

UE 7 Master BCPP
Le Lundi 24 Octobre 2011
18H - 20H
Professeur : M. HAY Eric
Ronéotypeur : BATTINI Thomas

CADHERINES ET CANCERS

SOMMAIRE

I - LES DIFFERENTES CADHERINES

- 1) Mise en évidence des liaisons
 - a) Liaisons calcium dépendantes
 - b) Liaisons homophiles
- 2) La superfamille des cadherines
- 3) Fonctions des cadherines

II - Cadherines et cancers

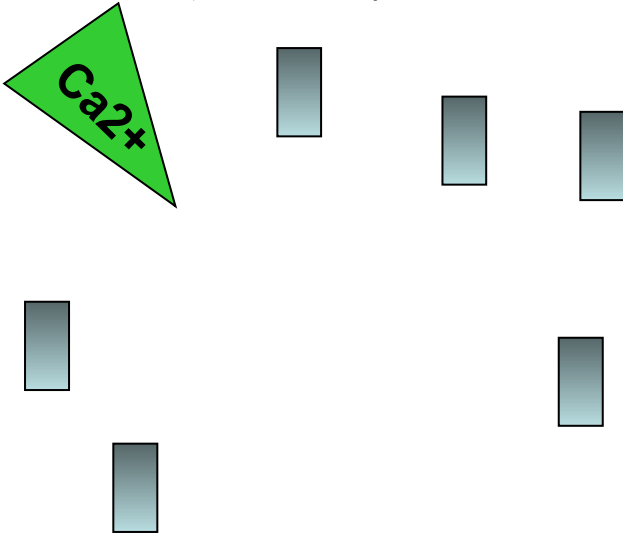
- 1) Suppresseurs de tumeurs
- 2) Mécanismes de la perte de synthèse de la E-cadherine
- 3) Mécanismes de la perte d'activité de la E-cadherine
- 4) Évolution des rapports entre les différentes cadherines
- 5) Cadherines, CAM et cancers
- 6) Généralités cadherines et cancers
- 7) Thérapies ?

III - Conclusion et perspectives

I - Les différentes cadherines

1) Mise en evidences des liaisons

a) Calcium dépendantes

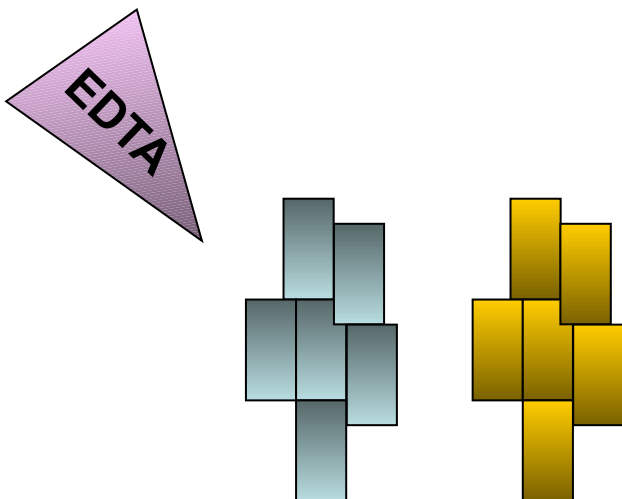


Mise en evidence sur une culture de cellules d'eponges (eucaryotes) qui ont la particularité de s'agreger entres elles.

- Si on met en culture de l'EDTA : dissociation.
- Si Magnesium : rien
- Si Calcium : agrégation

On a donc un mécanisme calcium dépendant qui gère l'interaction cellule/cellule.

b) homophiles



Mise en evidence sur culture de cellules de deux eponges differentes.

- Si ajout d'EDTA : toutes les cellules se dissocient
- Si ajout de Calcium : réassociation mais de manière spécifique : melange specifique de chaque type d'eponges.

2) La superfamille des cadhérines.

- CADHERINES : PROTEINE D'ADHESION HOMOPHILE

PLUS DE 80 MEMBRES (VERTEBRES ET INVERTEBRES)

REPETITION DE DOMAINE CADHERINE SEQUENCE DE 110 ACIDES AMINES
CONTENANT LE MOTIF: DRE, DNXCNPXF ET DXD

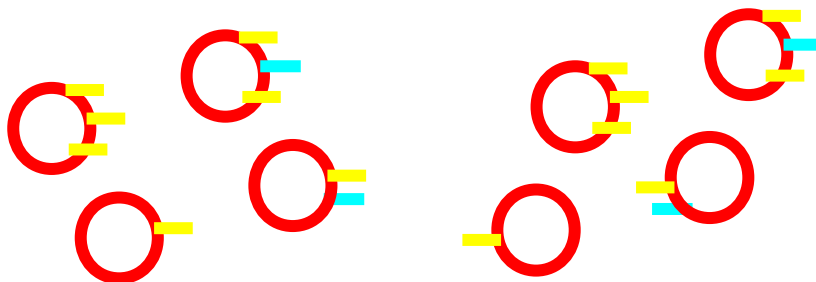
ACTIVITE CALCIUM DEPENDANTE

L'APPARIEMENT DES CADHERINES VA DÉPENDRE:

