

vironnement extracellulaire influencent donc l'ensemble de l'organisation intracellulaire depuis les structures périphériques jusqu'au positionnement interne des organites. L'axe noyau-centrosome, indicateur de l'orientation de la polarité cellulaire, est systématiquement orienté depuis les zones non adhésives vers les zones adhésives. Les mécanismes moléculaires et les lois physiques impliqués dans cette organisation restent encore à élucider. Cette réponse cellulaire joue certainement un rôle déterminant au cours

du développement et du renouvellement des tissus. Le dérèglement de la réponse cellulaire à son environnement adhésif induirait nécessairement des anomalies morphologiques et des dysfonctionnements physiologiques importants. ♦

Cell adhesion guides cell polarity

RÉFÉRENCES

1. Drubin DG, Nelson WJ. Origins of cell polarity. *Cell* 1996 ; 84 : 335-44.
2. Yeaman C, Grindstaff KK, Nelson WJ. New perspectives on mechanisms involved in generating epithelial cell polarity. *Physiol Rev* 1999 ; 79 : 73-98.
3. Ingber DE. Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development. *Int J Dev Biol* 2006 ; 50 : 255-66.
4. Singhvi R, Kumar A, Lopez GP, et al. Engineering cell shape and function. *Science* 1994 ; 264 : 696-8.
5. Thery M, Pepin A, Dressaire E, Chen Y, Bornens M. Cell distribution of stress fibres in response to adhesive environment geometry. *Cell Motil Cytoskeleton* 2006 ; 63 : 341-55.
6. Jiang X, Bruzewicz DA, Wong AP, Piel M, Whitesides GM. Directing cell migration with asymmetric micropatterns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 975-8.
7. Thery M, Racine V, Piel M, et al. From the cover: anisotropy of cell adhesive microenvironment governs cell internal organization and orientation of polarity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 19771-6.

NOUVELLE

Cancer familial du pancréas et gène *palladin* Un nouveau regard sur le processus cancéreux

Simone Gilgenkrantz

Médecine/Sciences, 9, rue Basse,
54330 Clérey-sur-Brénon, France.
sgilgenkrantz@medecinesciences.org

La découverte tout à fait exceptionnelle d'une famille où le cancer du pancréas se transmet de façon mendélienne a permis de découvrir un gène qui intervient très tôt dans le processus de cancérogenèse de ce carcinome pancréatique familial. Fait inattendu, le gène, nommé *palladin*, code une protéine qui participe à l'architecture du cytosquelette. Or, la perte de la polarité cellulaire, l'augmentation de la mobilité et l'envahissement des structures environnantes font partie intrinsèque du processus cancéreux. Il se pourrait donc que *palladin* soit un proto-oncogène et que des mutations, ici germinales, mais aussi somatiques dans les cancers sporadiques, interviennent précocement dans la survenue des cancers pancréatiques. Actuellement, il ne s'agit que d'une hypothèse, mais elle est assez signifiante pour que des recherches se poursuivent dans cette voie.

► Le cancer du pancréas est une des formes de cancer les plus sévères (95 % de mortalité à 5 ans). Il est rarement

détecté avant qu'il ait atteint le stade métastatique, car il a la particularité de n'occasionner que peu de symptômes. Il est presque toujours sporadique, mais les analyses de constellations familiales laissent supposer une implication génétique dans 10 % des cas. Il peut aussi survenir dans des syndromes de cancers familiaux (syndrome de Peutz-Jeghers, môles familiales atypiques ou mélanomes familiaux, entre autres).

Fait tout à fait exceptionnel, l'équipe de Teri Brenthall (Université de Washington, Seattle, États-Unis) avait découvert, en 1995, une famille dans laquelle 9 personnes étaient décédées d'un cancer du pancréas (adénocarcinome) et où l'établissement de l'arbre généalogique montrait clairement une transmission autosomique dominante [1]. Pour toutes les personnes de la famille (appelée famille X), un protocole de surveillance endoscopique, afin de détecter les dysplasies pancréatiques précancéreuses (PanIN,

pancreatic intra-epithelial neoplasia), avait, par la suite, été instauré. Les PanIN se subdivisent en 3 grades : le grade 1 correspond à une hyperplasie, le grade 2 à une dysplasie et le grade 3 à un carcinome *in situ*.

