

LKB1 et signalisation oncogénique

Michaël SEBBAGH

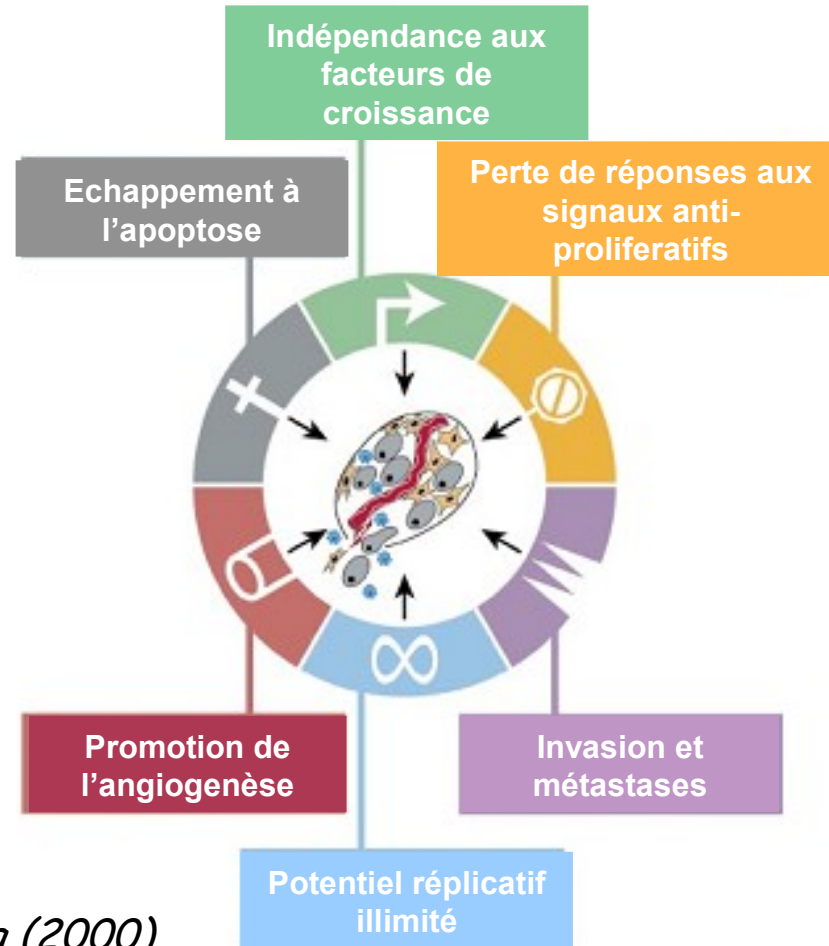
Laboratoire de pharmacologie moléculaire

