

## Le contrôle de la balance survie/apoptose par la E-cadhérine : implication dans l'anoïkis des entérocytes

par Stéphane Fouquet, Verónica-Haydée Lugo-Martínez, Jean Chambaz, Philippe Cardot, Martine Pinçon-Raymond & Sophie Thenet

UMR 505 INSERM-UPMC, Laboratoire de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire de l'École Pratique des Hautes Études, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France. E-mail : Sophie.Thenet-u505@bhdc.jussieu.fr

Reçu le 21 septembre 2004

### RÉSUMÉ

Les cadhérines sont des glycoprotéines transmembranaires impliquées dans l'adhésion cellule-cellule. Des données récentes de la littérature suggèrent que les cadhérines classiques se comportent comme des récepteurs activés par l'adhérence cellule-cellule et contrôlent des signaux intracellulaires. Dans cet article, nous résumons les travaux concernant le rôle des cadhérines classiques dans le contrôle de la survie cellulaire, et les voies de signalisation impliquées.

Nous nous focalisons sur le devenir et le rôle de la E-cadhérine, la principale cadhérine classique exprimée dans les cellule épithéliales, dans l'apoptose induite par le détachement des entérocytes de la matrice extracellulaire (anoïkis). L'ensemble de ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives concernant le rôle de la E-cadhérine, une protéine dérégulée dans la majorité des carcinomes et considérée comme un suppresseur de tumeur.

### SUMMARY Control of the survival/apoptosis balance by E-cadherin: role in enterocyte anoikis

Cadherins are transmembrane glycoproteins involved in cell-cell adherence. Recent developments indicate that classical cadherins may act as adherence-activated signaling receptors. Here, we review recent data from the literature concerning the role of classical cadherins in the control of cell survival and the signaling pathways involved. We focus on the fate

and the role of E-cadherin, the main classical cadherin expressed in epithelial cells, in the cell death program triggered in enterocytes by loss of anchorage from the extracellular matrix (anoikis). These data open new perspectives on the key role of this protein, which is dysregulated in most carcinoma and is considered as a tumour-suppressor.

La E-cadhérine est une protéine majeure de l'adhérence cellule-cellule, calcium-dépendante, dans les cellules épithéliales. Elle appartient à la famille des cadhérines classiques et, d'une manière similaire aux intégrines, son rôle dans l'adhérence est étroitement associé à sa capacité à recruter sur son domaine cytoplasmique des complexes multi-moléculaires liés au cytosquelette (Jamora & Fuchs, 2002). Des arguments de plus en plus solides permettent de proposer que les cadhérines classiques fonctionnent également comme des récepteurs, activés par des interactions homophiliques avec les cadhérines des cellules adjacentes, et capables de transduire des signaux intracellulaires (Wheelock & Johnson, 2003; Yap & Kovacs, 2003). Cette signalisation, encore très mal connue, va d'une part réguler en retour les propriétés d'adhérence des cellules (*cf.* l'article de Gavard *et al.* dans le même volume) et, d'autre part, contrôler les événements clés de la vie cellulaire : prolifération, différenciation et survie. C'est le contrôle de la balance

survie/apoptose par les cadhérines qui sera abordé dans cet article.

### LES CADHÉRINES CLASSIQUES CONTRÔLENT LA SURVIE CELLULAIRE

L'hypothèse que l'adhérence participe au contrôle de la survie des cellules a été émise initialement sur la base de travaux mettant en évidence l'induction d'un programme d'apoptose dans des cellules détachées de leur substrat (Frisch & Francis, 1994; Meredith *et al.*, 1993). La mort cellulaire induite spécifiquement par la perte d'adhérence a été dénommée « anoïkis » (Frisch & Francis, 1994), et ce phénomène concerne, avec des sensibilités variables, la plupart des types cellulaires (Meredith & Schwartz, 1997). L'anoïkis interviendrait au cours du développement embryonnaire, par exemple pour la formation des cavités (Cocouvanis & Martin, 1995), et



dans l'homéostasie de certains tissus chez l'adulte, en particulier dans l'involution de la glande mammaire (Boudreau *et al.*, 1995) et probablement dans le renouvellement de l'épithélium intestinal (Grossmann, 2002). Une résistance à l'anoïkis se met en place au cours de la transformation cellulaire et de la tumorigenèse (Frisch & Screaton, 2001 ; Ruoslahti & Reed, 1994), et cette résistance semble corrélée à la capacité des cellules à former des métastases (Zhu *et al.*, 2001 ; Douma *et al.*, 2004).