À la recherche d'un gène dans la famille X

En 2001, ce suivi avait permis de dépister 18 personnes à risque [2]. Une analyse de ségrégation familiale sur quatre générations (25 sujets) avait alors permis de trouver un locus de susceptibilité en 4q32-34 [3]. De nombreux gènes candidats se trouvant dans cette région, des séquençages de ceux-ci furent effectués sans réussir à trouver le gène impliqué. Une nouvelle stratégie fut alors adoptée, reposant sur une étude des *micro arrays* (243 séquences *Unigen* couvrant la région d'intérêt) avec expression comparative à partir de l'ADN de 10 cancers du pancréas sporadiques et de tissu précancéreux de malades de la famille [4].

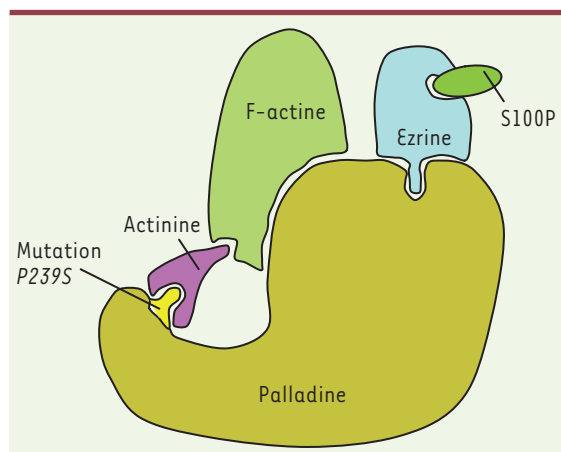


Figure 1. La palladine se lie à d'autres protéines, comme l'ezrine [6]. Il a été démontré que certaines protéines (ezrine et protéine S 100 P, entre autres) sont anormalement régulées dans le cancer du pancréas [9, 11] (d'après [4]).

La recherche reposait sur l'hypothèse suivante : avant que la transformation néoplasique n'entraîne de nombreux remaniements du génome, le gène muté devait pouvoir être détecté dans les tissus précancéreux. Si le gène était un suppresseur de tumeur, l'expression devait être éteinte ; si le gène était un proto-oncogène, l'expression devait être augmentée.

Dans cette recherche initiale, deux clones *palladin* apparurent nettement surexprimés dans la lésion précancéreuse et dans les 10 cancers sporadiques. Des mesures de l'expression montraient que celle-ci était plus élevée dans les cancers que dans les lésions précancéreuses.

Afin de valider ces premières constatations, des mesures de l'expression du gène *palladin* (avec des amorces des exons 9 et 10) furent effectués sur des tissus pancréatiques : 16 cancers sporadiques, 4 lésions précancéreuses, 9 tissus adjacents histologiquement normaux et 6 tissus pancréatiques normaux. Les résultats de la mesure de l'ARN *palladin* par RT-PCR quantitative confirmèrent la surexpression dans les cancers ainsi que dans les tissus adjacents, indiquant la précocité de la surexpression dans les processus cancéreux.

très conservée de la protéine palladine. L'hypothèse d'un simple polymorphisme paraît peu probable car la région modifiée semble fonctionnellement importante : elle code un site de liaison à l' α -actinine (Figure 1) [5].