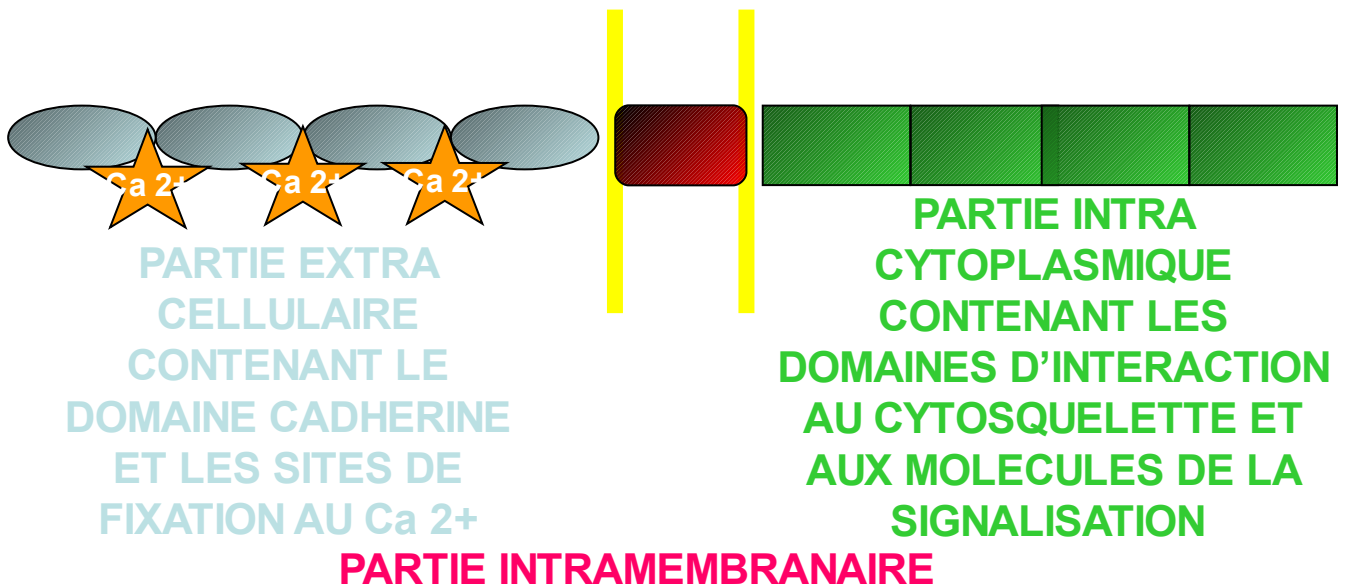
du taux de calcium

de l'expression des quantitatives des cadhérines

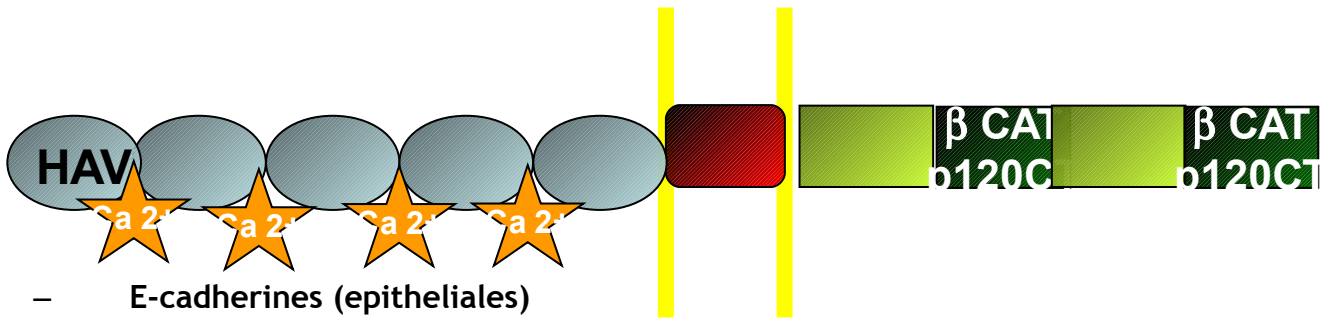
de l'expression différentielle des différentes
cadhérines