Les intégrines, les récepteurs à la matrice extracellulaire, jouent un rôle majeur dans le contrôle de l'anoïkis : liées à un ligand adéquat, elles activent des voies de signalisation capables de favoriser la survie cellulaire et/ou de s'opposer à des signaux pro-apoptotiques. Les voies majeures qui ont été impliquées dans ces mécanismes sont les voies raf/ERK et PI3-kinase/akt (Frisch & Screaton, 2001). En absence de ligand adéquat pour les intégrines, l'hypothèse la plus simple est que l'apoptose est induite « par défaut », du fait de l'absence ou de la diminution des signaux de survie ; mais il a également été suggéré que l'anoïkis pourrait être induite par le recrutement direct, au niveau des intégrines non engagées, de molécules capables de mettre en route la machinerie apoptotique (Stupack & Cheresch, 2002).

Le rôle spécifique des interactions cellule-cellule dans le contrôle de la survie a été difficile à évaluer dans la mesure où, dans la plupart des modèles expérimentaux d'anoïkis, les interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire sont rompues simultanément. Des expériences d'inactivation génique ciblée, ou d'expression de protéines tronquées exerçant des effets dominants-négatifs, ont néanmoins permis de suggérer le rôle de la E-cadhérine dans le contrôle de la survie des cellules épithéliales de l'intestin (Hermiston & Gordon, 1995) et de la glande mammaire (Boussadia *et al.*, 2002), et celui de la VE-cadhérine dans la survie des cellules endothéliales au cours du développement (Carmeliet *et al.*, 1999). Les cadhérines ont été impliquées directement dans le contrôle de la survie par la démonstration que des cellules mises en suspension peuvent être sauvées de l'anoïkis si elles sont autorisées à s'agrèger *via* ces protéines (Kantak & Kramer, 1998 ; Bergin *et al.*, 2000 ; Tran *et al.*, 2002). Toutefois, la capacité des cadhérines à préserver la survie des cellules en absence d'interaction avec la matrice extracellulaire semble varier d'un type cellulaire à l'autre, et en fonction de l'état de transformation cellulaire (Pullan *et al.*, 1996 ; McGill *et al.*, 1997 ; Kantak & Kramer, 1998 ; Bergin *et al.*, 2000). L'adhérence *via* les cadhérines classiques est également capable de protéger de l'apoptose induite par d'autres signaux que la perte d'ancrage, comme par exemple l'activation de la protéine kinase C (Day *et al.*, 1999). La survie induite par l'adhésion *via* les cadhérines classiques semble dépendre dans la majorité des cas de l'activation de la PI3-kinase et de la kinase akt (Carmeliet *et al.*, 1999 ; Bergin *et al.*, 2000 ; Peluso *et al.*, 2001 ; Tran *et al.*, 2002). Mais le décryptage des voies de signalisation induite par les cadhérines est délicat du fait de la difficulté à activer de manière spécifique ces récepteurs, indépendamment d'autres interactions mises en jeu dans

l'adhérence cellulaire. L'approche la plus courante consiste à dépléter le milieu en calcium puis à ramener la concentration en calcium extracellulaire à sa valeur physiologique. L'organisation tridimensionnelle du domaine extracellulaire des cadhérines étant dépendante du calcium, ces expériences de « switch calcique » permettent d'activer l'adhérence cadhérine-dépendante. Cette approche a permis de suggérer que la N-cadhérine (Tran *et al.*, 2002) et la E-cadhérine (Pece *et al.*, 1999 ; Laprise *et al.*, 2002) sont capables d'activer la PI3-kinase et la kinase akt. Ce n'est que très récemment que s'est développée la possibilité d'activer les cadhérines par la liaison d'un ligand spécifique, constitué d'une protéine chimère comprenant l'intégralité du domaine extracellulaire (Briher *et al.*, 1996 ; Lambert *et al.*, 2000 ; Kovacs *et al.*, 2002 ; Lambert *et al.*, 2002), et d'en étudier les effets biologiques, en particulier le recrutement de protéines de signalisation sur le domaine cytoplasmique de la protéine endogène. Cette approche plus rigoureuse a confirmé l'activation de la PI3-kinase par la E-cadhérine (Kovacs *et al.*, 2002). Au moins dans certains cas, la signalisation induite par l'activation des cadhérines se fait *via* leur association à des récepteurs de facteurs de croissance (Wheelock & Johnson, 2003) ; par exemple, deux coopérations cadhérine-récepteur de facteur de croissance ont été impliquées dans le contrôle de la survie des cellules endothéliales : VEGFR-2/VE-cadhérine (Carmeliet *et al.*, 1999) et FGF-R/N-cadhérine (Erez *et al.*, 2004).

