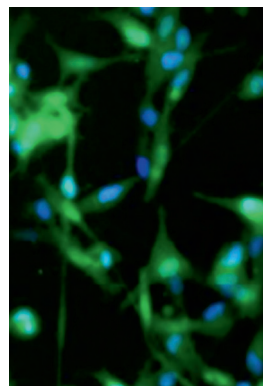




## Les tétraspanines dans la physiopathologie de la peau

Ingrid Masse, Gweltaz Agaësse,  
Odile Berthier-Vergnes

Les tétraspanines sont des protéines transmembranaires qui interagissent entre elles et avec d'autres protéines telles que des intégrines, des protéines à domaines immunoglobulines, des récepteurs à facteurs de croissance et à cytokines. Elles participent ainsi à l'organisation de réseaux de signalisation à la membrane plasmique des cellules. Bien qu'elles soient exprimées abondamment et souvent de façon ubiquitaire, leur fonction a été peu étudiée à ce jour. Il est toutefois bien établi qu'elles régulent l'adhésion cellulaire, la migration, l'invasion, la survie ou l'infection par les virus. Les mécanismes moléculaires sous-jacents restent cependant à élucider. Nous exposerons dans cette revue quelles sont les différentes tétraspanines exprimées par les cellules de l'épiderme et quels rôles elles jouent dans la physiopathologie cutanée, et en particulier dans la cancérogenèse. <



Université de Lyon 1,  
F-69003 Lyon, France ;  
CNRS, UMR5534, centre  
de génétique et de physiologie  
moléculaires et cellulaires,  
16, rue Raphaël Dubois,  
Villeurbanne, F-69622, France.  
[ingrid.masse@univ-lyon1.fr](mailto:ingrid.masse@univ-lyon1.fr)

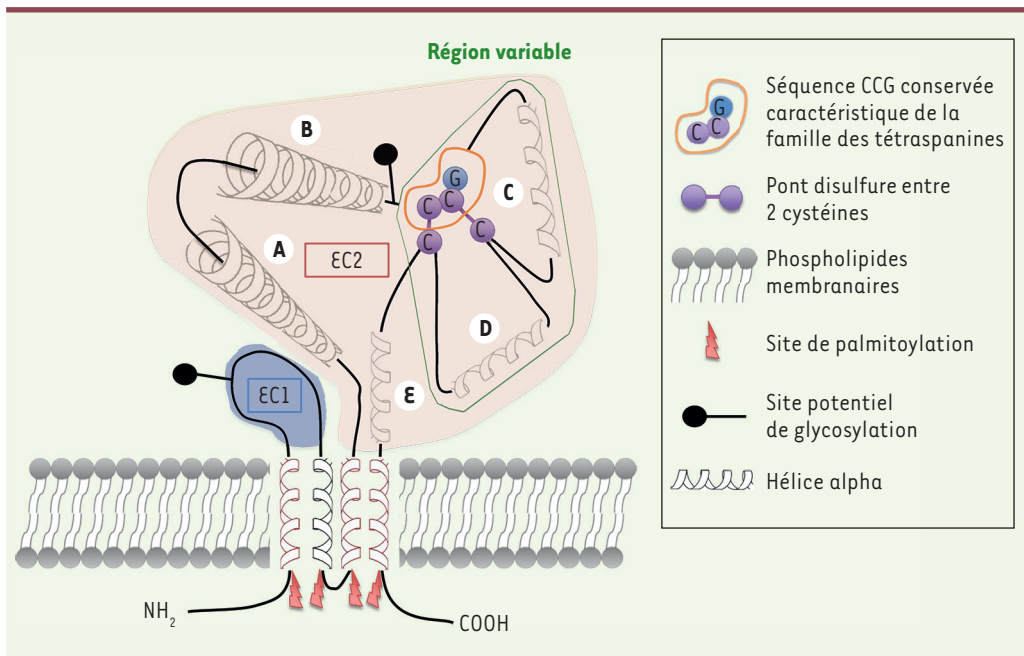
Bien qu'un nombre restreint de membres de cette famille ait été étudié, il apparaît aujourd'hui que les fonctions des tétraspanines soient majoritairement déterminées par les interactions latérales qu'elles établissent à la surface cellulaire. En effet, les tétraspanines ont la particularité d'interagir entre elles et avec d'autres protéines membranaires pour former des microdomaines membranaires spécialisés, appelés « réseaux tétraspanines », qui sont fonctionnellement distincts des radeaux lipidiques [1, 3, 4]. Les interactions avec leurs partenaires membranaires peuvent être directes ou indirectes, recrutant alors des molécules de signalisation intracellulaire qui vont conduire à la mise en place de véritables plateformes de signalisation au niveau de la membrane plasmique. Les tétraspanines interviennent ainsi dans de nombreux processus cellulaires, physiologiques et pathologiques, parmi lesquels la migration, l'invasion, la fusion des gamètes, la réponse inflammatoire, etc. Dans les cancers, certaines tétraspanines agissent comme suppresseurs et d'autres comme promoteurs de métastases et leur rôle dans les cellules immunitaires pourrait avoir un impact dans l'immunité anti-tumorale [3].