STRUCTURE DE LA PROTÉINE



Les cadherines de TYPE 1 : Les classiques

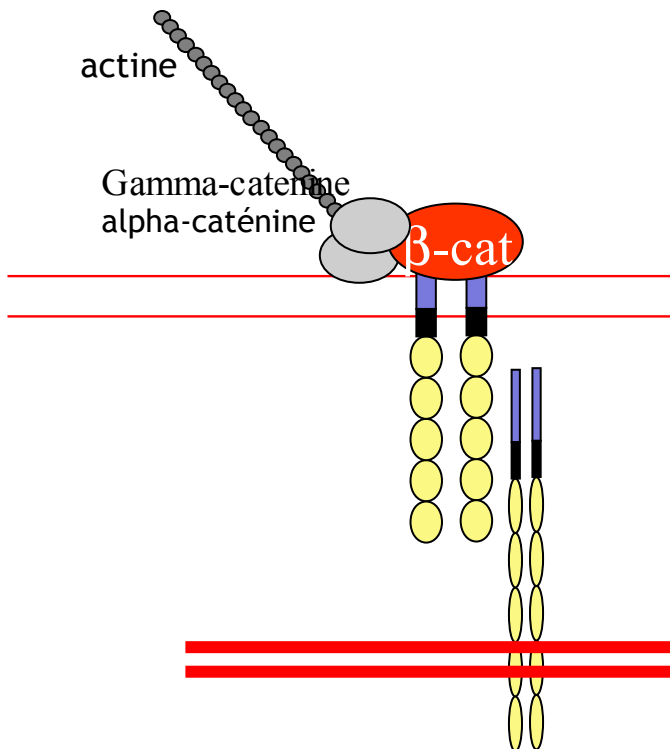


- E-cadherines (epitheliales)
- N-cadherines (neurales)
- P-cadherines (placentale)
- R-cadherines (retinale)

IMPLIQUEES DANS DES LIAISONS ADHERENTES

Elles presentent une repetition du motif HAV, 4 sites de fixation au Calcium. Elles ne sont pas forcément spécifique du tissu, c'est à dire qu'on ne trouve pas, par exemple, la E-cadherines seulement dans les tissus épithéliaux. B-Cat et p120CT sont des protéines impliquées dans l'adhérence cellule/cellule.

Interaction entre le cytosquelette et les cadhérines



On a un recrutement de la B-Cat par le complexe actine/gamma-cat/alpha-cat, qui a son tour permet le recrutement des filaments d'actine qui vont être liés indirectement aux cadherines via ce complexe.

La destruction du complexe gamma/alpha-cat, diminue beaucoup l'affinité des cadherines de cellules voisines.

Les cadhérines sont présentes uniformément sur l'ensemble de la cellule, et en rajoutant du calcium on voit que la cadherine n'est visible qu'au contact cellule/cellule. Cette expérience a été réalisée grâce à des anticorps luminescents.

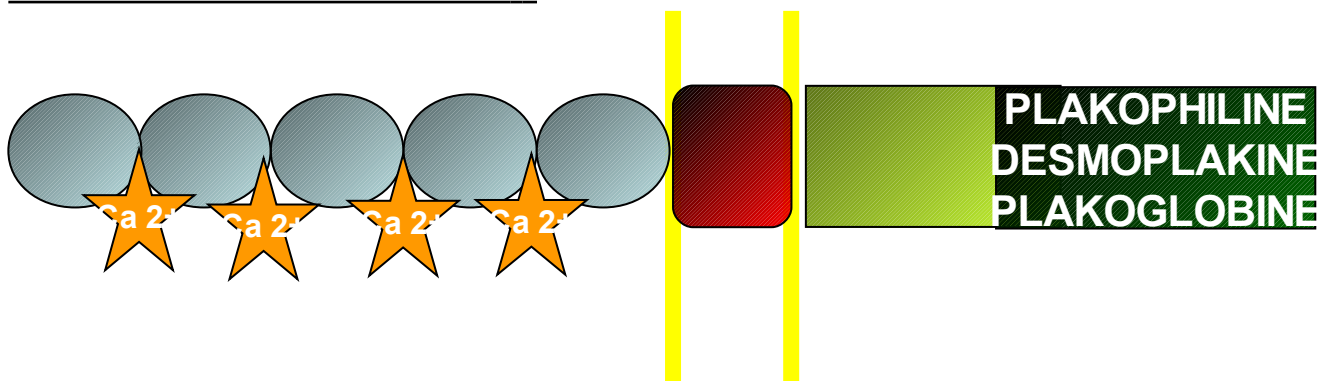
Les cadhérines de type II : Les atypiques

- VE-cadherines (endothéliales vasculaire)
- K-cadherines (rénales)
- T-cadherines (tronquées)

IMPLIQUÉES DANS DES LIAISONS ADHÉRENTES FORTES . Liaisons difficiles à réguler par la cellule.

Il n'y a plus de domaine HAV mais sont toujours calcium dépendantes. La T-cadherine ne présente pas de domaine intracellulaire (B-cat et p120CT pour type I), c'est pour cela qu'on l'appelle la cadherine tronquée, elle n'a pas d'interaction avec les filaments. sa fonction est méconnue.