## RÔLE DE LA E-CADHÉRINE DANS L'ANOÏKIS DES ENTÉROCYTES

Un rôle particulièrement important de la E-cadhérine dans le contrôle du turn-over de l'épithélium intestinal a été initialement suggéré par l'observation d'une importante augmentation du nombre de cellules apoptotiques dans les villosités intestinales de souris transgéniques exprimant le fragment intracytoplasmique de la N-cadhérine dépourvu du domaine extracellulaire, qui exerce un effet dominant-négatif sur la E-cadhérine endogène (Hermiston & Gordon, 1995).

L'épithélium intestinal se caractérise par la rapidité impressionnante de son renouvellement. Les cellules épithéliales de l'intestin se différencient à partir de progéniteurs situés dans la crypte et migrent le long de la villosité au sommet de laquelle elles sont éliminées dans la lumière (Gordon & Hermiston, 1994). L'ensemble du processus est accompli en quelques jours, chez le rongeur comme chez l'Homme. S'il est maintenant admis que l'apoptose est impliquée dans l'élimination des cellules qui ont atteint le sommet de la villosité intestinale (Gordon & Hermiston, 1994 ; Mayhew *et al.*, 1999 ; Grossmann *et al.*, 2001), la nature précise du signal responsable de la mort de ces cellules demeure totalement inconnue. L'absence de perturbation de l'homéostasie intestinale chez des animaux génétiquement modifiés pour des gènes régulateurs de l'apoptose comme *bcl-2* ou *bax* milite pour un scénario dans lequel la mort cellulaire

serait une conséquence du détachement, et non l'inverse (Watson & Pritchard, 2000). Autrement dit, il est probable qu'un processus de type anoïkis est mis en jeu dans l'élimination des entérocytes (Grossmann, 2002).

Des observations ultrastructurales du processus de détachement des entérocytes au sommet des villosités montrent que la rupture des interactions cellule-lame basale précède la rupture des interactions cellule-cellule. La concomitance entre ce deuxième événement de perte d'adhérence et la condensation de la chromatine, caractéristique de l'apoptose, suggère un rôle important des interactions cellule-cellule dans l'induction de la mort des entérocytes au cours de leur détachement (Shibahara *et al.*, 1995).

L'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire et l'adhérence cellule-cellule exercent l'une sur l'autre un contrôle réciproque, selon des mécanismes complexes qui diffèrent en fonction des types cellulaires. Nous avons montré que l'interaction des cellules de la lignée entérocytaire Caco-2 avec la matrice extracellulaire *via* les intégrines renforce la polarisation cellulaire, et en particulier l'adressage de la E-cadhérine dans des complexes fonctionnels en interaction avec le cytosquelette d'actine (Schreider *et al.*, 2002). Nous avons donc fait l'hypothèse que la perturbation des complexes E-cadhérine-cytosquelette, sous l'effet de la perte d'adhérence cellule-matrice, pourrait participer à l'induction de l'anoïkis des entérocytes. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons mis au point un modèle d'épithélium normal de villosité intestinale de souris détaché de la lame basale, mais dans lequel les interactions cellules-cellules sont maintenues initialement. Nous avons montré que, sous l'effet de la rupture des interactions avec la lame basale, les cellules intestinales sont capables d'enclencher et d'exécuter un programme d'apoptose d'une rapidité surprenante, puisqu'environ 30 % des cellules sont apoptotiques après 30 minutes de culture en suspension (Fouquet *et al.*, 2004). Cette cinétique d'induction de l'anoïkis est très différente de celle observée avec les modèles classiques de cellules en culture, qu'elles soient transformées ou non, et pour lesquels l'apoptose est mise en évidence plusieurs heures après la perte d'ancrage (Frisch & Francis, 1994; Rosen *et al.*, 2000). À titre d'exemple, dans les cellules épithéliales mammaires, même si un événement ultra-rapide comme la translocation de la protéine pro-apoptotique bax à la mitochondrie peut être mis en évidence dès 15 minutes après le détachement, il faut attendre 2 heures pour commencer à détecter l'activation de la caspase-3, et 8 heures pour observer 20 % de cellules apoptotiques (Wang *et al.*, 2003). En revanche, la cinétique d'anoïkis que nous mettons en évidence pour les entérocytes normaux est tout à fait semblable à celle qui a été décrite pour des colonocytes normaux (Strater *et al.*, 1996; Grossmann *et al.*, 2001). La rapidité remarquable avec laquelle l'anoïkis est exécutée dans les cellules épithéliales de l'intestin pourrait suggérer que des mécanismes de mort cellulaire particuliers sont mis en place. Pourtant, nous montrons que ce processus est de manière classique inhibé par la surexpression de la protéine anti-apoptotique bcl-2, et qu'il met en jeu la caspase initiatrice -9 et les caspases exécutrices -6 et -3 (Fouquet