Parmi les partenaires membranaires potentiels des tétraspanines figurent diverses protéines d'adhésion cellulaire (VCAM [*vascular cell adhesion molecule*], ICAM [*intercellular adhesion molecule*], EpCAM [*epithelial cell adhesion molecule*], CD44), des intégrines, des récepteurs à activité tyrosine kinase, des protéases de la famille ADAM (*A disintegrin and metalloproteinase domain*), des protéines à domaines immunoglobulines (EWI [à motif tryptophane, glutamine, isoleucine], CD9P-1 [*CD9 partner 1*]) et, dans les cellules de l'immunité, des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité. L'une des tétraspanines pour laquelle l'interaction avec les intégrines est la mieux caractérisée est CD151. Elle s'associe directement avec les intégrines

### La famille des tétraspanines

Les tétraspanines constituent une famille de glycoprotéines à quatre domaines transmembranaires. Elles sont omniprésentes chez les métazoaires, avec 33 membres de la famille identifiés chez la souris et l'homme [1]. La première tétraspanine, CD9, a initialement été décrite en 1980 sur les cellules de leucémie aiguë lymphoblastique [2], mais la notion de superfamille n'apparaîtra qu'au début des années 1990 avec le clonage de plusieurs de ces molécules (CD81, CD63, etc.). Au sein de cette famille, on distingue des antigènes de différenciation, CD9, CD37, CD53, CD63, CD81, CD82 et CD151, des antigènes originellement identifiés sur des tumeurs, Talla-1 (*T-cell acute lymphoblastic leukemia antigen*), CO-029, et des tétraspanines identifiées à partir de banques EST (*expressed sequence tags*)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Les banques EST permettent d'identifier un gène correspondant à une séquence d'ARN messager. Cela permet de localiser le gène dans le génome, tout en n'ayant aucune information sur le gène lui-même.



**Figure 1. Représentation schématique de la structure moléculaire commune aux protéines de la famille des tétraspanines.** Les tétraspanines se caractérisent par quatre domaines transmembranaires hydrophobes (quatre hélices  $\alpha$ ) réunis par deux boucles extracellulaires de tailles inégales : la petite boucle EC1, et la grande boucle EC2 composée d'une région conservée avec trois hélices  $\alpha$  (A, B, E) et d'une région variable (cernée en vert), qui

contient deux hélices  $\alpha$  (C et D), un motif CCG et deux ponts cystéines, ces derniers caractérisant tous les membres de la famille. Les trois hélices transmembranaires symbolisées en rouge possèdent des résidus polaires conservés (asparagine, acide glutamique, glutamine). Du côté intracellulaire, les deux très courtes extrémités amino- et carboxy-terminales ( $-NH_2$  et  $-COOH$  respectivement) ainsi que la petite boucle intracellulaire délimitent des résidus cystéine juxta-membranaires qui peuvent être palmitoylés (éclair rouge). Les épingles noires représentent des sites potentiels de glycosylation, mais leurs nombres et positions sont très variables d'une tétraspanine à une autre.

$\alpha 3\beta 1$ ,  $\alpha 6\beta 1$  et  $\alpha 4\beta 1$  [5-7] pour réguler leurs fonctions, comme l'attestent des expériences de mutagenèse dirigée visant à introduire des mutations dans les domaines fonctionnels de CD151 [8-10].

Les tétraspanines possèdent une structure commune comprenant quatre régions hydrophobes hautement conservées, transmembranaires, flanquées de courtes séquences intracytoplasmiques N- et C-terminales et de deux boucles extracellulaires de tailles inégales (les domaines EC1 et EC2) (Figure 1). Le haut degré de conservation du motif CCG (cystéine-cystéine-glycine) et des résidus polaires, situés respectivement dans la grande boucle extracellulaire et dans les domaines transmembranaires, distingue les tétraspanines d'autres protéines à quatre domaines transmembranaires. Les résidus conservés de la région extracellulaire permettraient le repliement fonctionnel de cette région [11]. Il a été proposé que la région très variable de la large boucle soit essentielle dans l'établissement des interactions entre tétraspanines et partenaires, tout comme les domaines amino-terminal et carboxy-terminal, qui jouent, en plus, un rôle clé dans le recrutement de protéines de signalisation et du cytosquelette. Les domaines transmembranaires, quant à eux, modulent l'expression et la stabilité des tétraspanines à la membrane plasmique. Ils sont également impliqués dans l'interaction entre tétraspanines et partenaires [3].

Tous les types cellulaires expriment au moins une tétraspanine. Certaines tétraspanines ont une distribution tissulaire restreinte, tandis que d'autres ont un spectre d'expression très large. La plupart sont localisées à la surface cellulaire, mais certaines peuvent aussi être

présentes dans des compartiments intracellulaires ou des structures excrétées telles que les exosomes [3, 43] (→).