Pr. Jean-Paul Borg

INSERM UMR891 – Institut Paoli-Calmettes – MARSEILLE



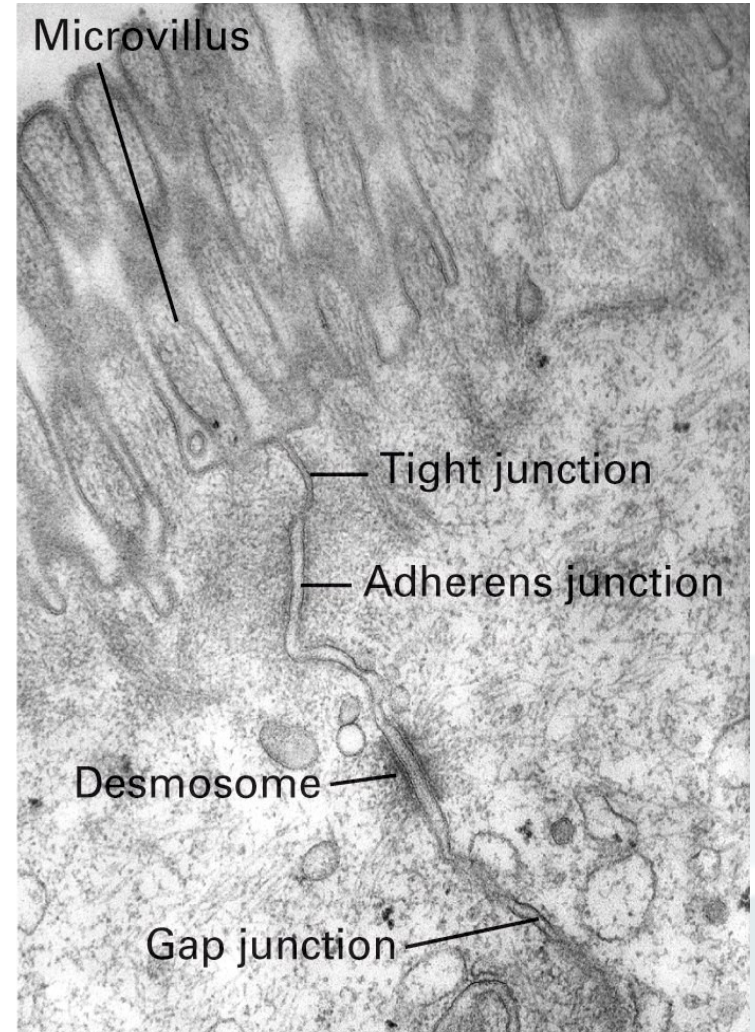
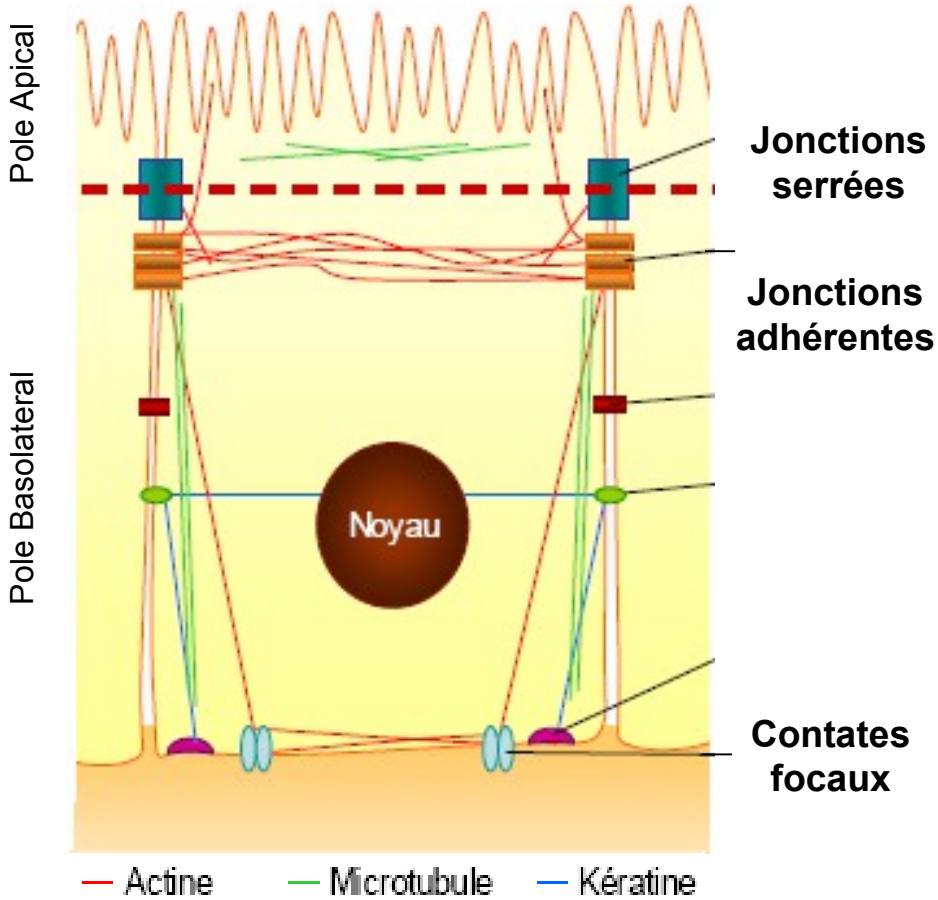
Les caractéristiques cellulaires du Cancer