*et al.*, 2004), des mécanismes communs à l'ensemble des processus apoptotiques faisant intervenir la voie dite «endogène» (Kaufmann & Hengartner, 2001).

L'étude du devenir de la E-cadhérine au cours de l'anoïkis des entérocytes montre que la E-cadhérine disparaît des contacts cellule-cellule précocement, avant l'apparition de la morphologie apoptotique des noyaux, et est dégradée rapidement. Contrairement à ce qui a été décrit dans d'autres modèles d'apoptose (Schmeiser & Grand, 1999; Steinhilber *et al.*, 2001), ce processus n'est pas une simple conséquence de l'activation des caspases ou d'autres protéases activées au cours de l'apoptose, puisque la E-cadhérine n'est pas protégée par l'inhibition de l'apoptose (Fouquet *et al.*, 2004). Il semble donc que la disparition de la E-cadhérine soit un événement situé relativement en amont dans la cascade apoptotique induite par le détachement des entérocytes. En accord avec cette hypothèse, nous pouvons montrer que la modification du complexe E-cadhérine à la suite du détachement participe à l'induction de l'anoïkis, puisque l'apoptose est augmentée en présence d'un anticorps bloquant anti-E-cadhérine, et diminuée en présence d'une protéine chimère agoniste de la E-cadhérine (Fouquet *et al.*, 2004). Nos résultats suggèrent donc que, dans les entérocytes normaux, la perte d'ancrage à la lame basale entraîne une modification du complexe E-cadhérine qui a pour conséquence 1) une perte de signaux de survie ou une induction de signaux pro-apoptotiques et 2) la disparition de la membrane et la dégradation de la E-cadhérine. Les voies de dégradation de la E-cadhérine dans ce système restent à caractériser; elles feraient intervenir le lysosome et/ou le protéasome (Fouquet *et al.*, 2004), ce qui a été décrit au cours des processus de déstabilisation des jonctions (Tsukamoto & Nigam, 1999; Xiao *et al.*, 2003; Davis *et al.*, 2003). Au cours de l'involution de la glande mammaire et de la prostate, la perte d'adhérence E-cadhérine-dépendante est également un événement en amont de l'activation de l'apoptose, dans ce cas induite par le retrait des hormones (Vallorosi *et al.*, 2000). Dans ce modèle, le mécanisme de dégradation de la E-cadhérine fait intervenir un clivage du domaine de liaison à la  $\beta$ -caténine et semble donc différent de celui mis en jeu dans l'anoïkis des entérocytes. La régulation du trafic et de la dégradation de la E-cadhérine et de ses partenaires, comme la  $\beta$ -caténine, semble donc faire intervenir une grande variété de mécanismes, en fonction des types cellulaires et des situations physiologiques (Bryant & Stow, 2004), et il paraît indispensable de préciser ces voies pour comprendre comment, dans chacune de ces situations physiologiques, s'intègrent et se répondent les signaux extracellulaires, l'adhérence et les signaux intracellulaires.