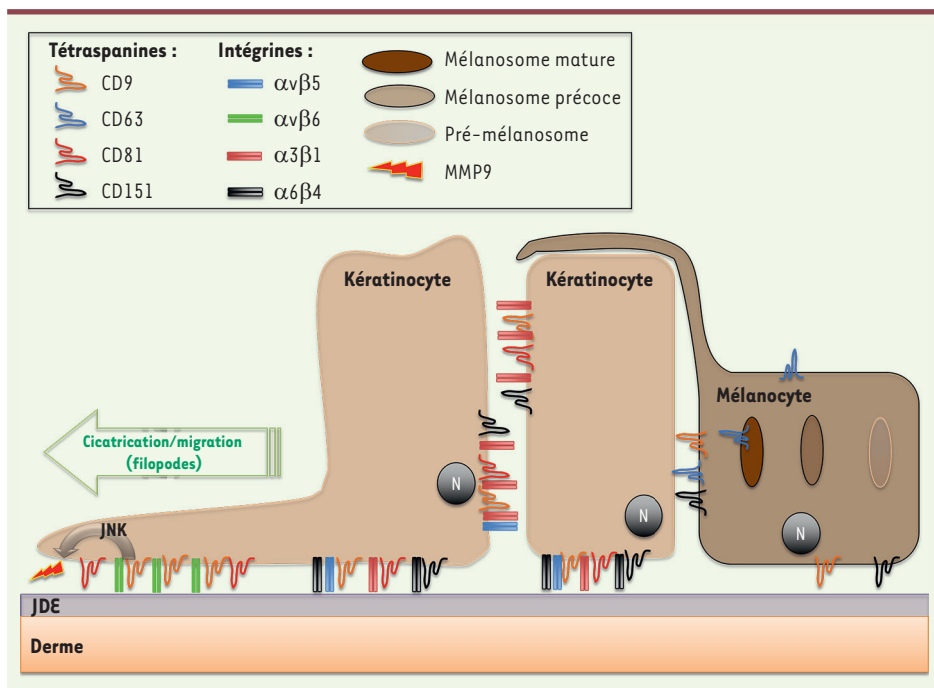
(→) Voir la Nouvelle de S. Assil et al., m/s n° 1, janvier 2013, page 104

Dans cette revue, nous ferons le point sur les tétraspanines spécifiquement exprimées par les cellules de l'épiderme humain et sur leurs rôles respectifs, tant dans des conditions normales que pathologiques comme les cancers cutanés.

## Le rôle des tétraspanines dans l'homéostasie cutanée

### Les tétraspanines des kératinocytes

En 1999, il a été suggéré que la tétraspanine CD9 était impliquée dans la migration des kératinocytes [12]. En effet, un anticorps bloquant spécifique de la protéine CD9 inhibe la mobilité de kératinocytes subconfluents cultivés sur une matrice de collagène I, ainsi que la formation des lamellipodes des cellules en migration. Dans la décennie qui suivit, la fonction dans la régulation de ces processus cellulaires d'autres tétraspanines, en interaction avec les intégrines, a été étudiée. Ainsi, par des expériences d'immunofluorescence, il a été montré que les protéines CD9, CD81 et CD151 sont fortement exprimées dans les kératinocytes en culture



**Figure 2.** Représentation schématique de l'expression des tétraspanines dans les kératinocytes et les mélanocytes de la couche basale de l'épiderme. Sont symbolisées les tétraspanines CD9, CD63, CD81, CD151 (respectivement en orange, bleu, rouge, noir) et leurs partenaires intégrines  $\alpha v \beta 5$ ,  $\alpha v \beta 6$ ,  $\alpha 3 \beta 1$ ,  $\alpha 6 \beta 4$  (respectivement en doubles traits bleus, verts, rouges, noirs) exprimées par les kératinocytes et les mélanocytes en contact entre eux et avec la jonction dermo-épidermique (JDE) dans les conditions normales et au cours de la cicatrisation. Dans le mélanocyte, les mélanosomes sont représentés par un ovale dont l'intensité augmente avec le stade de maturation. Lors du processus de

cicatrisation, CD9 est fortement exprimée dans le filopode, en interaction avec l'intégrine  $\alpha v \beta 6$ , et conduit à l'activation de la métalloprotéase MMP9 (éclair rouge) via l'activation de la voie JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) (flèche grise). N : noyau.

*in vitro* ou dans l'épiderme *in vivo*, et qu'elles s'accumulent au niveau des jonctions intercellulaires où est localisée l'intégrine  $\alpha 3 \beta 1$  [13]. La tétraspanine CD151 est plus spécifiquement localisée au niveau des hémidesmosomes<sup>2</sup> où elle interagit avec l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  [14]. Comme CD9, la protéine CD81 est relocalisée dans les lamellipodes et filopodes des kératinocytes en culture. Les protéines CD81 et CD151 favorisent la migration cellulaire sur différents types de ligands matriciels [13, 15] (Figure 2). L'utilisation de modèles animaux, notamment les souris déficientes pour les gènes CD151 et CD9, a permis de confirmer le rôle de ces tétraspanines *in vivo* [16, 17]. Les kératinocytes isolés de souris *CD151*<sup>-/-</sup> présentent en effet des défauts de migration *in vitro* et les tests de cicatrisation réalisés *in vivo*, mettent en évidence un retard de fermeture de la plaie chez les souris *CD9*<sup>-/-</sup>. Chez l'homme, une mutation du gène *CD151*, retrouvée chez trois patients israéliens, a été associée à un phénotype d'épidermolyse bulleuse, une pathologie caractérisée par une mauvaise adhérence de l'épiderme au derme sous-jacent [18]. Cette mutation conduit à une forme tronquée de CD151 qui ne présente plus de domaine pouvant s'associer avec les intégrines  $\alpha 3 \beta 1$  et  $\alpha 6 \beta 1$ . De façon intéressante, une mutation de la sous-unité  $\alpha 6$  de l'intégrine partenaire entraîne également ce type d'affection cutanée [19], ce qui suggère que les altérations touchant l'interaction entre CD151 et les intégrines sont essentielles dans le développement de cette pathologie cutanée.

