

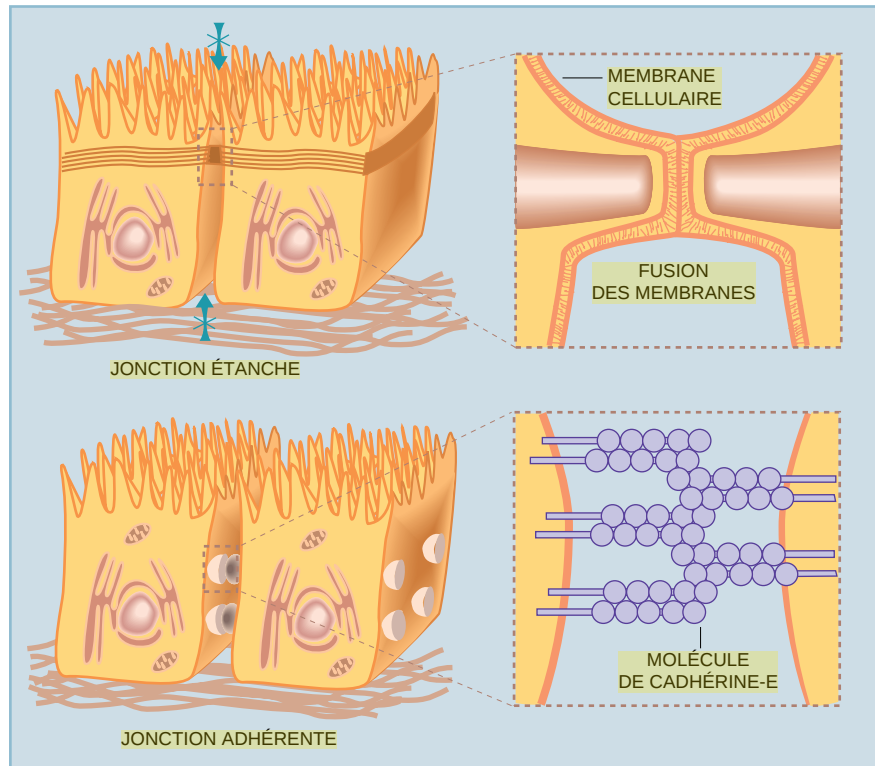
relient, assurant la cohésion du tissu épithélial.

Comme le gène *fat* appartient à la famille des gènes codant les cadhérines, on s'interroge : les cadhérines ont-elles, chez les vertébrés, une fonction de suppression de tumeurs ? On sait que la région génétique qui contient le gène codant la Cadhérine-E contient un gène suppresseur de tumeurs, mais on n'a pas encore démontré que ces deux gènes n'en font qu'un. Divers arguments sont en faveur de cette hypothèse : des lignées cellulaires qui expriment peu de Cadhérine-E deviennent malignes, d'autant plus que la quantité de Cadhérine-E exprimée est faible. Inversement, on peut inhiber le caractère invasif de lignées cellulaires issues de carcinomes, en introduisant dans les cellules le gène codant la Cadhérine-E. Enfin, dans certains carcinomes, on retrouve souvent des mutations dans le gène codant la Cadhérine-E. La perte de l'adhérence cellulaire favorise le développement des tumeurs, et les molécules d'adhérence, assurant les jonctions, auraient un rôle antitumoral.

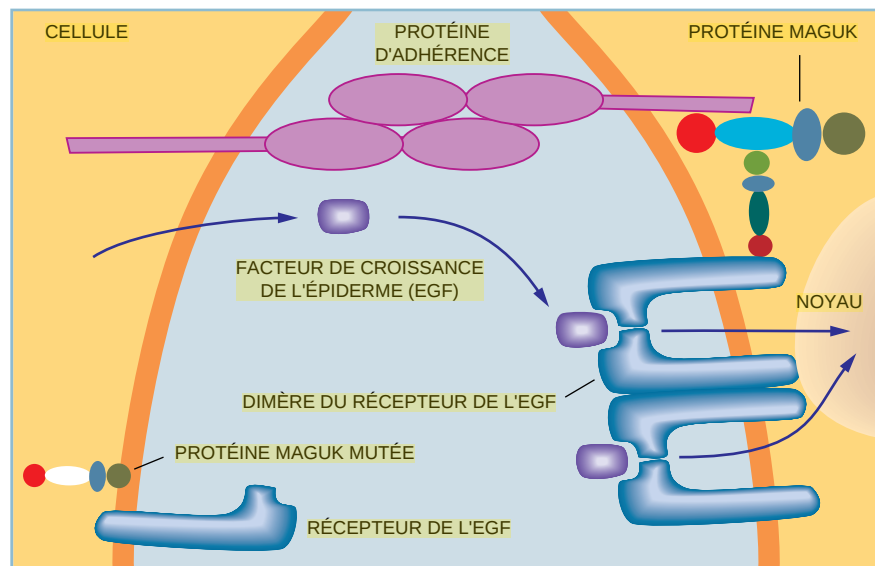
Communication cellulaire et jonctions étanches