## POLARITÉ, E-CADHÉRINE ET SENSIBILITÉ À L'ANOÏKIS

La E-cadhérine est considérée comme un suppresseur de tumeur : son expression et/ou sa fonction sont perdues dans la majorité des carcinomes. Cette étape de perte de



polarisation et l'acquisition de propriétés de cellules plus mobiles, appelée aussi transition épithélio-mésenchymateuse, est une étape clé au cours de la progression tumorale. La réexpression de la E-cadhérine dans des cellules carcinomateuses déficientes suffit à diminuer les propriétés invasives de ces cellules (Thiery, 2002) (cf. aussi l'article de Grille *et al.* dans ce volume).

À côté de la régulation de la motilité cellulaire et de l'invasion, le rôle suppresseur de tumeur de la E-cadhérine pourrait également s'expliquer par sa capacité à réguler la sensibilité des cellules à différents signaux apoptotiques. L'expression du gène anti-apoptotique *bcl-2* est diminuée par la ré-expression de la E-cadhérine dans des cellules de carcinome mammaire (Sasaki *et al.*, 2000), et par la mise en place des interactions cellule-cellule dans les cellules MDCK (Frisch *et al.*, 1996). De manière cohérente, la N-cadhérine, qui est souvent surexprimée aux dépens de la E-cadhérine dans les carcinomes invasifs (Christofori, 2003), augmente au contraire l'expression de *bcl-2* (Tran *et al.*, 2002). Cette régulation négative de gènes anti-apoptotiques par la E-cadhérine pourrait expliquer en partie la mise en place de la sensibilité à l'anoïkis lorsque les cellules atteignent une certaine densité cellulaire (Frisch & Francis, 1994; Frisch *et al.*, 1996).

Parallèlement, des travaux suggèrent que des gènes «épithéliaux», comme celui codant pour la E-cadhérine, et des gènes pro-apoptotiques sont co-régulés. Il a été montré que, dans certaines conditions, la protéine adénovirale E1A peut agir comme un suppresseur de tumeur : elle augmente l'expression de gènes épithéliaux, dont celui de la E-cadhérine, et sensibilise les cellules à l'anoïkis. Ces deux fonctions sont liées à la capacité de E1A à interagir avec la protéine co-répresseur CtBP (C-terminal binding protein), capable de réprimer conjointement plusieurs gènes épithéliaux et pro-apoptotiques (Grootclaes *et al.*, 2003; Grootclaes & Frisch, 2000).

Il semble donc que la E-cadhérine joue un rôle complexe puisqu'elle est capable de transduire des signaux de survie, alors que son expression est associée à une sensibilisation à certains signaux apoptotiques, en particulier les perturbations d'adhérence. L'étude dynamique des différents partenaires et des voies de trafic et de dégradation de la E-cadhérine en réponse à différents signaux intra- et extra-cellulaires est maintenant indispensable pour comprendre par quels mécanismes cette protéine d'adhérence participe au contrôle de la balance survie/apoptose dans les cellules épithéliales.

**Remerciements.** – Nous remercions l'Association François Aupetit pour son soutien, ainsi que nos collègues de l'Unité 505.

## BIBLIOGRAPHIE

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.