L'ensemble de ces données montre donc un rôle des tétraspanines CD9, CD81 et CD151 dans l'adhérence des kératinocytes entre eux et à la matrice, mais également dans leur motilité. Les mécanismes molé-

culaires qui sous-tendent ces effets ont été néanmoins très peu étudiés et ils sont encore mal connus. Seules quelques études récentes ont entrepris l'analyse des voies de signalisation impliquées dans la régulation, au cours de la cicatrisation, de la migration des kératinocytes par la tétraspanine CD9. Ainsi, pour permettre une cicatrisation correcte, l'expression de CD9 nécessite une régulation fine reposant sur le contrôle de l'activation de la voie de signalisation JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) [17, 20, 21]. Par des approches de modulation de l'expression de la tétraspanine CD9, il a en effet été montré que la diminution d'expression de CD9 résultait en une baisse d'expression, à la membrane des kératinocytes, des intégrines  $\alpha v \beta 5$  au profit des intégrines  $\alpha v \beta 6$ , entraînant une augmentation de la phosphorylation de JNK qui active la métalloprotéase-9 (MMP-9) et permet la migration des kératinocytes au point de blessure [17, 20, 21] (Figure 2). Les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de l'adhérence et la migration des kératinocytes par les tétraspanines autres que CD9 restent cependant encore à élucider.

### Les tétraspanines des mélanocytes

La tétraspanine CD63 a été récemment identifiée comme participant à la morphogenèse des mélanosomes<sup>3</sup>. CD63

<sup>2</sup> Constituent la jonction entre un kératinocyte basal de l'épiderme et le derme sous-jacent, formant une des composantes de la jonction dermo-épidermique.

<sup>3</sup> Le mélanosome est un organelle intracellulaire à l'intérieur duquel sont fabriquées les mélanines.

est en effet requise pour le tri intracellulaire du domaine luminal PMEL de la protéine PMEL (*premelanosome protein*), impliquée dans la biogenèse des mélanosomes, vers les vésicules intraluminales [22] (Figure 2). Le processus de formation de vésicules intraluminales, comme les mélanosomes, semblant impliquer d'autres membres de la famille des tétraspanines [4], nous devrions pouvoir, dans les années futures, mettre en évidence le rôle du « réseau tétraspanines » dans la biogenèse des mélanosomes [44] (→).

(→) Voir la Synthèse de C. Delevoye et al., m/s n° 2, février 2011, page 153

Les tétraspanines CD9 et CD151, précédemment citées pour leur rôle dans les kératinocytes, ont également été impliquées dans les mécanismes d'adhérence cellulaire et de migration des mélanocytes. En immunofluorescence, ces deux protéines peuvent être localisées au niveau des jonctions intercellulaires et aux extrémités des dendrites qui se forment au cours de la migration de ces cellules [23]. L'utilisation d'anticorps bloquants et de siARN (*small interfering RNA*) a également permis de montrer que l'inhibition de CD9 et CD151 stimule la migration des mélanocytes, probablement en relation avec la régulation de la fonction de l'intégrine β1.

## Le rôle des tétraspanines dans la carcinogenèse cutanée

### Les carcinomes baso- et spinocellulaires

Seule l'étude de CD9 et CD151, réalisée dans les carcinomes cutanés, révèle que l'expression de ces deux tétraspanines est perturbée à la fois dans les carcinomes baso- et spinocellulaires<sup>4</sup> [24, 25] (Tableau 1). Ceci peut probablement s'expliquer par le rôle physiologique que ces tétraspanines présentent au cours des processus d'adhérence et de migration des kératinocytes, mécanismes régulièrement affectés lors de la cancérogenèse [26]. La fonction précise de CD151 dans le développement de cancers cutanés a été étudiée *in vitro* dans des cultures cellulaires et *in vivo* chez la souris. Il a ainsi été montré qu'une déficience du gène codant CD151

réduisait la carcinogenèse induite par des drogues, puisque les souris *CD151*<sup>-/-</sup> développent moins de tumeurs de type carcinome spinocellulaire, que ces tumeurs sont de taille plus réduite, et qu'elles apparaissent plus tardivement que chez des souris sauvages [25, 27]. La résistance des souris *CD151*<sup>-/-</sup> au développement de carcinomes cutanés résulte d'une meilleure réponse apoptotique au moment de l'initiation tumorale (induite par un traitement au 7,12-diméthylbenz[a]anthracène ou DMBA) et d'une réduction de la prolifération lors de la phase de promotion tumorale (induite par une stimulation au 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate ou TPA). Au niveau moléculaire, la déficience du gène *CD151* contribue à réduire l'association entre la PKCα (*protein kinase C alpha*) et l'intégrine α6β4 à la membrane des cellules, en particulier en modulant la phosphorylation de l'intégrine β4, ce qui entraîne une diminution de l'activation des kinases Jak2 (*Janus kinase 2*) et Tyk2 (*tyrosine kinase 2*) et de leur protéine cible STAT3 (*signal transducers and activators of transcription 3*) [25]. Dans la mesure où STAT3 est connue pour être requise dans l'initiation, la promotion et la progression des carcinomes cutanés induits [28, 29], les effets de CD151 sur ce phénotype pourraient dépendre entièrement de STAT3. Toutefois, un croisement de souris déficientes en CD151 spécifiquement dans l'épiderme, avec des souris mutées pour le gène *itga3* (*integrin, alpha 3*, gène codant l'intégrine α3) suggère en plus l'implication d'une interaction génétique entre les gènes codant la tétraspanine CD151 et l'intégrine α3β1 pour le développement de carcinomes cutanés [27], ces deux protéines étant par ailleurs connues pour interagir physiquement à la membrane des cellules [5]. Cependant, les voies de signalisation en aval n'ont pas encore été décrites.