Hanahan and Weinberg (2000)

Architecture d'une cellule épithéliale

80 % des tumeurs chez l'adulte

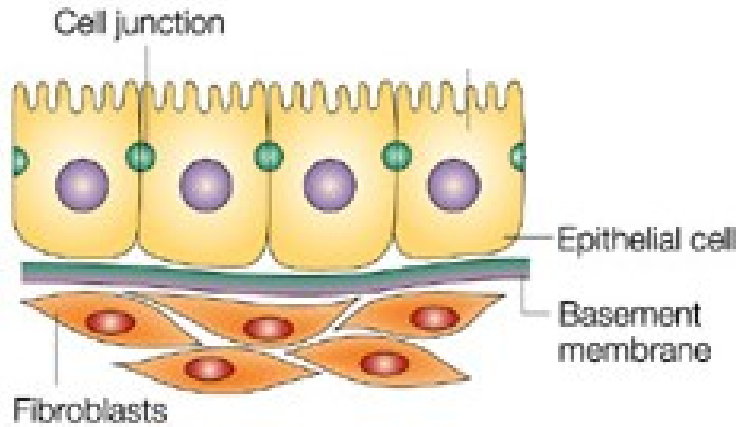


Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
Unité Mixte de Recherche UMR 891

Etapes de la progression tumorale

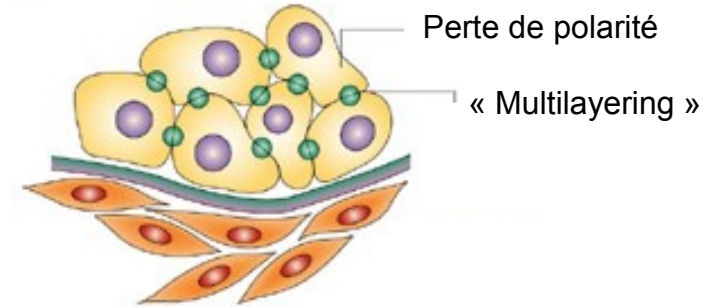
Polarité normale

a



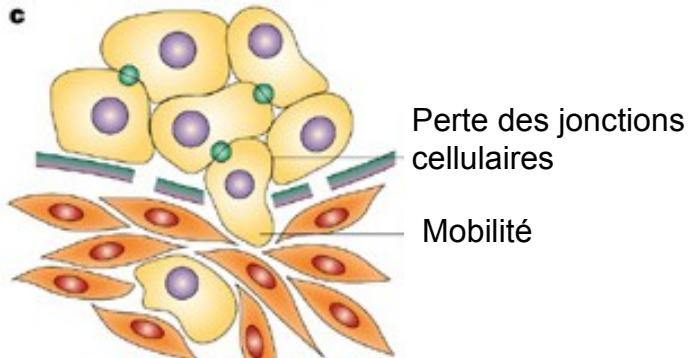
Tumeurs bénignes

b



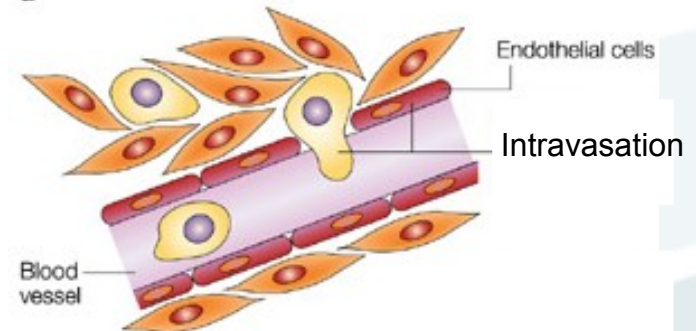
Tumeurs invasives

c



dissémination

d



E.Sahai and C.Marshall (2002)

Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille

Unité Mixte de Recherche UMR 891

LKB1 acteur majeur de la polarité cellulaire

Cell, Vol. 116, 457–466, February 6, 2004, Copyright ©2004 by Cell Press

Complete Polarization of Single Intestinal Epithelial Cells upon Activation of LKB1 by STRAD

Annette F. Baas,¹ Jeroen Kuipers,¹
Nicole N. van der Wel,² Eduard Batlle,¹
Henk K. Koerten,³ Peter J. Peters,²
and Hans C. Clevers^{1,*}

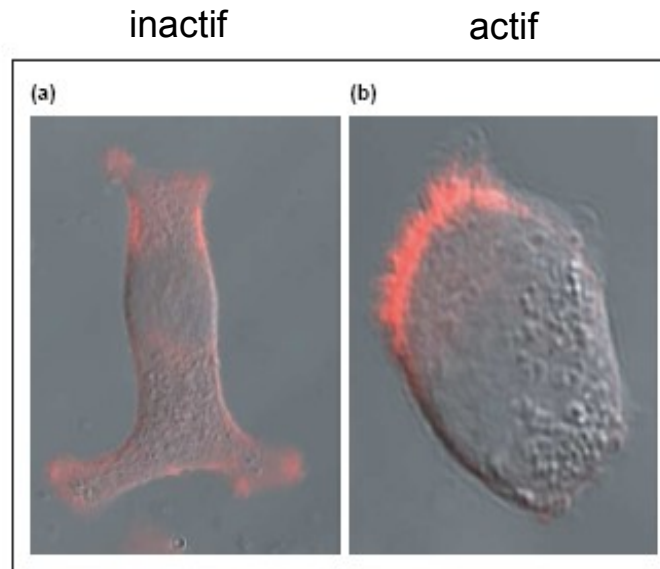


Figure 3. Dramatic reorganization of the actin cytoskeleton after activation of LKB1 by STE20-related adaptor (STRAD). (a) Before LKB1 activation, actin (phalloidin-TRITC) is distributed equally throughout the cellular cortex. (b) After STRAD induction, the actin forms a brush-border-like structure from which the cell organelles sort away. Reproduced, with permission, from Ref. [12].

Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille

Unité Mixte de Recherche UMR 891

Pathologies liées à LKB1

LKB1 est responsable du syndrome de **Peutz-Jeghers** :

- Désordre pigmentaire des muqueuses
- Hamartomes bénins
- Haut risque de développer un cancer:
Gastro-intestinal
Pancréatique, sein, foie, testicules et ovaires

En dehors de ce contexte LKB1 est trouvé souvent muter:

- Adénocarcinomes du poumon (NSCLC) (15-35%)
- Carcinomes de l'Utérus (20%)

