

De cadhérine en cadhérine, la VE-cadhérine de l'endothélium vasculaire

Les cadhérines constituent les protéines constitutives structurales essentielles des jonctions adhérentes, cordons adhésifs (*zonula*) localisés à la périphérie des cellules épithéliales et endothéliales. Par leur domaine extracellulaire, elles interagissent avec les cadhérines des cellules voisines, et ce en présence de Ca^{2+} . Leur domaine intracellulaire interagit avec des filaments d'actine, organisés en câbles, par l'intermédiaire de protéines adaptatrices appelées caténines. Cette interaction fait intervenir par la β -caténine ou la plakoglobine (γ -caténine), toutes deux liées à l' α -caténine qui permet l'ancrage aux filaments d'actine. La liaison de la β -caténine et celle de la plakoglobine à la partie cytoplasmique des cadhérines sont mutuellement exclusives [1].

La cadhérine de l'endothélium vasculaire (*VE vascular endothelium-cadherin*) est exprimée exclusivement par les cellules endothéliales et localisée spécifiquement aux jonctions inter-endothéliales. En dehors de son interaction avec le cytosquelette d'actine, la VE-cadhérine s'associe dans le cytoplasme aux filaments de vimentine, par l'intermédiaire de la plakoglobine et de la desmoplakine, dans des structures appelées *complexus adherentes*. En l'absence de desmosomes dans l'endothélium, ce sont ces deux structures, jonctions adhérentes et *complexus adherentes*, qui forment les unités d'ancrage intercellulaire. La VE-cadhérine est également impliquée dans le contrôle de la perméabilité endothéliale aux fluides et dans la diapédèse des polynucléaires neutrophiles. Un rôle de la VE-cadhérine dans la morphogénèse vasculaire a été suggéré puisque

la neutralisation de son activité par des anticorps bloque la formation de structures capillaires dans un modèle d'angiogenèse *in vitro* [1, 2].

Le rôle majeur de la VE-cadhérine dans la morphogénèse vasculaire vient d'être confirmé par l'étude des conséquences de son inactivation génique chez la souris [3]. Les embryons mutants homozygotes meurent à 11,5 jours *post-coïtum* (jpc). Dès 9,5 jpc, ils sont reconnaissables macroscopiquement et les défauts s'aggravent au cours du développement. A 10,5 jpc, les mutants présentent un retard de croissance caractérisé par une plus petite taille et un nombre réduit de somites, mais également par une dilation du péricarde, une anémie profonde et une fragilité due à une détérioration cytotogique importante.

Le retard du développement vasculaire est évident dès 8,5 jpc. A ce stade, les aortes dorsales sont présentes mais les veines cardinales postérieures et surtout le plexus vasculaire péri-neural ne sont pas formés. Nous avons également observé des anomalies dans la formation de l'endocarde : les cellules endothéliales ne s'organisent pas en structures tubulaires, et n'envoient aucun prolongement angiogénique dans la gelée cardiaque qui sépare l'endocarde du myocarde. A 9,25 jpc, le système vasculaire des embryons mutants se réduit à un réseau capillaire désorganisé avec un déficit en gros vaisseaux dans les régions cardiaque et céphalique (*figure 1*). C'est la partie caudale qui contient le système vasculaire le mieux développé, notamment les aortes dorsales et les artères ombilicales qui sont cependant anormalement dilatées. Ainsi,

en l'absence de VE-cadhérine, le système vasculaire de l'embryon reste globalement très primitif même s'il se développe de façon très hétérogène dans les différents territoires de l'embryon.

Dans les annexes extra-embryonnaires, les anomalies sont encore plus spectaculaires. Les îlots sanguins du sac vitellin n'établissent pas de connexion entre eux et aucune ébauche tubulaire n'apparaît, même tardivement (*figure 1*). De même, les cellules endothéliales de l'allantoïde se présentent sous la forme d'une juxtaposition d'îlots indépendants. En revanche, dans le placenta, le système vasculaire du chorion et du cône ectoplacentaire se développe de façon comparable en l'absence ou en présence de VE-cadhérine. Ici encore, les variations phénotypiques témoignent de la complexité du développement vasculaire et de l'implication probable de mécanismes moléculaires différents.

La présence de rudiments vasculaires indique cependant que des jonctions inter-endothéliales ont pu se former. Celles-ci, visualisées par microscopie électronique, sont comparables chez les embryons sauvages et mutants, ce qui indique que dans ces ébauches vasculaires, la VE-cadhérine n'est pas indispensable à l'adhérence intercellulaire. Chez le mutant, l'hématopoïèse se développe normalement dans le sac vitellin, qui est le premier site de production de cellules hématopoïétiques. Toutefois, en l'absence de réseau vasculaire, ces cellules n'ont pas accès à l'embryon, celui-ci est donc rapidement en hypoxie et se détériore.