Les cadherines desmosales :

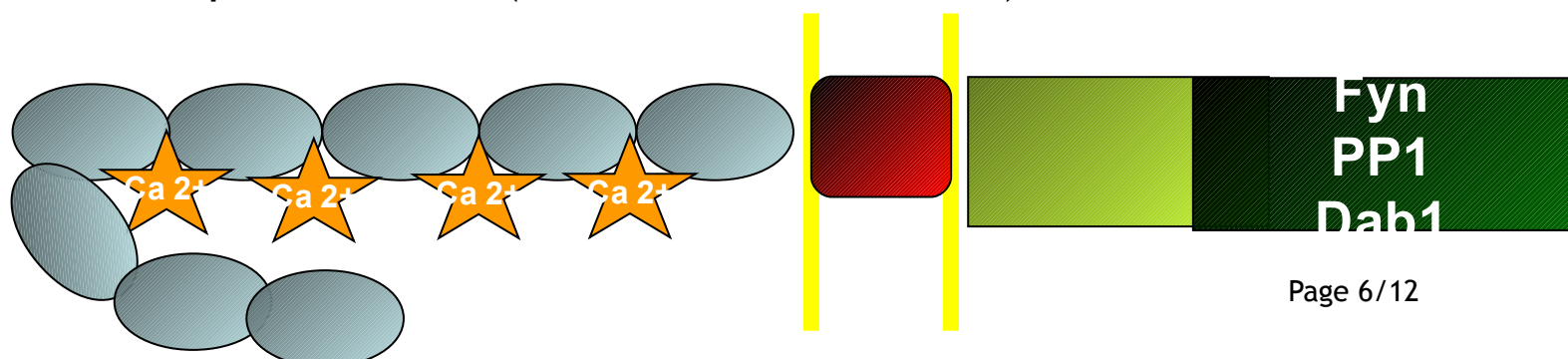


Les liaisons ne sont plus adhérentes mais hétérophiles. Ces liaisons ne se font plus grâce aux filaments d'actine mais aux filaments intermédiaires grâce à un complexe desmosomal constitué de plakophiline, desmoplakine et plakoglobine. Elles ont une action plus ponctuelle. On a comme type de cadhérines desmosales :

- desmocollines 1,2 et 3
- desmogleines 1,2 et 3

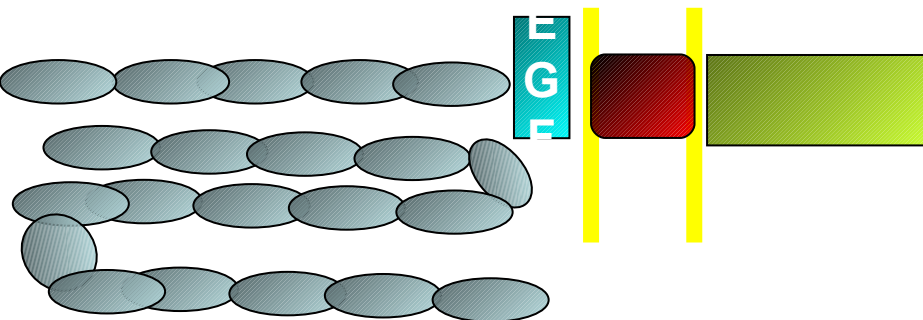
On a pour ces cadherines, non pas une distribution sur toute la membrane, mais au contraire une distribution bien précise, plus focale. Elle laisse un espace péricellulaire pour les échanges entre les deux cellules.

Les protocadhérines (4 à 11 domaines cadherines)



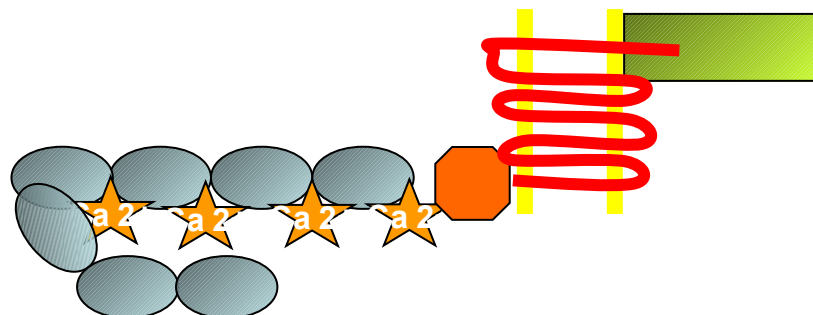
Elles jouent le rôle de neurorécepteurs, elles captent des neurotransmetteurs et recrutent des protéines fines telles que PP1 et Dab1.
On a les protocadhérines alpha, beta et gamma.

Les Fat Like Cadhérines (supérieur à 30 domaines cadhérines)



? Elles possèdent un domaine de type EGF (facteur de croissance épithélial). Son mécanisme d'interaction avec les autres cellules reste encore indéterminé.

Les cadhérines FLAMINGO (7 domaines cadhérines)



? Elles se caractérisent par 7 domaines transmembranaires, le rôle et les fonctions de cette cadhérines sont encore indéterminés.

3) FONCTIONS DES CADHERINES

- molécules clefs de la morphogenèse embryonnaire (neurulation, gastrulation)
- responsables de la polarisation cellulaire.
- Responsables de la cohérence des tissus.
- Participant aux échanges cellules/cellules.
- Participant à la réponse immunitaire.
- Participant au processus de l'inflammation.
- Participant à la régulation de la prolifération et à la différenciation cellulaire.
- Participant au phénomène de mort cellulaire, tumorigenèse et des métastases.