LKB1 est un suppresseur de tumeurs

Mutations de LKB1

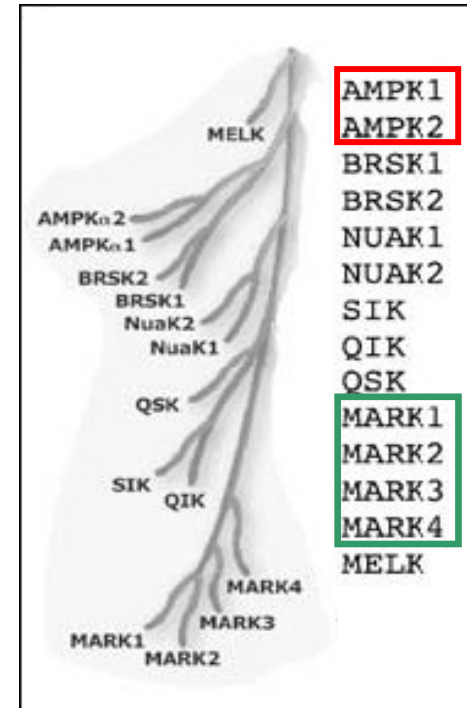
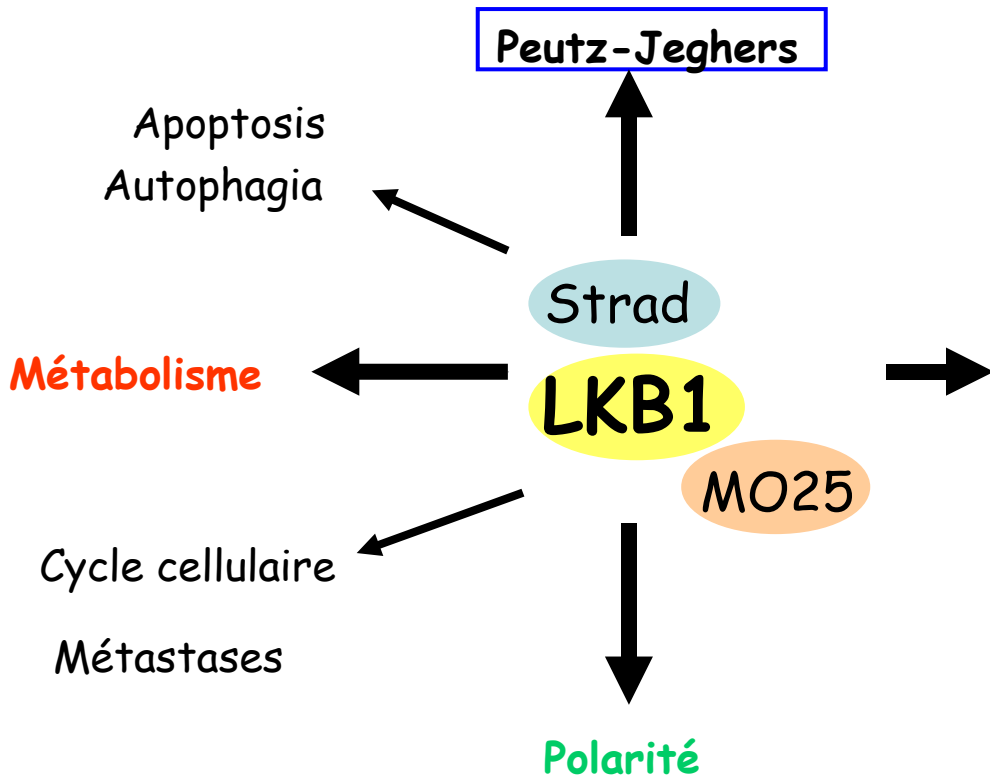
Plus de 150 déjà identifiées

- Activité Kinase non affectées
- Perte de l'activité kinase
- Mutations sporadiques

Point mutations	
Mutation	Mutation map in LKB1 protein
Wild Type	NRD Protein Kinase Domain GRD
Y49D \$	
Y60X	
L67P	
Q100X	
Y118X	
K108R	
C132X	
G135R \$	
F157S	
D162N	
G163D	
G163D †	
L164M	
G171S *	
D176N	
I177N	
N181Y	
L182P	
D194N	
D194V #	
D194Y \$	
E199K *	
D208N *	
G215D *	
S232P	
W239C	
G242W	
G242V	
G251S	
E256S	
H272Y	
P281L †	
P281L *	
R297K	
R297S	
R304W	
W308C	
In-frame deletions	
Δ51-56	
Δ52	
Δ107-109	
Δ137-140	
Δ166-173	
Δ175-176	
Δ247	
Δ303-306	
Δ98-155	
Δ156-307	