Un dysfonctionnement des jonctions étanches, qui participent à la transmission des signaux d'une cellule à l'autre, aboutirait également à la formation de tumeurs. Les mutations du gène *disc-large* se manifestent par une transformation néoplasique des épithéliums larvaires. Ce gène code la protéine Disc-large, qui appartient à la superfamille des protéines MAGUK. Ces protéines sont localisées sur la face interne de la membrane plasmique, et sont concentrées aux jonctions étanches. Elles peuvent se lier directement aux protéines transmembranaires qui forment ces jonctions, ainsi qu'à d'autres protéines transmembranaires qui y sont associées. Elles participent notamment à l'organisation des membranes cellulaires, en regroupant les récepteurs aux endroits des jonctions étanches.

Ainsi, des protéines MAGUK assurent une agglutination des récepteurs de l'EGF à proximité des jonctions étanches. Le facteur de croissance EGF sert à la communication entre les cellules : libéré par une cellule, il se fixe sur son récepteur, porté par la cellule



3. LES JONCTIONS qui lient deux cellules adjacentes sont de deux types. Chez les vertébrés, les jonctions étanches, sont constituées de molécules permettant la fusion des membranes plasmiques. Elles forment des sortes de joints circulaires d'étanchéité, qui empêchent toute communication entre le milieu où baigne la partie supérieure des cellules et le milieu qui entoure leur base (en haut). Les jonctions adhérentes et les desmosomes sont organisés par points, à la façon de boutons-pression. Elles sont formées de l'assemblage de molécules adhérentes, des cadhérines, par exemple, qui s'enchevêtrent à l'endroit de la jonction (en bas).



4. LES PROTÉINES MAGUK participent à la communication entre les cellules épithéliales de drosophile. Quand une cellule libère le facteur EGF, un messager de l'information (à gauche), ce dernier ne transmet de messages qu'à condition de trouver son récepteur sur la cellule cible. Son récepteur est fonctionnel seulement s'il est dimérisé, c'est-à-dire constitué de l'assemblage de deux sous-unités. En outre, les récepteurs doivent être concentrés à proximité des jonctions étanches, où se transmet le signal. La protéine MAGUK, liée d'une part aux récepteurs de l'EGF et d'autre part aux molécules adhérentes de la jonction, assure une agglutination des récepteurs à proximité des jonctions (à droite). En revanche, quand la protéine MAGUK est mutée, les récepteurs ne forment plus de dimères et ne se concentrent plus près des jonctions : la communication entre les deux cellules est interrompue (à gauche).

voisine. Le récepteur de l'EGF est fonctionnel seulement quand deux sous-unités sont assemblées. Il est connecté aux molécules adhérentes de la jonction étanche par l'intermédiaire de protéines MAGUK, qui concentre les récepteurs de l'EGF près de la zone de communication. Quand le nombre de récepteurs, proches de la jonction étanche, est insuffisant, la signalisation est inefficace.

Chez la drosophile, l'absence de la protéine Disc-large aboutit à une désorganisation des jonctions étanches, qui s'accompagne d'une perte de la polarité cellulaire. Au lieu d'être concentrés dans les zones utiles, les récepteurs de l'EGF sont alors sans doute répartis uniformément à la surface des cellules dont le gène *disc-large* est muté. La réduction de la densité locale de ces récepteurs semble abolir leur fonction de signalisation.

L'analyse de la protéine Disc-large éclaire certains mécanismes humains : l'homologue humain du gène *disc-large* a récemment été isolé grâce aux informations de séquences fournies par la drosophile. La protéine Disc-large humaine se lie au produit du gène suppresseur de tumeurs *APC*, un gène de prédisposition au cancer colorectal chez l'homme ; elles participerait à la régulation de la prolifération cellulaire. Ainsi les protéines de la famille MAGUK joueraient un rôle indirect dans la

tumorigenèse : quand elles sont mutées ou absentes, elles désorganisent la signalisation intercellulaire, ce qui perturberait notamment la transmission des signaux antiprolifératifs.

Ainsi l'intégrité des jonctions adhérentes et des jonctions étanches est indispensable à la régulation de la prolifération des cellules épithéliales. Un autre type de jonction, les jonctions communicantes, participerait également à cette régulation. Deux cellules adjacentes mettent en commun deux molécules qui s'assemblent en un canal transmembranaire par lequel diverses molécules passent d'une cellule à l'autre. Ces canaux participent aux échanges moléculaires entre les cellules. Elles ont également un rôle antitumoral : un mutant de drosophile dont la structure ou le fonctionnement des jonctions communicantes est perturbé a diverses tumeurs.