Il existe des pathologies dues à la perte de l'interaction cellules/cellules.

- pemphigus vulgaris (pathologie dermique)
- leukocyte adhesion deficiency (LAD) (infection à répétition, retard mental...)
- inflammation chronique de l'intestin (maladie de Chron)

Des mutations sur les cadhérines ou protocadhérines peuvent induire des déficiences auditives et des dégénérescences rétiniennes.

MOLECULES EFFECTRICES DE LA SIGNALISATION INTRACELLULAIRE :

- Protéine Rho-GTPase associée aux cadhérines via la caténine p120
- La E-cadhérine permet la dimérisation du récepteur FGF
- rôle dans la régulation de certaines protéines kinases (ERK, PKA et PKC via AKAP)
- Les cadhérines interfèrent avec la voie canonique de Wnt.

SIGNALISATION DE LA VOIE WNT :

La Beta catenine, sans la cadherine va etre recrutée par un complexe:GSK3B/Ax in/APC, et va etre phosphorylée, puis ubiquitinée et ensuite dirigée dans le proteasome et etre detruite. Quand il n'y a pas de stimulation, on a une degradation permanente de la beta-cat qui est libre. Mais n'oublions pas qu'il y a un stockage protégé de la beta-caténine fixé aux cadhérine.

En presence de Wnt, Wnt se fixe sur Frizzled qui fonctionne avec LRP5/LRP6, inhibant ainsi le complexe GSK3B/AXin/APC, et donc la Beta-Catenine ne sera plus dégradée et restée libre pour ensuite se transloquer dans le noyau et jouer le rôle de co-facteur de transcription en s'associant avec la protéine TCF.

II- CADHERINES ET CANCERS

1)Suppresseurs de tumeurs

- La perturbation de la fonctionnalité de la E-Cad induit la transformation de cellules épithéliales normales en cellules invasives.
- La surexpression de la E-cad dans les cellules carcinomateuses reduit leur capacité d'invasion.
- Dans de nombreux cancers la perte d'expression de la E-Cad est corrélée avec l'agressivité de la tumeur.

La perte de la E-cadhérine implique:

- une augmentation de la prolifération cellulaire par perte de la regulation de la voie Wnt.
- Une augmentation de la migration cellulaire par perte de l'interaction cellule/cellule (métastases)
- une baisse de la sensibilité cellulaire au phénomène apoptotique.

2) Mecanisme de la perte de synthese de la E-Cadhérine.

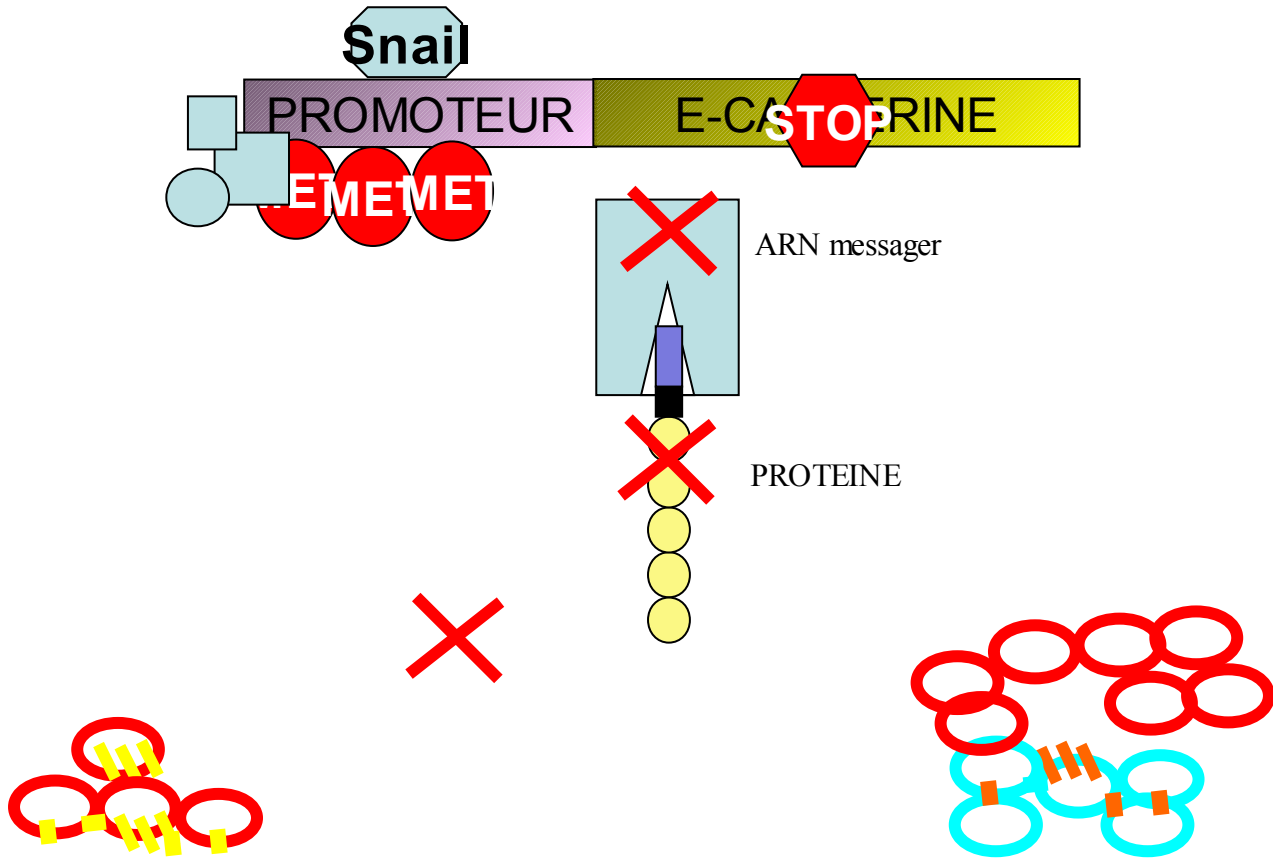
- mutation non-sens sur le gène codant la E-cad.
- Augmentation de l'expression des facteurs represseurs de la transcription de la E-cad.
- Regulation post-transcriptionnelle et transcriptionnelle par le miRNA.
- Hyperméthylation du promoteur de la E-cad.