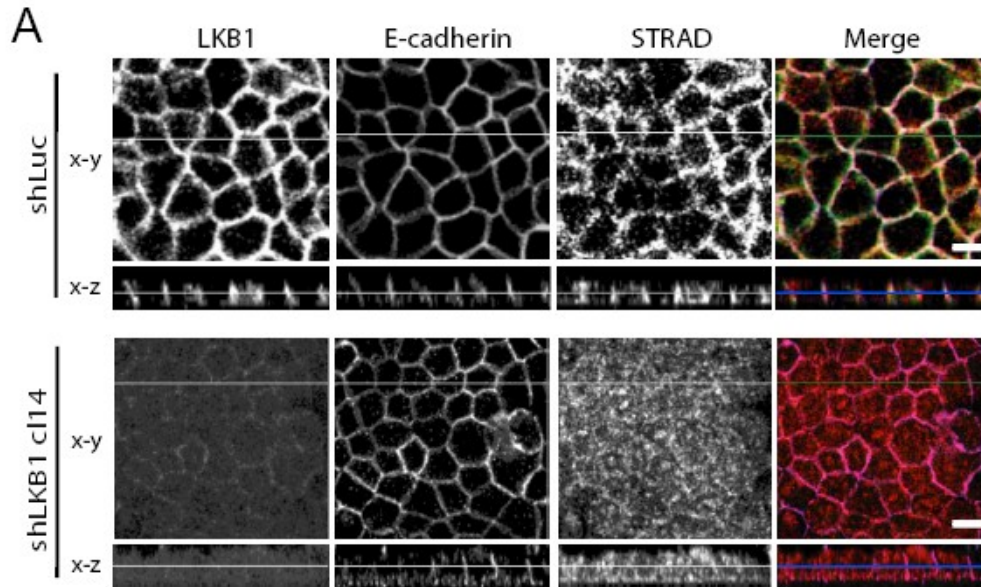
Stop mutations	
246 stop	
223 stop #	
210 stop #	
208 stop	
170 stop	
123 stop	
60 stop	
52 stop	
44 stop #	
37 stop #	
Frameshift mutations	
fs307	
fs306	
fs305	
fs302	
fs281	
fs279 #	
fs263	
fs262	
fs251	
fs248	
fs245	
fs222	
fs217 †	
fs216	
fs214	
fs197	
fs176	
fs162	
fs161	
fs158	
fs152	
fs140	
fs64	
fs57	
fs38	
fs37	
Mutations affecting only the C-terminal domain	
P314H	
G315S	
P324L	
P324L	
F354L *	
T367M *	
Δ330-334	
416 stop	
332 stop #	
308 stop	
fs359	
fs342	
fs319	
fs319 f	
fs316	
fs312 †	

Boudeau (2003)



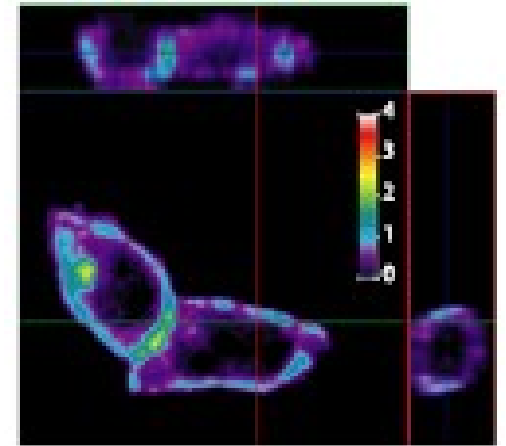
(Adapte de Luzano and al. *EMBO J.* 2004)