- Boudreau N., Sympon C. J., Werb Z. & Bissell M. J., Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix. *Science*, 1995, 267, 891-893.
- 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.
- Briher W. M., Yap A. S. & Gumbiner B. M., Lateral dimerization is required for the homophilic binding activity of C-cadherin. *J. Cell. Biol.*, 1996, 135, 487-496.
- Bryant D. M. & Stow J. L., The ins and outs of E-cadherin trafficking. *Trends Cell. Biol.*, 2004, 14, 427-434.
- Carmeliet P., Lampugnani M. G., Moons L., Breviaro F., Compernelle V., Bono F., Balconi G., Spagnuolo R., Oostuyse B., Dewerchin M. *et al.*, Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis. *Cell*, 1999, 98, 147-157.
- Christofori G., Changing neighbours, changing behaviour: cell adhesion molecule-mediated signalling during tumour progression. *Embo J.*, 2003, 22, 2318-2323.
- Coucouvanis E. & Martin G. R., Signals for death and survival: a two-step mechanism for cavitation in the vertebrate embryo. *Cell*, 1995, 83, 279-287.
- Davis M. A., Ireton R. C. & Reynolds A. B., A core function for p120-catenin in cadherin turnover. *J. Cell. Biol.*, 2003, 163, 525-534.
- Day M. L., Zhao X., Vallorosi C. J., Putzi M., Powell C. T., Lin C. & Day K. C. E-cadherin mediates aggregation-dependent survival of prostate and mammary epithelial cells through the retinoblastoma cell cycle control pathway. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 9656-9664.
- Douma S., Van Laar T., Zevenhoven J., Meuwissen R., Van Garderen E. & Peeper D. S., Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. *Nature*, 2004, 430, 1034-1039.
- Erez N., Zamir E., Gour B. J., Blaschuk O. W. & Geiger B., Induction of apoptosis in cultured endothelial cells by a cadherin antagonist peptide: involvement of fibroblast growth factor receptor-mediated signalling. *Exp. Cell. Res.*, 2004, 294, 366-378.
- Fouquet S., Lugo-Martinez V. H., Faussat A. M., Renaud F., Cardot P., Chambaz J., Pincon-Raymond M. & Thenet S., 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.
- Frisch S. M. & Francis H., Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J. Cell. Biol.*, 1994, 124, 619-626.
- Frisch S. M. & Screaton R. A., Anoikis mechanisms. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2001, 13, 555-562.
- Frisch S. M., Vuori K., Kelaïta D. & Sicks S., A role for Jun-N-terminal kinase in anoikis; suppression by *bcl-2* and *crmA*. *J. Cell. Biol.*, 1996, 135, 1377-1382.
- Gordon J. I. & Hermiston M. L., Differentiation and self-renewal in the mouse gastrointestinal epithelium. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1994, 6, 795-803.
- Grootclaes M., Deveraux Q., Hildebrand J., Zhang Q., Goodman R. H. & Frisch S. M., C-terminal-binding protein corepresses epithelial and proapoptotic gene expression programs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2003, 100, 4568-4573.
- Grootclaes M. L. & Frisch S. M., Evidence for a function of CtBP in epithelial gene regulation and anoikis. *Oncogene*, 2000, 19, 3823-3828.
- Grossmann J., Molecular mechanisms of "detachment-induced apoptosis-Anoikis". *Apoptosis*, 2002, 7, 247-260.
- Grossmann J., Walther K., Artinger M., Kiessling S. & Scholmerich J., Apoptotic signaling during initiation of detachment-induced apoptosis ("anoikis") of primary human intestinal epithelial cells. *Cell. Growth Differ.*, 2001, 12, 147-155.