On peut baisser la Ecad par hypermethylation, inhibiteur comme snail, codon stop, ces mecanismes aboutit à une perte de l'arn messenger. On a aussi le phenomène miRNA. Cela inhibe la synthèse proteique, possibilité à la cellule de disséminer et de former des metastases.

3)Mecanisme de la perte d'activité de la E-cadhérine.

Son expression est normale, mais le cancer va induire une diminution ou perte de son activité. La cadherine peut perdre son activité par mutation sur la partie intracellulaire au niveau des site de fixation de la Beta-Cat, si on perd cette interaction, on perd le rôle de stockage de la Beta-caténine et la capacité à relier les fibres du cytosquelette.

On peut aussi avoir une mutation sur la Beta-caténine qui va plus reconnaître la cadhérine.
 Pareillement, une mutation de l'alpha-Caténine qui va empêcher le recrutement des fibres du cytosquelette, et donc perdre l'adhésion car le complexe alpha/beta-caténine ne sera plus reconnu.

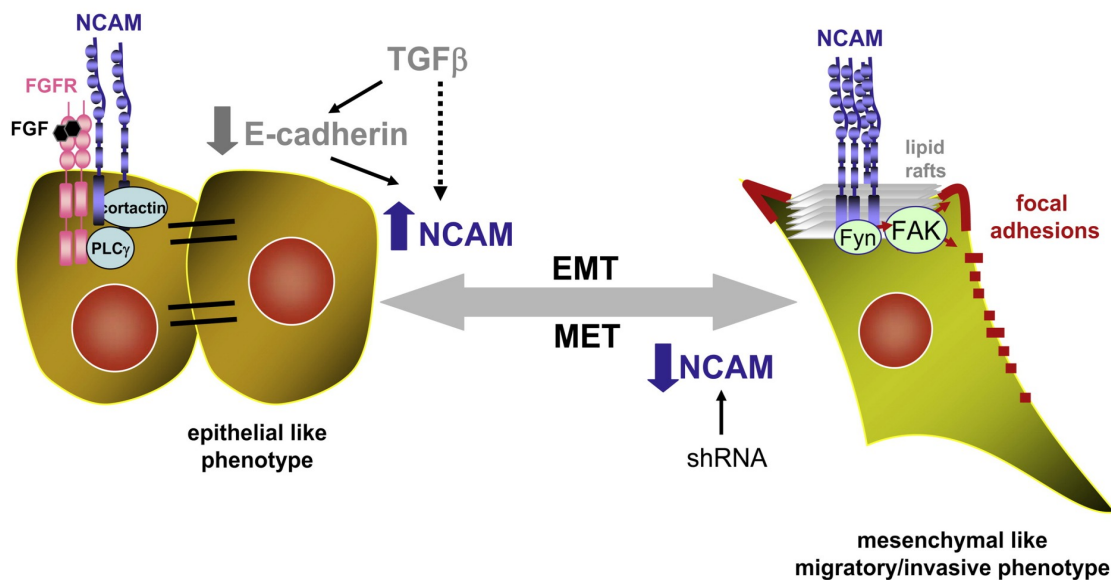


4) Evolution des rapports entre les différentes cadhérines

La surexpression de la N-cadhérine dans les cellules où elle n'est normalement pas présente entraîne la dissociation des cellules et augmente l'agressivité de la tumeur.