<sup>4</sup> Les carcinomes basocellulaires se développent à partir des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme. Les carcinomes épidermoïdes ou spinocellulaires se développent à partir des kératinocytes de couches plus superficielles de l'épiderme.

Nomenclature CD	Nomenclature tétraspanine	Autres nomenclatures	Carcinomes cutanés			
			Expression <i>in situ</i>	Impact phénotypique	Acteurs impliqués	Sources
CD9	Tspan29	MRP-1 ; BA-2/p24	Forte (baso- et spinocellulaires)	nd	nd	[24]
CD151	Tspan24	PETA-3 ; GP27	Augmentée (spinocellulaires)	Favorise initiation, promotion et progression des carcinomes	α6β4 ; PKCα ; Jak2 ; Tyk2 ; STAT3	[5, 25] ; [27]

**Tableau 1. Expression et fonctions des tétraspanines dans les carcinomes cutanés.** nd : non déterminé. MRP-1 (*motility related protein 1*) ; BA-2/p24 (*p24 antigen defined by antibody BA-2*) ; PETA-3 (*platelet-endothelial cell tetraspan antigen 3*) ; GP27 (*glycoprotein 27*) ; PKCα (*protein kinase C alpha*) ; Jak2 (*Janus kinase 2*) ; Tyk2 (*tyrosine kinase 2*) ; STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*).

## Le mélanome cutané

C'est dans le mélanome, qui résulte de la transformation maligne des mélanocytes, que les tétraspanines ont été le plus étudiées (Tableau II). Dès 2001, la tétraspanine CD9 a été impliquée dans l'invasion des cellules de mélanome, et en particulier lors de leur migration transendothéliale [30]. Les tétraspanines CD9, CD81 et CD151 sont toutes trois localisées au niveau des zones de contact entre les cellules tumorales et les cellules endothéliales, là où se localise l'intégrine  $\alpha 3$ . CD81 ne semble cependant pas jouer de rôle dans la migration transendothéliale contrairement à CD9. CD9 participe également à la dégradation de la membrane basale qui favorise l'invasion des cellules de mélanome, ce qui suggère un rôle pour cette tétraspanine de promoteur de métastases. L'induction de l'expression de CD9 dans les cellules de mélanome conduit à l'activation de la métalloprotéase matricielle MMP-2. L'expression de MMP-2 est également augmentée à la suite de la phosphorylation de p38 MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) induite par CD9, et la fixation du facteur de transcription c-Jun sur un site AP-1 situé au niveau du promoteur de la métalloprotéase [31]. Le rôle de CD9 dans le mélanome reste cependant controversé

puisque d'autres travaux montrent que son expression est diminuée dans des lignées cellulaires [32, 33] et les lésions primitives [34] de mélanome. Paradoxalement, sa surexpression conduit à une réduction de la capacité des cellules à croître sans ancrage et à une augmentation de leur capacité invasive [33]. D'autres travaux montrent, par ailleurs, que la tétraspanine CD9 pourrait avoir un rôle suppresseur de métastases. En effet, la régulation négative de son expression par l'ostéopontine [45] (→) conduit à une augmentation des capacités invasives des cellules de mélanome primitif dans des systèmes de transmigration en matrice de collagène [35]. Il est donc tout à fait possible que la fonction promotrice, ou activatrice de métastases, de la tétraspanine CD9 dans le mélanome dépende des partenaires qui lui sont associés, et qui peuvent différer au cours des étapes de la progression tumorale. Les tétraspanines CD81 et

(→) Voir la Synthèse de D. Chabas, m/s n° 10, octobre 2005, page 832

Nomenclature CD	Nomenclature tétraspanine	Autres nomenclatures	Mélanomes cutanés			
			Expression	Impact phénotypique	Acteurs impliqués	Sources
CD9	Tspan29	MRP-1 ; BA-2/p24	Dérégulée ( <i>in situ</i> et <i>in vitro</i> )	Favorise invasion, migration collective et trans-endothéliale, dégradation de la membrane basale Diminue la capacité à croître sans ancrage	Ostéopontine ; p38 MAPK ; MMP2	[30-35]
CD81	Tspan28	Tapa-1	nd	Favorise invasion et migration collective	AKT ; Sp1 ; MT1-MMP	[37]
CD151	Tspan24	PETA-3 ; GP27	Variable ( <i>in vitro</i> )	Favorise invasion	$\alpha 3\beta 1$ ; $\alpha 6\beta 1$ ; FAK ; Src ; p38 MAPK ; JNK ; c-jun ; MMP9	[36]
CD63	Tspan30	MLA1 ; ME491 ; <i>Lysosomal-associated membrane protein 3</i>	Diminuée ( <i>in situ</i> )	Favorise adhésion et résistance à l' <i>anoïkis</i> <sup>1</sup> Diminue invasion et mobilité	intégrine $\beta 1$ ; TIMP1 ; E-cadhérine ; PI3K	[39-41]
–	Tspan8	CO-029 ; TM4SF3	Induite ( <i>in situ</i> et <i>in vitro</i> )	Favorise invasion Diminue adhérence	nd	[42]

**Tableau II. Expression et fonctions des tétraspanines dans les mélanomes cutanés.** nd : non déterminé. p38 MAPK (*mitogen-activated protein kinase p38*) ; MMP2 (*matrix metalloproteinase 2*) ; AKT (ou PKB pour *protein kinase B*) ; Sp1 (*specificity protein 1*) ; MT1-MMP (*membrane type 1-matrix metalloproteinase*) ; FAK (*focal adhesion kinase*) ; Src (*Rous sarcoma oncogene*) ; JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) ; c-jun (*abbreviated from Japanese Ju-nana 17*) ; MMP9 (*matrix metalloproteinase 9*) ; TIMP1 (*tissue inhibitor of metalloproteinases 1*) ; PI3K (*phospho-inositide 3-kinase*).

