NOUVELLE

La mort cellulaire au service de l'homéostasie épithéliale

Laurent Gagnoux-Palacios, Anne-Odile Hueber

Université Côte d'Azur,
Institut de biologie Valrose, CNRS,
Inserm, Parc Valrose,
Bâtiment des sciences naturelles,
28 avenue de Valrose, 06108 Nice Cedex 2,
France.

Laurent.GAGNOUX@univ-cotedazur.fr
Anne-Odile.HUEBER@univ-cotedazur.fr

► Le tissu épithélial constitue à la fois une barrière entre deux environnements et un lieu d'échanges de molécules. Ces fonctions sont assurées grâce à l'organisation structurale des cellules épithéliales jointives, qui établissent des contacts entre elles, mais aussi avec la matrice extracellulaire (MEC) sous-jacente. Ces contacts vont permettre d'établir une polarité cellulaire, en définissant un domaine latéral (en contact avec les cellules voisines), un domaine basal (en contact avec la MEC), et un domaine apical (en contact avec des cellules supra-basales dans le cas d'un épithélium stratifié, ou exposé à la lumière d'un organe creux dans le cas d'un épithélium simple) (Figure 1). Les contacts cellulaires sont assurés par différents types de protéines présentes à la surface cellulaire, telles que les intégrines et les cadhérines, qui sont respectivement impliquées dans les contacts entre la cellule et la MEC et entre cellules voisines. La mise en place de ces contacts définit une polarité cellulaire apico-basale, dont le maintien est indispensable au développement, à l'homéostasie et à l'intégrité fonctionnelle des tissus épithéliaux. La

polarité apico-basale permet notamment la localisation de protéines membranaires dans un domaine spécifique de la cellule épithéliale.

Rôle des jonctions adhérentes (JA) dans le maintien de l'intégrité des tissus épithéliaux et de la polarité apico-basale

Les cadhérines dites « classiques », telles que la E-cadhérine, jouent un rôle clé dans la structuration et l'organisation des tissus épithéliaux, ainsi que dans l'établissement de la polarité apico-basale (Figure 1). Le domaine cytosolique des cadhérines interagit avec des molécules adaptatrices, les caténines (α , β et p-120), pour former un complexe d'adhérence lié au cytosquelette d'actine : la jonction adhérente (JA) [1]. En plus de leur rôle dans l'adhérence entre cellules voisines, les JA contrôlent plusieurs voies de signalisation ainsi que l'activité de certains récepteurs de facteurs de croissance. Chez l'homme, les JA sont étroitement associées au complexe de polarité Scrib (*scribble*)/Dlg1 (*disc large homolog 1*)/Lgl (*lethal giant larvae*), qui est nécessaire à l'établissement

de la polarité apico-basale des cellules épithéliales (Figure 1). Dans certains tissus, la perte des JA a été associée à la perte de la polarité apico-basale. Inversement, l'établissement de la polarité et la présence du complexe Scrib facilite la stabilité des JA.

L'importance des JA dans l'homéostasie épithéliale a été montrée chez des animaux transgéniques chez lesquels l'absence des composants des JA induit une désorganisation tissulaire associée à une prolifération incontrôlée des cellules épithéliales, une perte de polarité apico-basale, une inflammation, et une perte de la fonction de barrière épithéliale [2]. Il n'est donc pas surprenant que la perte de certains composants des JA (caténines ou E-cadhérine) soit fréquemment observée dans de nombreuses tumeurs d'origine épithéliale.

La perte des JA dans divers épithéliums a également été associée à une augmentation de la mort cellulaire dans différents modèles animaux et au cours d'études *in vitro* (Figure 1) [3, 4]. Ces études suggèrent que les jonctions intercellulaires, tout comme les contacts cellules-MEC, induisent des signaux nécessaires à la

Figure 1. Structure et fonction des jonctions adhérentes et de la polarité apico-basale des cellules épithéliales. **A.** L'épithélium simple est ici utilisé comme exemple d'organisation épithéliale. La polarité des cellules épithéliales permet de définir différents domaines membranaires : apical, latéral et basal. Les contacts cellule-matrice extracellulaire (MEC) et cellule-cellule sont également schématisés. **B.** Modèle de formation des jonctions adhérentes (JA). Le domaine extracellulaire d'une cadherine « classique » est composé de 5 domaines cadherine (CD) répétés. Ces domaines vont interagir à la surface de la même cellule (en *cis*), puis entre cellules voisines (en *trans*) pour créer un contact intercellulaire. Le domaine cytoplasmique de la cadherine interagit directement avec la caténine p120 et la β -caténine (β -cat). L' α -caténine (α -cat) se lie à β -cat, et permet l'interaction avec le cytosquelette d'actine. D'autres partenaires de liaison d' α -cat modulent les interactions avec les fibres d'actine et la contractilité du complexe d'actomyosine. **C.** La formation des JA est impliquée dans plusieurs fonctions épithéliales. L'altération des JA entre cellules épithéliales entraîne donc plusieurs défauts fonctionnels.