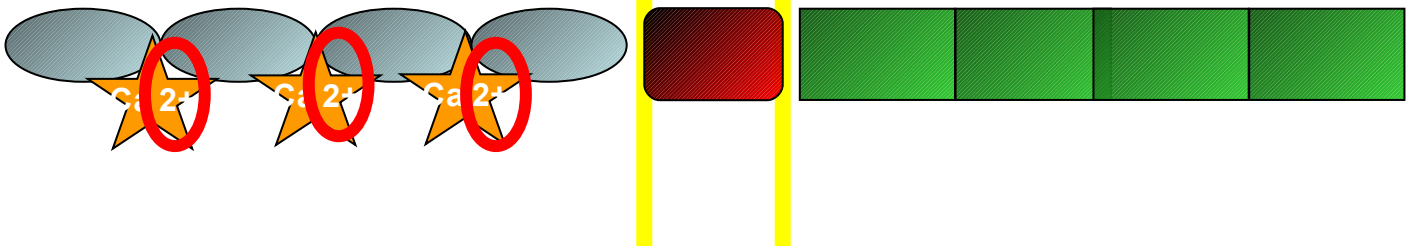
5) Cadhérine, CAM et cancers.

Putative NCAM-associated signalling changes during EMT



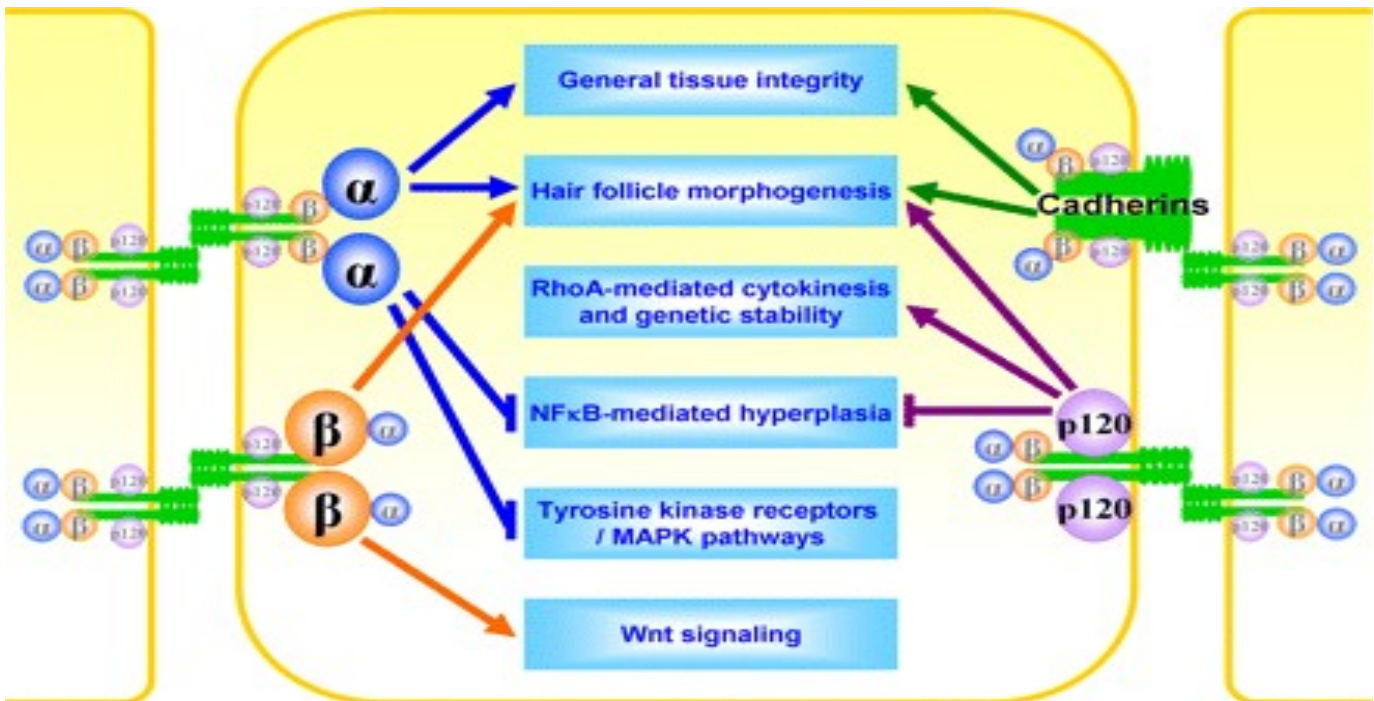
Transition de cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses qui ont des particularités migratoires et invasives très importantes. Ce passage (EMT) se caractérise par une diminution de la E-CAD, qui régule NCAM en l'augmentant et NCAM augmente la prolifération. Plus on a d'NCAM plus on a activation de la voie FAC qui permet le recrutement des intégrines et donc la mobilité cellulaire, qui entraîne une migration . La N-cad va inhiber l'expression de la E-cad qui augmente la NCAM et donc augmenter la possibilité de migration et d'invasion.

6) Généralités.