- 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.
- Jamora C. & Fuchs E., Intercellular adhesion, signalling and the cytoskeleton. *Nat. Cell. Biol.*, 2002, 4, E101-E108.
- 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.
- Kaufmann S. H. & Hengartner M. O., Programmed cell death: alive and well in the new millennium. *Trends Cell. Biol.*, 2001, 11, 526-534.
- Kovacs E. M., Ali R. G., McCormack A. J. & Yap A. S., E-cadherin homophilic ligation directly signals through Rac and phosphatidylinositol 3-kinase to regulate adhesive contacts. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 6708-6718.
- 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.
- Lambert M., Padilla F. & Mege R. M., Immobilized dimers of N-cadherin-Fc chimera mimic cadherin-mediated cell contact formation: contribution of both outside-in and inside-out signals. *J. Cell. Sci.*, 2000, 113, 2207-2219.
- Laprise P., Chailier 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.
- Mayhew T. M., Myklebust R., Whybrow A. & Jenkins R., Epithelial integrity, cell death and cell loss in mammalian small intestine. *Histol. Histopathol.*, 1999, 14, 257-267.
- McGill G., Shimamura A., Bates R. C., Savage R. E. & Fisher D. E., Loss of matrix adhesion triggers rapid transformation-selective apoptosis in fibroblasts. *J. Cell. Biol.*, 1997, 138, 901-911.
- Meredith J. E. Jr., Fazeli B. & Schwartz M. A., The extracellular matrix as a cell survival factor. *Mol. Biol. Cell.*, 1993, 4, 953-961.
- Meredith J. E. Jr. & Schwartz M. A., Integrins, adhesion and apoptosis. *Trends Cell. Biol.*, 1997, 7, 146-150.
- 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.
- Peluso J. J., Pappalardo A. & Fernandez G., E-cadherin-mediated cell contact prevents apoptosis of spontaneously immortalized granulosa cells by regulating Akt kinase activity. *Biol. Reprod.*, 2001, 64, 1183-1190.
- Pullan S., Wilson J., Metcalfe A., Edwards G. M., Goberdhan N., Tilly J., Hickman J. A., Dive C. & Streuli C. H., Requirement of basement membrane for the suppression of programmed cell death in mammary epithelium. *J. Cell. Sci.*, 1996, 109, 631-642.
- Rosen K., Rak J., Leung T., Dean N. M., Kerbel R. S. & Filmus J., Activated Ras prevents downregulation of Bcl-X(L) triggered by detachment from the extracellular matrix. A mechanism of Ras-induced resistance to anoikis in intestinal epithelial cells. *J. Cell. Biol.*, 2000, 149, 447-456.
- Ruoslahti E. & Reed J. C., Anchorage dependence, integrins, and apoptosis. *Cell.*, 1994, 77, 477-478.
- Sasaki C. Y., Lin H. & Passaniti A., Expression of E-cadherin reduces bcl-2 expression and increases sensitivity to etoposide-induced apoptosis. *Int. J. Cancer.*, 2000, 86, 660-666.
- Schmeiser K. & Grand R. J., The fate of E- and P-cadherin during the early stages of apoptosis. *Cell Death Differ.*, 1999, 6, 377-386.
- Schreider C., Peignon G., Thenet S., Chambaz J. & Pinçon-Raymond M., Integrin-mediated functional polarization of Caco-2 cells through E-cadherin-actin complexes. *J. Cell. Sci.*, 2002, 115, 543-552.
- Shibahara T., Sato N., Waguri S., Iwanaga T., Nakahara A., Fukutomi H. & Uchiyama Y., The fate of effete epithelial cells at the villus tips of the human small intestine. *Arch. Histol. Cytol.*, 1995, 58, 205-219.
- Steinhusen U., Weiske J., Badock V., Tauber R., Bommert K. & Huber O., Cleavage and shedding of E-cadherin after induction of apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 4972-4980.
- Strater J., Wedding U., Barth T. F., Koretz K., Elsing C. & Moller P., Rapid onset of apoptosis in vitro follows disruption of  $\beta$ 1-integrin/matrix interactions in human colonic crypt cells. *Gastroenterology*, 1996, 110, 1776-1784.
- Stupack D. G. & Cheresch D. A., Get a ligand, get a life: integrins, signaling and cell survival. *J. Cell. Sci.*, 2002, 115, 3729-3738.
- Thiery J. P., Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer.*, 2002, 2, 442-454.
- Tran N. L., Adams D. G., Vaillancourt R. R. & Heimark R. L., Signal transduction from N-cadherin increases Bcl-2. Regulation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway by homophilic adhesion and actin cytoskeletal organization. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 32905-32914.
- Tsukamoto T. & Nigam S. K., Cell-cell dissociation upon epithelial cell scattering requires a step mediated by the proteasome. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 24579-24584.
- Vallorosi C. J., Day K. C., Zhao X., Rashid M. G., Rubin M. A., Johnson K. R., Wheelock M. J. & Day M. L., Truncation of the  $\beta$ -catenin binding domain of E-cadherin precedes epithelial apoptosis during prostate and mammary involution. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 3328-3334.
- Wang P., Valentijn A. J., Gilmore A. P. & Streuli C. H., Early events in the anoikis programme occur in the absence of caspase activation. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 19917-19925.
- Watson A. J. M. & Pritchard D. M., Lessons from genetically engineered animal models VII. Apoptosis in intestinal epithelium: lessons from transgenic and knockout mice. *Am. J. Physiol.*, 2000, 278, G1-G5.
- Wheelock M. J. & Johnson K. R., Cadherin-mediated cellular signaling. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2003, 15, 509-514.
- Xiao K., Allison D. F., Kottke M. D., Summers S., Sorescu G. P., Faundez V. & Kowalczyk A. P., Mechanisms of VE-cadherin processing and degradation in microvascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 19199-19208.
- Yap A. S. & Kovacs E. M., Direct cadherin-activated cell signaling: a view from the plasma membrane. *J. Cell. Biol.*, 2003, 160, 11-16.
- Zhu Z., Sanchez-Sweetman O., Huang X., Wiltout R., Khokha R., Zhao Q. & Gorelik E., Anoikis and metastatic potential of cloudman S91 melanoma cells. *Cancer Res.*, 2001, 61, 1707-1716.