<sup>1</sup> *Anoïkis* : forme particulière d'apoptose due à une mauvaise interaction entre la cellule et la matrice extracellulaire.

CD151 possèderaient, quant à elles, une fonction pro-invasive dans le mélanome. Comme c'est le cas dans les carcinomes cutanés, CD151 favoriserait la mobilité des cellules en interagissant avec les intégrines  $\alpha 3 \beta 1$  et  $\alpha 6 \beta 1$ . Cela conduirait à l'activation des acteurs moléculaires FAK (*focal adhesion kinase*), Src, p38 MAPK et JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) et aboutirait à l'activation de la métalloprotéase MMP-9 par la fixation du facteur de transcription c-Jun sur un site AP-1 situé dans le promoteur de la métalloprotéase [36]. La tétraspanine CD81 induit également les fonctions de migration et d'invasion des cellules de mélanome, mais en activant la voie de signalisation Akt qui conduit au recrutement du facteur de transcription Sp1 sur le promoteur de la métalloprotéase MT1-MMP (*membrane-associated, type-1 transmembrane MMP*, aussi appelée MMP-14) [37]. Dans la mesure où les tétraspanines CD9, CD81 et CD151 peuvent toutes trois interagir au sein d'un même microdomaine dans différents types cellulaires [38], une coopération entre ces tétraspanines, en interaction avec différentes intégrines, est envisageable. Cela conduirait à l'activation de plusieurs voies de signalisation (FAK/Src, p38 MAPK, JNK et Akt), qui contrôlent l'activité de différentes métalloprotéases matricielles (MMP-2, MMP-9 et MT1-MMP), régulant *in fine* les capacités d'adhérence, de migration et d'invasion des cellules de mélanome.

Très récemment, une autre tétraspanine, CD63, a été impliquée dans la régulation négative de l'invasion des cellules humaines de mélanome. *In vivo*, l'expression de CD63 diminue en fonction des stades de progression du mélanome [39]. Chez la souris immunodéficiente, une réduction (en fréquence et en nombre) de la croissance tumorale est observée chez les animaux qui ont été transplantés avec des cellules de mélanome qui surexpriment CD63. *In vitro*, l'expression ectopique, ou l'inactivation de cette tétraspanine, affecte l'adhérence, la mobilité, la capacité à dégrader la matrice par les métalloprotéases MMP-2 et MMP-9, ainsi que les capacités invasives des cellules de mélanome [39, 40]. Les cellules qui expriment fortement CD63 présentent des niveaux d'expression de E-cadhérine<sup>5</sup> élevés et une diminution de N-cadhérine et de Snail<sup>6</sup>, suggérant que la tétraspanine CD63 pourrait inhiber la pseudo-transition épithélio-mésenchymateuse des cellules de mélanome [39]. Des expériences de co-immunoprécipitation<sup>7</sup> montrent qu'au niveau de la membrane plasmique, CD63 interagirait avec l'intégrine  $\beta 1$  et la protéine TIMP1 (*metalloproteinase inhibitor 1*), un membre de la famille des inhibiteurs de MMP, dont l'expression est fortement augmentée en fonction de la progression tumorale, dans un modèle murin de mélanome [41].

Nous avons identifié une nouvelle tétraspanine, la tétraspanine 8 (Tspan8), qui joue un rôle central dans l'acquisition du phénotype invasif des cellules de mélanome. Tspan8 n'est pas exprimée par les cellules non invasives, ni les mélanocytes normaux. Elle est exclusivement présente dans les cellules de lignées de mélanome invasives [42]. La modulation

de l'expression de Tspan8 n'affecte ni la prolifération ni la migration cellulaire. Elle contrôle en revanche l'adhérence entre cellule et matrice et l'invasion des cellules de mélanome. Tspan8 n'est pas exprimée dans la peau saine mais par des cellules de mélanome qui sont présentes dans les tumeurs primitives et dans les métastases ganglionnaires chez les patients [42]. Cette tétraspanine peut donc être envisagée comme biomarqueur de choix pour le dépistage précoce des mélanomes à haut potentiel métastatique, ce qui représente, aujourd'hui, un véritable enjeu de santé publique.