Le complexe LKB1/STRAD α est actif dans les jonctions adhérentes



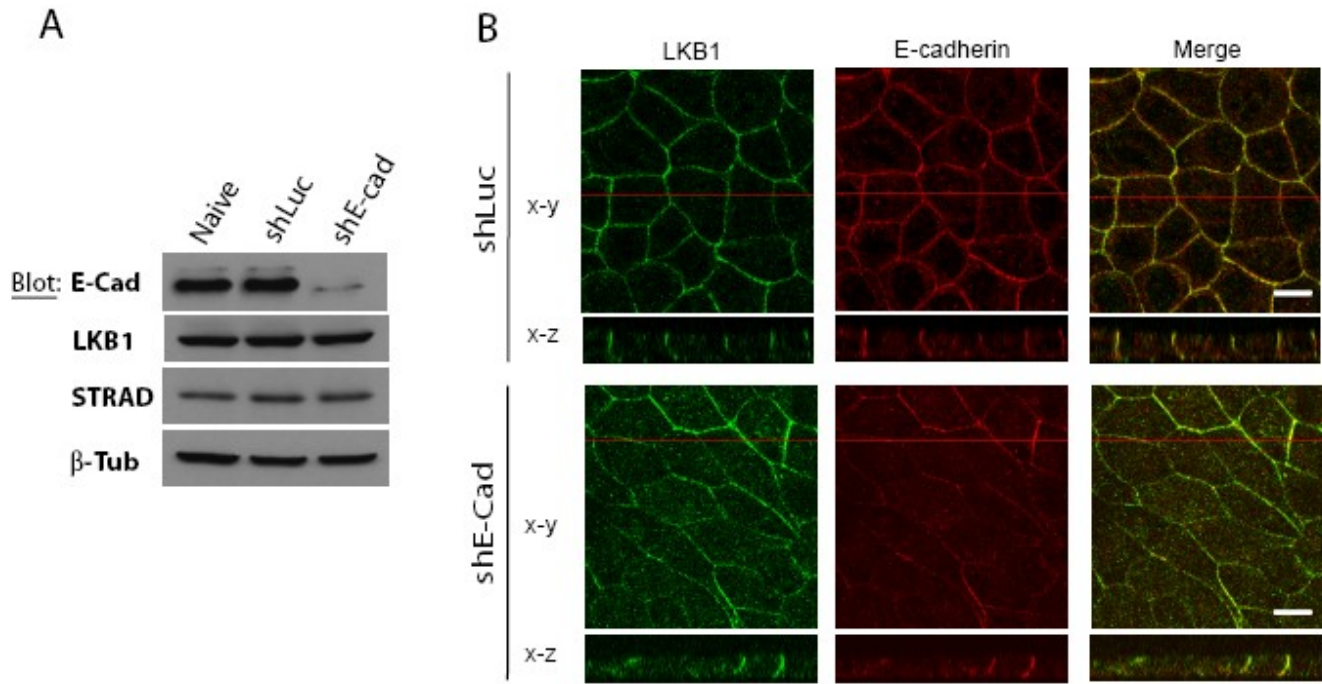
Sebbagh et al. *Curr. biol.* (2009)