La modification des cadhérine peut subvenir après mutation sur le domaine extracellulaire ce qui entraîne :

- gain de fonction : plus grande affinité pour les tissus, plus grande résistance à l'apoptose, augmentation de la mobilité.
- Perte de fonction : perte de cohésion des tissus, perte de la régulation des rtk



Beta-Caténine :

- régulation de la voie Wnt
- formation de follicules capillaires.

Alpha-Caténine :

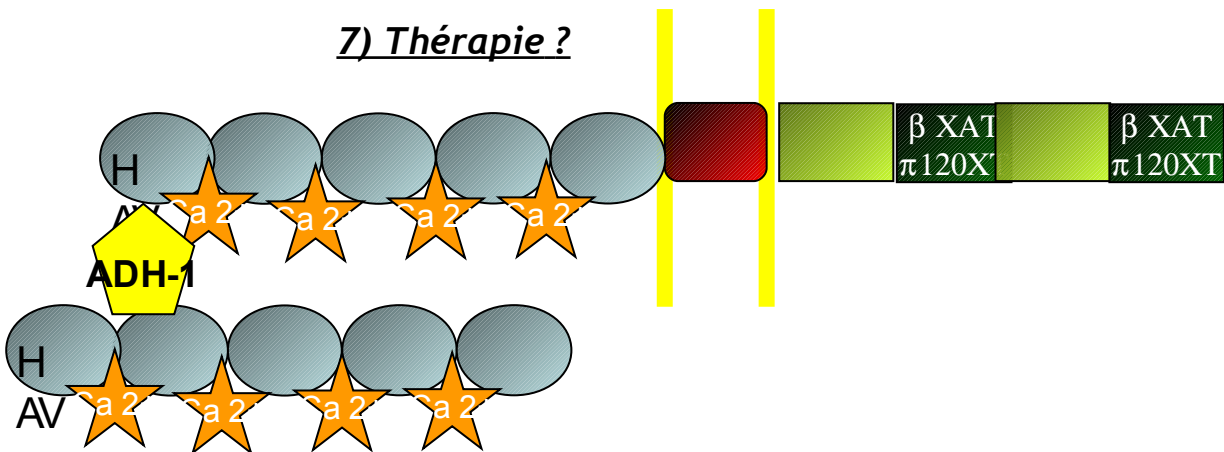
- intégrité du tissu
- regule l'expression capillaire
- inhibe NfκB-mediated hyperplasia
- inhibe les récepteurs à tyrosine kinase souvent activé par des facteurs de croissance.

P120 :

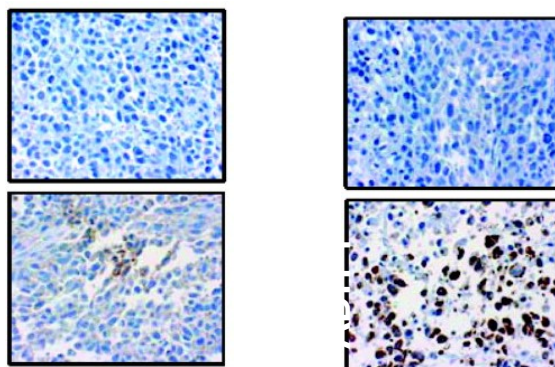
- formation de follicule capillaires.
- Regule la protéine Rho
- Inhibe la NfκB-mediated hyperplasia.

L'ensemble des cadhérines regule l'intégrité des tissus.

7) Thérapie ?



Le peptide ADH-1 (autre nom de la E-cad) va reconnaître le motif d'adhésion des cadherines et empêcher la fixation des cadhérines entre elles. Donc quand ADH-1 on perd la capacité d'adhérence. En thérapie, on mesure l'apoptose dans une culture et on s'aperçoit que quand on met une molécule pro-apoptotique comme le melphalan (chimiothérapie) ces cellules répondent faiblement à la mort cellulaire. Ce cancer est donc résistant à la chimiothérapie. Si on injecte ADH-1, il n'a pas d'effet pro-apoptotique, en revanche il augmente fortement la sensibilité des cellules à la mort cellulaire.



III- CONCLUSION ET PERSPECTIVES.

TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTES CADHERINES IMPLIQUEES DANS LES CANCERS :

ANTI-TUMORAL :

- E-Cad (seins, prostate, intestin, poumons, uterus, foie)
- P-Cad (mélanome)
- H-Cad (poumons, leucémie)
- T-Cad (adénocarcinome)
- N-Cad (ostéosarcome)

PRO-TUMORAL :

- N-Cad (seins)
- P-Cad (seins)
- T-Cad (foie)
- E-Cad (epiderme)
- Ob-Cad (prostate)

Les cadhérines jouent un rôle essentiel dans :

- le phénotype cellulaire
- le développement embryonnaire
- la régulation de la signalisation intracellulaire
- la regulation de l'invasivité des cellules sarcomateuses

La maitrise de la regulation de l'expression des cadhérines ainsi que la connaissance des voies de signalisation en aval des cadhérines pourront faire de ces cadhérines des cibles pharmacologiques préférentielles.