## Conclusion

Seules quelques tétraspanines ont, à ce jour, été étudiées pour leur rôle dans la physiopathologie cutanée. Étant donné le rôle prépondérant que ces protéines jouent dans l'organisation à la membrane des réseaux de signalisation, l'étude des mécanismes moléculaires qui sous-tendent leurs effets est primordiale pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques cutanés et le développement de solutions thérapeutiques innovantes et ciblées.  $\diamond$

## SUMMARY

### Tetraspanins in cutaneous physiopathology

Tetraspanins are transmembrane proteins that interact laterally with each other and with different partners such as integrins, immunoglobulin (Ig)-domain-containing proteins, growth factors and cytokine receptors. Such tetraspanin-partner complexes help to organize dynamic membrane networks called "tetraspanin web", which trigger different signalling pathways. Despite the fact that tetraspanins seem abundantly and widely expressed, their function remained unclear. However, it is well established that they control fundamental cellular processes including cell survival, adhesion, migration, invasion or viral infection, but the underlying molecular mechanisms are not well elucidated. This review focuses on tetraspanins that are expressed in epidermis and the roles they play in normal and pathological conditions, specifically in skin cancer.  $\diamond$

## LIENS D'INTÉRÊT

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

## RÉFÉRENCES

1. Maecker HT, Todd SC, Levy S. The tetraspanin superfamily: molecular facilitators. *FASEB J* 1997 ; 11 : 428-42.
2. Kersey JH, LeBien TW, Abramson CS, et al. P-24: a human leukemia-associated and lymphohemopoietic progenitor cell surface structure identified with monoclonal antibody. *J Exp Med* 1981 ; 153 : 726-31.

<sup>5</sup> Les cadhérines sont des protéines impliquées dans l'adhérence intercellulaire. On distingue entre autres, la E-cadhérine (épithéliale, la plus connue), la N-cadhérine ou la P-cadhérine, en fonction de leur localisation.

<sup>6</sup> Snail est un répresseur de la E-cadhérine.

<sup>7</sup> Une co-immunoprécipitation est une méthode immuno-biochimique qui permet de mettre en évidence l'interaction entre deux protéines.