L'échange de signaux intercellulaires requiert un contact étroit entre la cellule qui émet un signal et celle qui le reçoit. Les interactions fortes entre les molécules d'adhérence rendent efficaces des interactions de faible intensité entre une molécule signal et son récepteur. Réciproquement, les liaisons entre des ligands et leurs récepteurs, concentrés à proximité des jonctions intercellulaires renforcent l'adhérence entre les cellules communicantes.

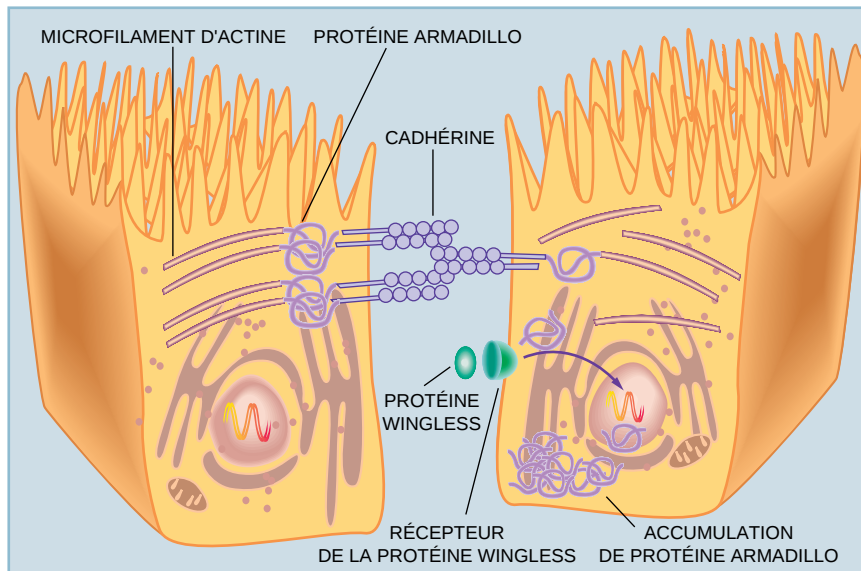
Toute désorganisation des jonctions perturbe plusieurs voies de signalisation. De surcroît, une anomalie d'un type de jonctions risque d'enrayer la formation et le fonctionnement des autres jonctions. Ainsi, en l'absence de Cadherine-E, les cellules épithéliales de l'embryon de drosophile ne forment pas de jonctions adhérentes, perdent leur polarité membranaire et présentent des jonctions étanches anormales. Adhérence, communication intercellulaire et prolifération cellulaire sont étroitement associées dans les pathologies cancéreuses.

Gènes du développement et cancer

Comment un signal peut-il agir sur l'adhérence et sur la communication cellulaire et, par voie de conséquence, sur la prolifération cellulaire ? Parce qu'il peut entraîner simultanément une réorganisation globale des contacts cellulaires et un changement de la programmation génétique. Ainsi, chez la drosophile, les molécules de Cadherine-E sont-elles reliées aux microfilaments d'actine par une protéine nommée Armadillo. Aux jonctions adhérentes, Armadillo assure le maintien de l'ossature des cellules. Au cours de l'embryogenèse, elle intervient dans la mise en place des segments de l'embryon.

Enfin, Armadillo participe aussi à la transduction du signal : en réponse à un signal Wingless, elle s'accumule dans le cytoplasme et dans le noyau. Aux jonctions adhérentes, la quantité de cette protéine semble diminuer : la délocalisation d'Armadillo de la membrane vers le cytoplasme, au cours de la fixation de la protéine Wingless, entraînerait une diminution de la force de cohésion des jonctions adhérentes. Dans le noyau, Armadillo se fixe à la protéine nucléaire LEF-1. Cette dernière se lie à l'ADN, notamment au promoteur du gène codant la Cadherine-E : on suppose que la synthèse de Cadherine-E diminue quand Armadillo se lie à LEF-1 ; l'adhérence intercellulaire et la transmission des signaux antiprolifératifs diminueraient.

Ainsi, dans le cytoplasme, la protéine Armadillo participerait à la transduction du signal Wingless ; dans le noyau, elle commanderait la transcription du génome ; aux jonctions adhérentes, elle serait l'un des consti-



5. LA PROTÉINE ARMADILLO a plusieurs fonctions : dans les jonctions adhérentes normales (à gauche), elle sert de lien entre les molécules de Cadherine-E et les microfilaments d'actine du cytosquelette, l'armature des cellules. Quand une protéine Wingless se lie à son récepteur, la protéine Armadillo s'accumule dans le cytoplasme, quitte partiellement la jonction adhérente et, dans le noyau, active ou inhibe la transcription du génome (à droite). Armadillo assure à la fois l'adhérence et la signalisation, ce qui montre combien ces deux fonctions sont liées.