survie cellulaire. Alors que les mécanismes de mort cellulaire liés à la perte d'adhérence des cellules à la MEC (anoïkis) sont connus depuis longtemps, les mécanismes impliquant les JA dans la survie cellulaire ont été moins étudiés. De même que la perte des JA, la perte d'expression des protéines du complexe de polarité apico-basale, telles que Scrib et Dlg1, dans des cellules d'un épithélium normal, chez la drosophile ou chez l'homme, induit l'apoptose et

l'élimination de ces cellules [5]. Cela suggère qu'il existe un mécanisme de « sécurité », conservé au cours de l'évolution, permettant de se débarrasser des cellules épithéliales ayant perdu leur contact avec les cellules voisines ou leur polarité apico-basale. Un tel mécanisme de contrôle de la survie cellulaire est crucial pour détecter et éliminer les cellules anormales des tissus épithéliaux, et éviter notamment le développement de tumeurs.

Les jonctions adhérentes régulent la survie cellulaire par différents mécanismes

Diverses explications tentent de rendre compte de l'implication des JA dans le contrôle de la survie cellulaire dans les épithéliums (Figure 2). La formation des JA peut induire des signaux de survie par la voie phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protéine kinase B (Akt), en modulant l'activité de récepteurs de certains facteurs de croissance, tels que l'EGF (*epidermal*

Figure 2. Mécanismes impliquant les jonctions adhérentes (JA) et le complexe de polarité dans le contrôle de la survie cellulaire. **A.** Représentation schématique de trois mécanismes moléculaires permettant d'expliquer le rôle des JA dans l'induction de la mort des cellules épithéliales. Les JA peuvent : (1) moduler les voies de survie cellulaire activées par des récepteurs de facteurs de croissance (RFC) ; (2) résister au stress mécanique en modulant l'activité de la kinase PAK ; (3) contrôler l'activité pro-apoptotique du récepteur de mort cellulaire Fas. **B.** Le complexe de polarité Scrib contrôle la signalisation pro-apoptotique des récepteurs du TNF chez la drosophile et chez l'homme. Chez la drosophile, l'activation d'un oncogène peut détourner ce mécanisme de sécurité passant par l'activation de la voie JNK et induire une signalisation pro-tumorale.

growth factor), le VEGF (vascular endothelial growth factor) ou l'angiopoïétine-1 [6]. Par ailleurs, la formation des JA, par leur connexion au cytosquelette d'actine, permet à l'épithélium de s'adapter aux forces mécaniques de tension lors des phases de compaction ou d'étirement, ce qui est indispensable à la survie des cellules. En réponse à un stress mécanique, les JA augmentent leur capacité de contraction en recrutant la ϵ -cadhérine et en activant un régulateur du complexe contractile d'actomyosine, la sérine/

thréonine kinase PAK (*p21-activated kinase*) [7]. Enfin, notre équipe a montré que les JA modulaient l'activité de récepteurs transmembranaires capables d'induire la mort cellulaire [9].

Le récepteur de mort cellulaire Fas est contrôlé par les JA et le complexe de polarité Scrib

Le récepteur membranaire Fas (CD95, TNFRSF6 [TNFRSF member 6] appartient à la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNFRSF), et

est exprimé dans presque tous les tissus épithéliaux humains. L'activation de Fas, induite par la liaison à son ligand (FasL), conduit au recrutement de protéines adaptatrices formant le complexe de signalisation DISC (*death-inducing signalling complex*), à l'origine de l'activation de caspases, ce qui conduit à la mort de la cellule par apoptose [8]. En plus de ces signaux pro-apoptotiques, l'activation de Fas peut également conduire à l'activation d'autres voies de signalisation (MAPK [*mitogen-acti-*

vated protein kinases], NF- κ B [nuclear factor- κ B], PI3K) pouvant agir sur des fonctions non-apoptotiques telles que la prolifération, la migration cellulaire, ou la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

Nous avons montré, dans des cellules épithéliales de côlon humain en culture, que les JA jouent un rôle clé dans le contrôle de la signalisation pro-apoptotique par le récepteur Fas [9]. En effet, l'inhibition de la formation des JA sensibilise fortement les cellules à la mort cellulaire induite par FasL. Dans ces cellules, Fas est principalement localisé dans les JA, ce qui limite la fixation de son ligand, FasL, donc l'activation des signaux pro-apoptotiques. De plus, nous avons montré qu'au sein des JA, Fas interagit avec la protéine Dlg1, qui appartient au complexe de polarité cellulaire Scrib-Dlg1-Lgl. L'interaction Fas-Dlg1 inhibe les signaux de mort cellulaire induits par FasL, ce qui suggère que Dlg1 interfère avec la formation ou la stabilisation du complexe DISC formé autour du domaine cytoplasmique de Fas. En conclusion, les signaux pro-apoptotiques induits par FasL dans des cellules épithéliales sont inhibés par au moins deux mécanismes complémentaires qui dépendent de la formation des JA et de l'établissement de la polarité apico-basale impliquant le complexe Scrib [9] (Figure 2).