Le gène *palladin*

Le gène *palladin* (ou *PALLP*) découvert en 2000, est nommé ainsi en l'honneur d'Andrea Palladio¹, architecte de la Renaissance italienne, du fait de son rôle clé dans l'architecture cellulaire. Il comporte 31 exons et au moins 8 transcrits alternatifs. Il a été isolé par l'équipe de Carol Otey (Université de Caroline du Nord, États-Unis) et code une protéine qui est un composant du réseau d'actine dans le cytosquelette [6]. Rappelons que l'actine est constituée de microfilaments de 9 nm (Figure 2) et que le réseau d'actine, localisé sous la membrane plasmique, constitue un maillage bi-dimensionnel associé à la membrane. Il forme des pôles supportant la membrane cellulaire et représente une véritable charpente pour le cytoplasme périphérique. Son interaction avec le domaine intracytoplasmique des intégrines, connectant la cellule à la matrice extracellulaire,

¹ A. Palladio (1508-1580) à qui on doit de nombreuses villas vénitienes, ainsi que l'édification de l'église San Giorgio Maggiore (1565) et de celle du Redemptore (1576).

Vingt gènes de la région d'intérêt furent séquencés sans déceler aucune anomalie. En revanche, dans la famille X, sur 12 sujets avec dysplasie ou cancer et 16 sujets indemnes, les résultats suivants ont été observés : tous les sujets atteints - et seulement eux - étaient porteurs d'une mutation dans le gène *palladin* : une transition C \rightarrow T entraînant un changement d'acide aminé, une sérine (hydrophile) au lieu d'une proline (hydrophobe) au site 239, dans une région

confère à la cellule sa polarité, sa forme, sa capacité d'adhérence et de contraction. Pendant la migration, le réseau se dynamise. La rupture du cytosquelette est directement liée au potentiel métastatique des cellules cancéreuses. Elles se détachent de la masse tumorale et deviennent capables de migrer.

Dans certains cancers, y compris les cancers du pancréas, des pertes d'hétérozygotie de la région 4q ont été observées. Mais les études en CGH (hybridation génomique comparative) n'ont montré ni perte ni gain au locus 4q32-43 dans les cancers pancréatiques [7]. En revanche, la surexpression, de même que le nombre des allèles dans les tissus de 2 malades de la famille X (avec chaque fois seulement 2 allèles), sont en faveur d'un rôle de proto-oncogène. Un séquençage du gène *palladin* dans 7 lignées cellulaires provenant de cancers pancréatiques sporadiques a permis de retrouver une autre mutation, à nouveau dans une région conservée du gène.

Conséquence de la mutation de *PALLP* sur la migration cellulaire

Afin de rechercher d'éventuelles différences entre l'architecture et le comportement des cellules avec palladine normale et palladine mutée, les auteurs ont transfecté des lignées de cellules HeLa. Ils ont pu constater que les cellules ayant reçu une protéine de fusion palladine-GFP (*green fluorescence protein*) ne montrent pas cette fluorescence verte diffuse observée dans l'ensemble du cytoplasme des cellules transfectées avec la séquence sauvage. On trouve en revanche des zones denses dans le cytoplasme d'amas de palladine, qui ne colocalisent pas avec l'actine. De plus, placées sur une membrane recouverte de fibronectine dans des chambres permettant de mesurer la migration, les cellules transfectées avec la séquence mutée ont une motilité de 33 % supérieure à celle des cellules transfectées avec la séquence sauvage. La mutation *P239S* induit donc une augmentation de la motilité cellulaire, comme dans les cellules cancéreuses [8].

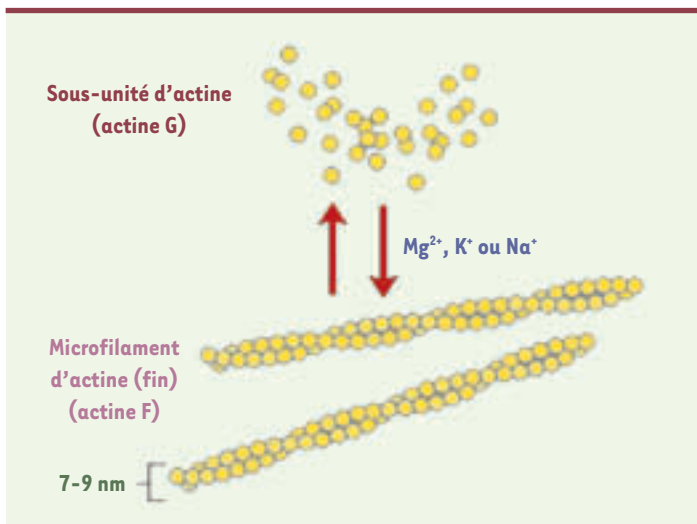


Figure 2. Structure des microfilaments d'actine.

