



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com

**PATHOLOGIE
BIOLOGIE**

Pathologie Biologie 57 (2009) 548–554

Actualité biologique

Implications multiples du récepteur LRP-1 dans la progression tumorale

Multiple involvements of LRP-1 receptor in tumor progression

B. Langlois, H. Emonard, L. Martiny, S. Dedieu^{*}

*Laboratoire Signalisation des récepteurs matriciels (SiRMA), CNRS UMR MEDyC 6237,
université de Reims-Champagne-Ardenne (URCA), campus Moulin-de-la-Housse, BP 1039, 51687, Reims cedex 2, France*

Reçu le 30 mai 2008 ; accepté le 3 juillet 2008

Disponible sur Internet le 23 février 2009

Résumé

La perte de contrôle des activités protéolytiques matricielles constitue une étape critique de la progression tumorale. Le récepteur d'endocytose *low-density lipoprotein receptor-related protein-1* (LRP-1), de par sa fonction d'épuration de protéases extracellulaires impliquées dans les processus de dissémination métastatique a longtemps été perçu comme un suppresseur de tumeurs potentiel. En outre, ce récepteur semble à même de conditionner le microenvironnement péri-tumoral en internalisant certains facteurs de croissance et des protéines matricielles et pourrait ainsi participer activement au contrôle d'événements de signalisation impliqués dans la survie et la prolifération des cellules cancéreuses. Néanmoins, des données récentes nous amènent à reconsidérer le statut antitumoral initialement attribué à LRP-1. Un modèle plus complexe semble émerger, au sein duquel le récepteur LRP-1 constituerait un senseur de l'environnement péricellulaire et contrôlerait la dynamique du protéome membranaire. Par sa capacité à réguler la composition et le renouvellement des adhérences focales, l'organisation du cytosquelette ou encore le recyclage des intégrines, LRP-1 apparaît comme un acteur essentiel de la transition épithélio-mésenchymateuse, contribuant à l'agressivité des cellules cancéreuses. La distribution membranaire de LRP-1 au sein des radeaux lipidiques et son association avec des adaptateurs moléculaires intracellulaires spécifiques de l'origine tissulaire et du stade de progression des tumeurs semblent déterminantes dans son orientation en faveur de la progression tumorale. L'émergence de nouvelles fonctions pour LRP-1 offre de nombreuses perspectives en oncologie et nous permet d'envisager le développement de stratégies originales de contrôle de la progression tumorale autour du blocage ciblé de LRP-1.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Extensive proteolytic remodeling processes constitute a critical step during tumor progression. The endocytic receptor *low-density lipoprotein receptor-related protein-1* (LRP-1), by its function in the clearance of multiple extracellular proteases involved in metastatic spreading, has long been considered as a putative tumor suppressor. Moreover, the receptor is likely to control the peritumoral microenvironment by internalization of growth factors and matricial proteins and could therefore participate to the control of signaling events involved in survival and proliferation of cancer cells. Nevertheless, recent data lead to reconsider the initially attributed antitumor properties of LRP-1. A more complex model seems to emerge in which LRP-1 could constitute a sensor of pericellular environment and regulate the membrane proteome dynamics. By its control of focal adhesions composition and turn-over, regulation of the cytoskeleton organization and integrin endocytic recycling, LRP-1 appears as a crucial actor of the epithelial-mesenchymal transition, thereby reinforcing the aggressive phenotype of malignant cells. LRP-1 partitioning into rafts and association with tissue-type and tumor grade specific intracellular scaffold proteins appear crucial to determine its function in tumor progression. Those emerging aspects present numerous promising perspectives in oncology and allow envisaging the development of innovative strategies of control of tumor progression through the targeting of LRP-1.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : LRP-1 ; Cancer ; Matrice extracellulaire ; Endocytose ; Signalisation

Keywords: LRP-1; Cancer; Extracellular matrix; Endocytosis; Signaling

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephane.dedieu@univ-reims.fr (S. Dedieu).

1. Abréviations

AP-1	activating protein-1
AP-2	adaptor protein-2
ARH	autosomal recessive hypercholesterolemia protein
CTGF	connective tissue growth factor
Dab	disabled
ERK	extracellular signal-regulated kinase
FAK	focal adhesion kinase
ILK	integrin-linked kinase
JAK	janus kinase
JIP	JNK-interacting protein
JNK	c-jun N-terminal kinase
LRP-1	low density lipoprotein receptor-related protein-1
MAPK	mitogen-activated protein kinase
MMP	matrix metalloproteinase
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1
PDGF	platelet-derived growth factor
PI3K	phosphatidyl-inositol 3-kinase
PSD-95	postsynaptic density protein-95
PTB	phosphotyrosin binding domain
Rac1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
RhoA	Ras homology gene family member A
Shc	Src homology 2 domain containing protein
Src	sarcoma protein
Stat	signal transducer and activator of transcription
TGF β	transforming growth factor β
TIMP	tissue inhibitor of matrix metalloproteinase
tPA	tissue-type plasminogen activator
TSP	thrombospondin
tTG	tissue transglutaminase
uPA	urokinase-type plasminogen activator
uPAR	uPA receptor
VEGF	vascular endothelial growth factor