FRET

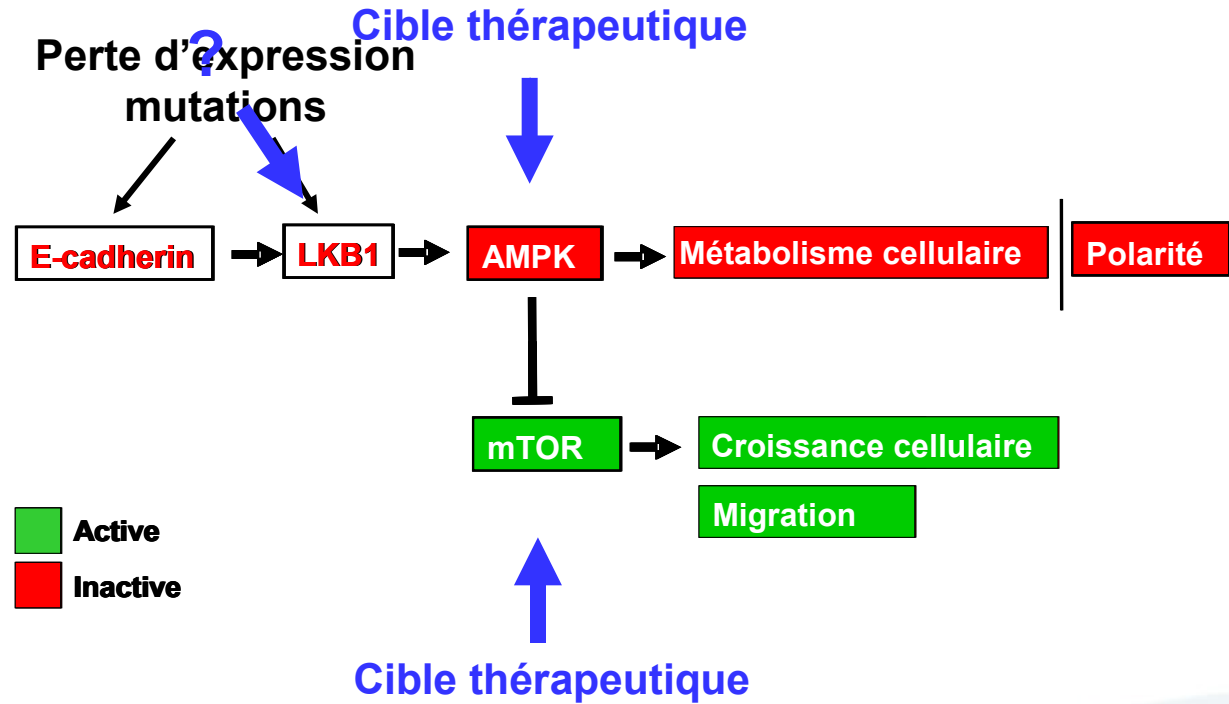
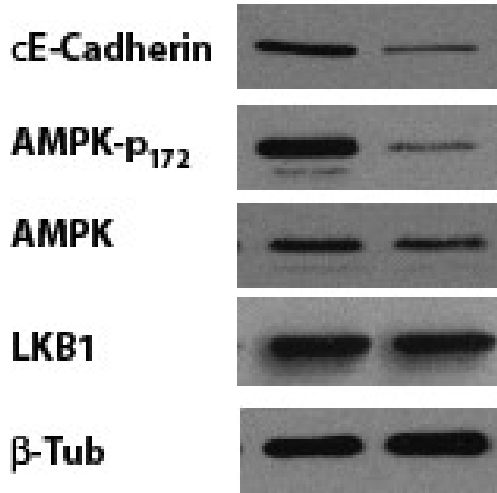


La localisation de LKB1 dépend aussi de E-cadherine

MDCK



Les fonctions de LKB1 sont dépendantes de sa localisation subcellulaire



La dérégulation de LKB1 est impliquée dans les processus oncogéniques

Conclusions et perspectives

- LKB1 est un important suppresseur de tumeurs
- Les fonctions de LKB1 sont dépendantes de sa localisation subcellulaire
- La dérégulation de LKB1 est impliquée dans les processus oncogéniques

La compréhension des mécanisme d'activation de LKB1 devrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques plus efficaces.

Remerciements

Pr. Jean-Paul Borg

Dr. Marie-Josée Santoni

Sylvie Marchetto, ingénieur

Francesca Puppo, post-doc

Armelle Goubard, post-doc

Edwige Belotti, thèse

Plateformes:

Dr. S. Audebert, Protéomique IBISA

Dr. D. Isnardon, Imagerie

Collaborations:

Dr. MA. Schwartz, University of Virginia (USA)

Dr. A. Gonçalves, Institut Paoli-Calmettes, CRCM, Marseille

Dr. O. Rosnet, CRCM, Marseille

Dr. A. Lebivic, IBDML, Marseille

Dr. M. Billaud, Centre Léon-Bérard, Lyon



Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
Unité Mixte de Recherche UMR 891