Conclusions


Ce travail jette un nouvel éclairage sur les cancers pancréatiques. Mais les mutations du gène *palladin* n'ont été observées que dans une seule famille. On ignore actuellement si ce gène intervient dans l'émergence des cancers pancréatiques sporadiques. Chez la souris, on a pu observer que l'inactivation du gène *Pallp* a un effet létal, avec anomalie de fermeture du tube neural [10]. Il serait intéressant d'observer chez cet animal les conséquences du gène muté. On peut aussi se demander pourquoi cette mutation du gène *palladin* qui, dans sa forme sauvage, est ubiquitaire, n'a de consé-

quences sur le pancréas dans la famille X. De nombreux travaux ont été réalisés qui ont permis de connaître des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs intervenant dans les mécanismes d'apparition des cancers du pancréas. Il importe à présent de rechercher si *palladin* interagit avec eux. Par exemple, il serait intéressant de voir si *palladin* et *K-ras* ont une action conjointe. Dans la population générale, même dans les cas où une prédisposition familiale semble établie, cette découverte ne permet aucune recherche en vue d'un diagnostic pré-symptomatique. Mais elle représente un espoir de plus dans cette redoutable maladie qu'est le cancer du pancréas. ♦

Familial pancreatic cancer and palladin gene: a new look upon the cancer mechanisms

RÉFÉRENCES

1. Evans JP, Burke W, Chen R, et al. Familial pancreatic adenocarcinoma: association with diabetes and early molecular diagnosis. *J Med Genet* 1995; 32 : 330-5.
2. Berentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, et al. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1999; 131 : 247-55.
3. Eberle MA, Pflutzer R, Pogue-Geile KL, et al. A new susceptibility locus for autosomal dominant pancreatic cancer maps to chromosome 4q32-34. *Am J Hum Genet* 2002; 70 : 1044-8.
4. Pogue-Geile KL, Chen R, Bronner MP, et al. Palladin mutation causes familial pancreatic cancer and suggests a new cancer mechanism. *PLoS Med* 2006; 3 (online).
5. Ronty M, Taivainen A, Moza M, et al. Molecular analysis of the interaction between palladin and alpha-actin. *FEBS Lett* 2004; 566 : 30-4.
6. Otey CA, Rachlin A, Moza M, et al. The palladin/myotilin/myopalladin family of actin-associated scaffolds. *Int Rev Cytol* 2005; 246 : 31-58.
7. Nowak NJ, Gaile D, Conroy JM, et al. Genome wide aberrations in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 161 : 36-50.
8. Mesnil M. Jonctions communicantes et cancer : implications et perspectives. *Med Sci (Paris)* 2004; 20 : 197-206.
9. Crnogorac-Jurcovic T, Missiaglia E, Blaveri E, et al. Molecular alterations in pancreatic carcinoma: expression profiling shows that dysregulated expression of S 100 genes is highly prevalent. *J Pathol* 2003; 201 : 63-74.
10. Luo H, Liu X, Wang F, et al. Disruption of palladin results in neural closure defects in mice. *Mol Cell Neurosci* 2005; 29 : 507-15.
11. Akisawa N, Nishimori I, Iwamura T, et al. High levels of ezrin expressed by human pancreatic adenocarcinoma cell lines with high metastatic potential. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258 : 395-400.



Tarifs d'abonnement M/S - 2007

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 316 dans ce numéro de m/s