Ce contrôle de la survie cellulaire par la polarité apico-basale pourrait être conservé au cours de l'évolution. En effet, nos résultats révèlent une similitude frappante avec ceux obtenus chez la drosophile, où l'activation du récepteur du TNF, Grnd (Grindelwald), par son ligand (Eiger), conduit à l'élimination par apoptose des cellules épithéliales ayant perdu leur polarité apico-basale suite à la suppression de l'expression de Scrib ou de Dlg1 [10]. L'activation de Grnd par Eiger active la kinase JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), induisant l'apoptose de la cellule épithéliale non-polarisée. Ainsi, chez la drosophile comme chez l'homme, les récepteurs de mort cellulaire peuvent

être activés suite à une perte de la polarité cellulaire, ce qui permet l'élimination des cellules épithéliales ayant perdu leur polarité apico-basale (Figure 2).

La face sombre de la perte de polarité des cellules épithéliales

Si la perte de Scrib ou de Dlg1 conduit à une élimination clonale des cellules par un mécanisme dépendant des récepteurs du TNF- α , il a néanmoins été démontré chez la drosophile que ce signal de mort éliminant les cellules anormales peut se transformer en signal pro-tumoral lors de l'activation d'un oncogène tel que Ras muté ou Notch¹ [11]. Dans ce cas, la voie de signalisation JNK induite par Eiger n'entraîne plus l'extrusion et la mort de la cellule, mais va au contraire favoriser la prolifération cellulaire en modulant notamment la voie de signalisation impliquant la protéine kinase Hippo, une voie majeure du contrôle de la croissance cellulaire. Chez l'homme, la signalisation pro-apoptotique de Fas peut également être inhibée et même conduire, dans les cellules cancéreuses ou exprimant une forme oncogénique de Ras, à l'induction d'une signalisation pro-tumorale favorisant la prolifération et la migration des cellules cancéreuses [12]. L'implication de la perte de polarité cellulaire ou des JA dans cette transformation d'un signal anti-tumoral en un signal pro-tumoral reste toutefois à étudier.

Conclusion

Ces résultats suggèrent que la perte des JA ou de la polarité cellulaire apico-basale des cellules épithéliales active des mécanismes de surveillance qui conduisent à l'élimination des cellules anormales par apoptose afin de protéger l'épithélium contre le danger d'une prolifération anarchique de ces cellules. L'un de ces mécanismes, probablement conservé au cours de l'évolution, passe par le contrôle des récepteurs de mort

cellulaire par les JA et les complexes de polarité. Ce dispositif de sécurité peut cependant être détourné par l'activation anormale, d'un oncogène capable de transformer la signalisation de mort cellulaire par apoptose en une signalisation pro-tumorale. Cette transformation, encore mal comprise, doit faire l'objet d'études futures, qui permettront de développer de nouveaux outils thérapeutiques anti-cancéreux. ♦

Cell death for maintaining epithelial homeostasis

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Harris TJ, Tepass U. Adherens junctions: from molecules to morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010 ; 11 : 502-14.
- Vasioukhin V, Bauer C, Degenstein L, et al. Hyperproliferation and defects in epithelial polarity upon conditional ablation of α -catenin in skin. *Cell* 2001 ; 104 : 605-17.
- Pontoriero GF, Smith AN, Miller LA, et al. Co-operative roles for E-cadherin and N-cadherin during lens vesicle separation and lens epithelial cell survival. *Dev Biol* 2009 ; 326 : 403-17.
- Livshits G, Kobielski A, Fuchs E. Governing epidermal homeostasis by coupling cell-cell adhesion to integrin and growth factor signaling, proliferation, and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 4886-91.
- Norman M, Wisniewska KA, Lawrenson K, et al. Loss of Scribble causes cell competition in mammalian cells. *J Cell Sci* 2012 ; 125 : 59-66.
- Carmeliet P, Lampugnani MG, Moons L, et al. Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis. *Cell* 1999 ; 98 : 147-57.
- Campbell HK, Salvi AM, O'Brien T, et al. PAK2 links cell survival to mechanotransduction and metabolism. *J Cell Biol* 2019 ; 218 : 1958-71.
- Kischkel FC, Hellbardt S, Behrmann I, et al. Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *EMBO J* 1995 ; 14 : 5579-88.
- Gagnoux-Palacios L, Awina H, Audebert S, et al. Cell polarity and adherens junction formation inhibit epithelial Fas cell death receptor signaling. *J Cell Biol* 2018 ; 217 : 3839-52.
- Andersen DS, Colombani J, Palmerini V, et al. The *Drosophila* TNF receptor Grindelwald couples loss of cell polarity and neoplastic growth. *Nature* 2015 ; 522 : 482.
- Brumby AM, Richardson HE. Scribble mutants cooperate with oncogenic Ras or Notch to cause neoplastic overgrowth in *Drosophila*. *EMBO J* 2003 ; 22 : 5769-79.
- Hoogwater FJ, Nijkamp MW, Smakman N, et al. Oncogenic K-Ras turns death receptors into metastasis-promoting receptors in human and mouse colorectal cancer cells. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 2357-67.

¹ Notch peut présenter des activités oncogéniques dans plusieurs cancers (cancer du sein ou leucémie lymphoblastique aiguë T).