Ainsi, l'absence de VE-cadhérine n'empêche pas la différenciation de

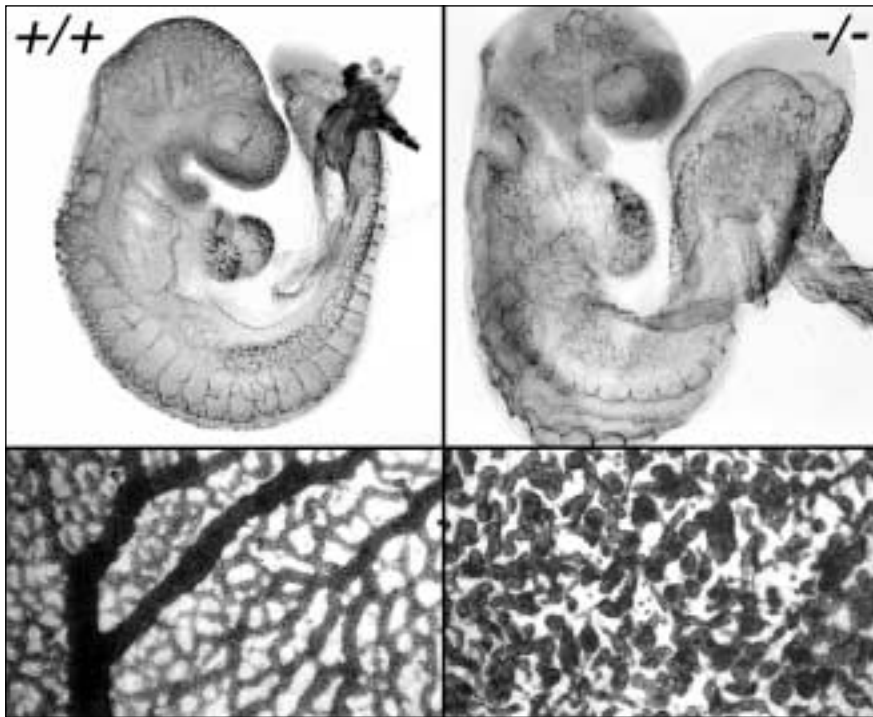


Figure 1. **Marquages immunologiques par des anticorps anti-PECAM-1 d'embryons (en haut) ou de sacs vitellins (en bas) à 9,25 jpc.** +/+ : embryon sauvage; -/- : embryon mutant déficient en VE-cadhérine. Le système vasculaire de l'embryon est désorganisé chez le mutant déficient en VE-cadhérine (-/-), alors qu'il est fonctionnel chez le sauvage (+/+). Le plexus vasculaire primaire ne se forme pas dans le sac vitellin VE-cadhérine -/-. PECAM: plaletet endothelial cell adhesion molecule.

cellules endothéliales à partir du mésoderme ni la formation des ébauches vasculaires, mais perturbe de façon majeure la phase d'extension de ce réseau.

Une origine mécanique de ces anomalies de l'angiogenèse peut être envisagée. En effet, les câbles d'actine, sous l'action de la myosine, créent des tensions cellulaires qui pourraient être transmises de cellule en cellule *via* les jonctions adhérentes qui relient les cadhérines et les filaments d'actine. Un tel mécanisme de transmission des forces de tension pourrait être impliqué dans la morphogenèse tissulaire normale [4] et être perturbé en l'absence de VE-cadhérine.

Simultanément, un nouveau rôle de la VE-cadhérine, celui d'intermédiaire dans la voie de signalisation du VEGF-A (*vascular endothelial growth factor*), a été identifié par P. Carme-

liet *et al.* [5] (*m/s* 1997, n° 6/7, p. 886). L'invalidation du gène codant pour la VE-cadhérine provoque une augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales, secondaire à une anomalie de la voie de signalisation du VEGF-A. En effet, après sa liaison à son récepteur (VEGFR-2/Fik1/KDR, *vascular endothelial growth factor receptor-2/fetal liver kinase/KDR*), ce facteur de croissance endothélial active la phospho-inositide-3-OH kinase (PI3K) puis la voie de la kinase Akt (ou PKB), qui contrôle le processus de survie *via* l'induction de la protéine anti-apoptotique Bcl2 [6]. Carmeliet *et al.* [5] montrent que l'activation du récepteur VEGFR-2/Fik1/KDR par le VEGF-A nécessite qu'un complexe se forme entre la VE-cadhérine, la β -caténine et la PI3K liée au récepteur du VEGF-A. L'absence de VE-cadhérine, ou la délétion de son site de liai-

son aux caténines, empêche la formation de ce complexe et interrompt la voie de signalisation du VEGF-A, et, par voie de conséquence, induit l'apoptose des cellules endothéliales. En conclusion, ces travaux mettent en lumière les relations étroites qui existent entre adhérence et morphogenèse vasculaire, relations déjà montrées par les travaux sur l'importance de l'intégrine αV au cours de l'angiogenèse ([7], *m/s* 1999, n° 5, p. 721). Ils montrent également que la VE-cadhérine et la β -caténine sont des intermédiaires de la voie de signalisation d'un facteur de croissance impliqué dans la survie des cellules endothéliales ■

RÉFÉRENCES

1. Huber P. Les jonctions intercellulaires endothéliales: relation entre adhérence et morphogenèse vasculaires. *J Soc Biol* 1999; 193: 181-7.
2. Mattot V, Pourtier A, Soncin F, *et al.* La morphogenèse de l'arbre vasculaire. De la compréhension des mécanismes moléculaires aux perspectives thérapeutiques. *Med Sci* 1998; 14: 437-47.
3. Gory-Fauré S, Prandini MH, Pointu H, *et al.* Role of vascular endothelial-cadherin in vascular morphogenesis. *Development* 1999; 126: 2093-102.
4. 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.
5. Adams LC, Nelson WJ. Cytomechanics of cadherin-mediated cell-cell adhesion. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 572-7.
6. Nunez G, Del Peso L. Linking extracellular survival signals and the apoptotic machinery. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 613-8.
7. Eliceiri BP, Cheresh DA. The role of αV integrins during angiogenesis: insights into potential mechanisms of action and clinical development. *J Clin Invest* 1999; 103: 1227-30.

Philippe Huber

CEA-Grenoble, Laboratoire de transgénèse et différenciation cellulaire, Département de biologie moléculaire et structurale, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble, France.