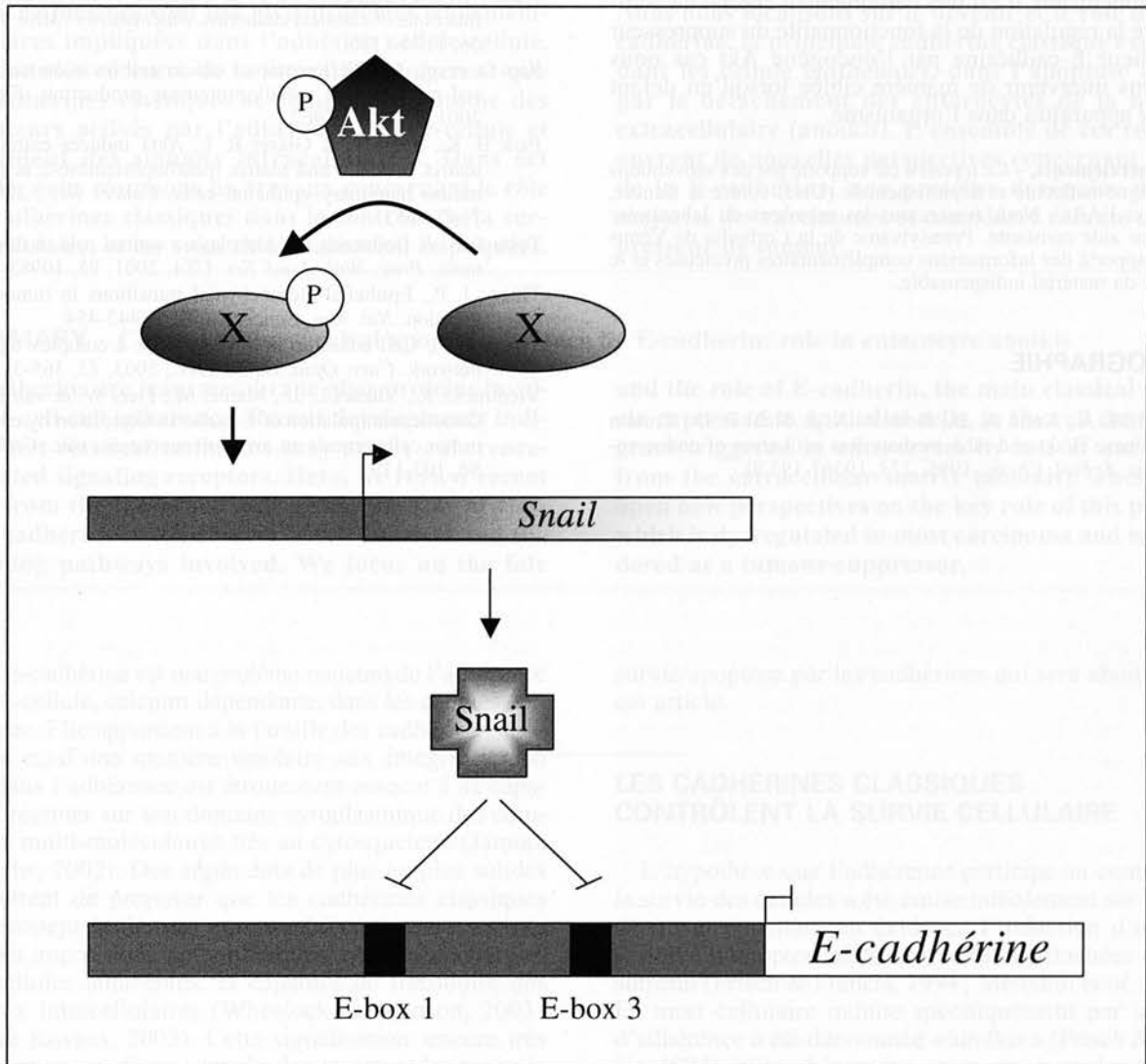


FIG. 2. – Modèles de répression de la E-cadhérine par la protéine Akt.