## RÉFÉRENCES

3. Hemler ME. Tetraspanin proteins promote multiple cancer stages. *Nat Rev Cancer* 2014 ; 14 : 49-60.
4. Charrin S, le Naour F, Silvie O, et al. Lateral organization of membrane proteins: tetraspanins spin their web. *Biochem J* 2009 ; 420 : 133-54.
5. Yauch RL, Berditchevski F, Harler MB, et al. Highly stoichiometric, stable, and specific association of integrin alpha3beta1 with CD151 provides a major link to phosphatidylinositol 4-kinase, and may regulate cell migration. *Mol Biol Cell* 1998 ; 9 : 2751-65.
6. Serru V, Le Naour F, Billard M, et al. Selective tetraspanin-integrin complexes (CD81/alpha4beta1, CD151/alpha3beta1, CD151/alpha6beta1) under conditions disrupting tetraspanin interactions. *Biochem J* 1999 ; 340 : 103-11.
7. Sterk LM, Geuijen CA, Oomen LC, et al. The tetraspan molecule CD151, a novel constituent of hemidesmosomes, associates with the integrin alpha6 beta4 and may regulate the spatial organization of hemidesmosomes. *J Cell Biol* 2000 ; 149 : 969-82.
8. Kazarov AR, Yang X, Stipp CS, et al. An extracellular site on tetraspanin CD151 determines alpha 3 and alpha 6 integrin-dependent cellular morphology. *J Cell Biol* 2002 ; 158 : 1299-309.
9. Lammerding J, Kazarov AR, Huang H, et al. Tetraspanin CD151 regulates alpha6beta1 integrin adhesion strengthening. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 7616-21.
10. Zhang XA, Kazarov AR, Yang X, et al. Function of the tetraspanin CD151-alpha6beta1 integrin complex during cellular morphogenesis. *Mol Biol Cell* 2002 ; 13 : 1-11.
11. Seigneuret M, Delagouillamie A, Lagaudrière-Gesbert C, Conjeaud H. Structure of the tetraspanin main extracellular domain. A partially conserved fold with a structurally variable domain insertion. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 40055-64.
12. Baudoux B, Castanares-Zapatero D, Leclercq-Smekens M, et al. The tetraspanin CD9 associates with the integrin alpha6beta4 in cultured human epidermal keratinocytes and is involved in cell motility. *Eur J Cell Biol* 2000 ; 79 : 41-51.
13. Peñas PF, García-Díez A, Sánchez-Madrid F, Yáñez-Mó M. Tetraspanins are localized at motility-related structures and involved in normal human keratinocyte wound healing migration. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 1126-35.
14. Whittock NV, McLean WH. Genomic organization, amplification, fine mapping, and intragenic polymorphisms of the human hemidesmosomal tetraspanin CD151 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 281 : 425-30.
15. Geary SM, Cowin AJ, Copeland B, et al. The role of the tetraspanin CD151 in primary keratinocyte and fibroblast functions: implications for wound healing. *Exp Cell Res* 2008 ; 314 : 2165-75.
16. Wright MD, Geary SM, Fitter S, et al. Characterization of mice lacking the tetraspanin superfamily member CD151. *Mol Cell Biol* 2004 ; 24 : 5978-88.
17. Zhang J, Dong J, Gu H, et al. CD9 is critical for cutaneous wound healing through JNK signaling. *J Invest Dermatol* 2012 ; 132 : 226-36.
18. Karamatic Crew V, Burton N, Kagan A, et al. CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin. *Blood* 2004 ; 104 : 2217-23.
19. Ruzzi L, Gagnoux-Palacios L, Pinola M, et al. A homozygous mutation in the integrin alpha6 gene in junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 2826-31.
20. Jiang XP, Zhang DX, Teng M, et al. Downregulation of CD9 in keratinocyte contributes to cell migration via upregulation of matrix metalloproteinase-9. *PLoS One* 2013 ; 8 : e77806.
21. Jiang X, Teng M, Guo X, et al. Switch from alpha5beta5 to alpha6beta6 integrin is required for CD9-regulated keratinocyte migration and MMP-9 activation. *FEBS Lett* 2014 ; 588 : 4044-52.
22. Van Niel G, Charrin S, Simoes S, et al. The tetraspanin CD63 regulates ESCRT-independent and -dependent endosomal sorting during melanogenesis. *Dev Cell* 2011 ; 21 : 708-21.
23. García-López MA, Barreiro O, García-Díez A, et al. Role of tetraspanins CD9 and CD151 in primary melanocyte motility. *J Invest Dermatol* 2005 ; 125 : 1001-9.
24. Ach T, Ziemer M, Dawczynski J, et al. Differential expression of tetraspanin CD9 in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin and actinic keratosis. *Oncol Lett* 2010 ; 1 : 37-40.
25. Li Q, Yang XH, Xu F, et al. Tetraspanin CD151 plays a key role in skin squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2013 ; 32 : 1772-83.
26. Farahani E, Patra HK, Jangamreddy JR, et al. Cell adhesion molecules and their relation to (cancer) cell stemness. *Carcinogenesis* 2014 ; 35 : 747-59.
27. Sachs N, Secades P, van Hulst L, et al. Reduced susceptibility to two-stage skin carcinogenesis in mice with epidermis-specific deletion of CD151. *J Invest Dermatol* 2014 ; 134 : 221-8.
28. Chan KS, Sano S, Kiguchi K, et al. Disruption of Stat3 reveals a critical role in both the initiation and the promotion stages of epithelial carcinogenesis. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 720-8.
29. Chan KS, Sano S, Kataoka K, et al. Forced expression of a constitutively active form of Stat3 in mouse epidermis enhances malignant progression of skin tumors induced by two-stage carcinogenesis. *Oncogene* 2008 ; 27 : 1087-94.
30. Longo N, Yáñez-Mó M, Mittelbrunn M, et al. Regulatory role of tetraspanin CD9 in tumor-endothelial cell interaction during transendothelial invasion of melanoma cells. *Blood* 2001 ; 98 : 3717-26.
31. Hong IK, Kim YM, Jeoung DI, et al. Tetraspanin CD9 induces MMP-2 expression by activating p38 MAPK, JNK and c-Jun pathways in human melanoma cells. *Exp Mol Med* 2005 ; 37 : 230-9.
32. Trabado S, Nguyen Van Binh P, Martin C, et al. Modulated expression of cell surface molecules and *in vivo* outgrowth of modified melanoma cells. *Biomed Pharmacother* 2006 ; 60 : 693-7.
33. Fan J, Zhu GZ, Niles RM. Expression and function of CD9 in melanoma cells. *Mol Carcinog* 2010 ; 49 : 85-93.
34. Mischiati C, Natali PG, Sereni A, et al. cDNA-array profiling of melanomas and paired melanocyte cultures. *J Cell Physiol* 2006 ; 207 : 697-705.
35. Yin M, Soikkeli J, Jahkola T, et al. Osteopontin promotes the invasive growth of melanoma cells by activating integrin alpha5beta3 and down-regulating tetraspanin CD9. *Am J Pathol* 2014 ; 184 : 842-58.
36. Hong IK, Jin YJ, Byun HJ, et al. Homophilic interactions of tetraspanin CD151 up-regulate motility and matrix metalloproteinase-9 expression of human melanoma cells through adhesion-dependent c-Jun activation signaling pathways. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 24279-92.
37. Hong IK, Byun HJ, Lee J, et al. The tetraspanin CD81 protein increases melanoma cell motility by up-regulating metalloproteinase MT1-MMP expression through the pro-oncogenic Akt-dependent Sp1 activation signaling pathways. *J Biol Chem* 2014 ; 289 : 15691-704.
38. Yáñez-Mó M, Barreiro O, Gordon-Alonso M, et al. Tetraspanin-enriched microdomains: a functional unit in cell plasma membranes. *Trends Cell Biol* 2009 ; 19 : 434-46.
39. Lupia A, Peppicelli S, Witort E, et al. CD63 tetraspanin is a negative driver of epithelial-to-mesenchymal transition in human melanoma cells. *J Invest Dermatol* 2014 ; 134 : 2947-56.
40. Jang HI, Lee H. A decrease in the expression of CD63 tetraspanin protein elevates invasive potential of human melanoma cells. *Exp Mol Med* 2003 ; 35 : 317-23.
41. Toricelli M, Melo FH, Peres GB, et al. Timp1 interacts with beta-1 integrin and CD63 along melanoma genesis and confers anoikis resistance by activating PI3-K signaling pathway independently of Akt phosphorylation. *Mol Cancer* 2013 ; 12 : 22.
42. Berthier-Vergnes O, Kharbili ME, de la Fouchardière A, et al. Gene expression profiles of human melanoma cells with different invasive potential reveal TSPAN8 as a novel mediator of invasion. *Br J Cancer* 2011 ; 104 : 155-65.
43. Assil S, Décembre E, Dreux M. Les exosomes. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 104-6.
44. Delevoe C, Giordano F, van Niel G, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 153-62.
45. Chabas D. L'ostéopontine, une molécule aux multiples facettes. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 832-8.

## TIRÉS À PART

I. Masse

### LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