2. LRP-1 : un récepteur à potentiel antitumoral ?

Les protéases extracellulaires, telles que les métalloprotéases matricielles (MMP) et l'urokinase (uPA), de par leur capacité à dégrader la plupart des constituants de la matrice extracellulaire et des membranes basales, jouent un rôle majeur dans les processus physiopathologiques de remodelage tissulaire [1]. C'est particulièrement le cas lors du développement tumoral et de la dissémination métastatique. Une recherche active a donc naturellement été orientée vers la synthèse d'inhibiteurs de ces enzymes, mais les résultats cliniques se révèlent souvent très décevants [2]. Un mécanisme alternatif et efficace de contrôle de l'activité de ces protéases matricielles a émergé ces dernières années : c'est l'épuration endocytaire.

Le récepteur LRP-1 est un récepteur d'endocytose multifonctionnel qui fait partie de la famille des récepteurs aux LDL. Ce récepteur hétérodimérique, composé d'une partie extracellulaire de 515 kDa (LRP-1-515), reliée de façon non covalente à une sous-unité transmembranaire de 85 kDa (LRP-1-85) comportant un court domaine intracytoplasmique, est impliqué

dans le métabolisme de divers ligands dont certaines lipoprotéines, des endotoxines bactériennes, des virus ou bien encore des facteurs de croissance tels que le PDGF. LRP-1 participe également activement à l'internalisation de certaines protéines de la matrice extracellulaire et à leur adressage vers le compartiment lysosomal en vue de leur dégradation [3]. C'est notamment le cas de nombreuses enzymes protéolytiques fortement impliquées lors de l'invasion tumorale [4]. En effet, par son activité d'endocytose, LRP-1 est capable de réguler les niveaux d'expression et l'activité de certaines métalloprotéases matricielles. L'équipe du Dr Strickland a mis en évidence que la MMP-9, complexée ou non à son inhibiteur préférentiel, le TIMP-1, interagissait directement avec une forte affinité à LRP-1 [5]. La même équipe a rapporté que l'internalisation de la MMP-2 par LRP-1 nécessitait son interaction préalable avec la thrombospondine-2 (TSP-2) [6]. Notre équipe a également pu mettre en évidence un mécanisme alternatif d'endocytose de la MMP-2, indépendant de la TSP-2, après fixation à son inhibiteur le TIMP-2 [7]. Enfin, l'endocytose de la MMP-13 par LRP-1 semble faire appel à un mécanisme plus complexe impliquant un récepteur membranaire relais non encore identifié [8]. LRP-1 est également capable de moduler l'activité extracellulaire de l'urokinase, une sérine-protéase activée après fixation à son récepteur membranaire l'uPAR et inactivée par interaction avec son inhibiteur naturel PAI-1. Le complexe tripartite uPAR/uPA/PAI-1 est internalisé puis dégradé par un processus qui nécessite une redistribution membranaire de l'uPAR ainsi qu'une interaction directe entre LRP-1 et le domaine 3 d'uPAR [9].

Ainsi, de par sa capacité à internaliser et à cataboliser uPA, MMP-2, MMP-9 ou encore MMP-13, LRP-1 émerge en tant que régulateur des cascades protéolytiques extracellulaires impliquées lors de la progression de l'invasion tumorale.

Bien que LRP-1 ait longtemps été considéré comme un simple récepteur « poubelle » régulant l'endocytose et le catabolisme de divers ligands, il est désormais établi que cette fonction d'endocytose est intimement associée à divers signaux cellulaires régulant la migration, l'invasion, la prolifération et/ou la survie cellulaire. LRP-1 semble capable de coopérer avec des récepteurs de surface comme le récepteur au PDGF ou l'uPAR et apparaît désormais comme un relais moléculaire potentiel de certaines voies de signalisation cellulaire [10]. La présence de deux motifs de type NPXY et d'un motif de type YXXL [11,12] sur la partie intracellulaire de LRP-1 (LRP-1-85) apparaît prépondérante non seulement pour l'initiation de l'endocytose, mais semble également pouvoir constituer un support pour la fixation d'adaptateurs moléculaires impliqués dans la modulation de signaux intracellulaires. Ainsi, des études ont mis en évidence des interactions possibles entre LRP-1-85 et Dab-1, Fe65, Shc ou encore PSD-95 [13-15]. La partie intracellulaire de LRP-1 pourrait également séquestrer au niveau membranaire les kinases JNK complexées aux protéines JIP, réprimant ainsi l'expression de gènes sous la dépendance du complexe AP-1 [16].

De plus, LRP-1 a récemment été décrit comme un récepteur « motogène » [17]. La fixation de PAI-1 sur le récepteur stimule la migration des cellules musculaires lisses par activation de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136369>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136369>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)