La protéine Akt phosphorylerait une protéine X à activité transcriptionnelle qui serait capable d'induire l'expression du facteur de transcription Snail. Ce facteur, qui est effectivement induit dans les cellules exprimant une forme activée de E-cadhérine, réprimerait alors la transcription de la molécule d'adhérence cellulaire E-cadhérine.

mésenchymateuse proprement dite, Akt est capable d'induire certaines métalloprotéinases et l'invasion cellulaire (Kim *et al.*, 2001; Park *et al.*, 2001).

L'expression de Akt dans des cellules épithéliales a deux conséquences majeures sur la protéine E-cadhérine. La E-cadhérine est fortement réprimée au niveau transcriptionnel et la faible quantité de protéines qui est produite par la cellule est séquestrée dans des organites périmucléaires (Grille *et al.*, 2003). Cette double régulation permet à la cellule de rester dans un état mésenchymateux dans les phases exponentielles de croissance. La séquestration de la E-cadhérine pourrait être associée à l'activation par Akt de la protéine Rab5 et la répression transcriptionnelle de l'expression de la E-cadhérine pourrait être associée à l'activation de l'expression du facteur de transcription Snail (Fig. 2) (Barbieri *et al.*, 1998; Batlle *et al.*, 2000; Cano *et al.*, 2000).

En conclusion, il est très certainement crucial de comprendre la régulation de la fonctionnalité du suppresseur de tumeur E-cadhérine par l'oncogène Akt car nous pourrions intervenir de manière ciblée lorsqu'un défaut majeur apparaîtra dans l'organisme.

Remerciements. – Ce travail a été supporté par des subventions de la Ligue nationale et départementale (Oise) contre le Cancer, Gefluc et l'ARC. Nous remercions les membres du laboratoire pour leur aide constante. Pennsylvanie de la Corbeille de Vénus nous a apporté des informations complémentaires précieuses et le CESFO du matériel indispensable.

BIBLIOGRAPHIE

Barbieri M. A., Kohn A. D., Roth R. A. & Stahl P. D., Protein kinase B/akt and rab5 mediate Ras activation of endocytosis. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 19367-19370.

- Batlle E. *et al.*, The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. *Nat. Cell. Biol.*, 2000, 2, 84-89.
- Bellacosa A., Testa J. R., Moore R. & Larue L., A Portrait of Akt kinases: human cancer and animal models depict a family with strong individualities. *Cancer Biol. Ther.*, 2004, 3, 268-275.
- Bellacosa A., Testa J. R., Staal S. P. & Tsichlis P. N., A retroviral oncogene, Akt, encoding a serine-threonine kinase containing an SH2-like region. *Science*, 1991, 254, 274-277.
- Cano A. *et al.*, The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat. Cell. Biol.*, 2000, 2, 76-83.
- Grille S. J. *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.
- Hirohashi S. & Kanai Y., Cell adhesion system and human cancer morphogenesis. *Cancer Sci.*, 2003, 94, 575-581.
- Ivanov D. B., Philippova M. P. & Tkachuk V. A., Structure and functions of classical cadherins. *Biochemistry (Mosc.)*, 2001, 66, 1174-1186.
- Kim D. *et al.*, Akt/PKB promotes cancer cell invasion via increased motility and metalloproteinase production. *Faseb J.*, 2001, 15, 1953-1962.
- Park B. K., Zeng X. & Glazer R. I., Akt1 induces extracellular matrix invasion and matrix metalloproteinase-2 activity in mouse mammary epithelial cells. *Cancer Res.*, 2001, 61, 7647-7653.
- Testa J. R. & Bellacosa A., Akt plays a central role in tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 10983-10985.
- Thiery J. P., Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer*, 2002, 2, 442-454.
- Thiery J. P., Cell adhesion in development: a complex signaling network. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2003, 13, 365-371.
- Vleminckx K., Vakaet L. Jr., Mareel M., Fiers W. & van Roy F., Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell*, 1991, 66, 107-119.

