

La FAT1

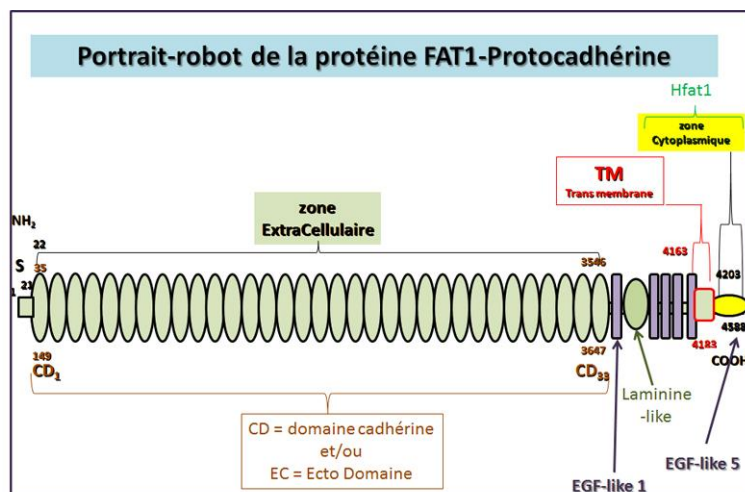
INTRODUCTION

C'est en 1995 que fut découvert [chez l'homme une nouvelle protéine de la super famille des Cadhérines](#) que l'on va nommer FAT, une potentielle protéine d'adhésion similaire à la **protéine fat** déjà découverte chez la Drosophile. En 1996 un bilan est réalisé sur les [Cadherine et une famille proche de ces dernières les proto-Cadhérines](#) qui forment une superfamille de protéines . On trouvera en particulier une relative ressemblance entre ces 2 catégories de protéines avec des zones répétitives de type Cadherine et un seul segment transmembranaire pour donner un profil type comme indiqué dans le schéma inclus dans l'article en référence. En 2000 une [analyse exhaustive des Cadhérines est rapportée](#) dans le travail suivant sur cette superfamille de protéines, les différents gènes, l'organisation et la diversité neurologique. (Voir dans l'article en référence un résumé schématique des différentes Cadhérines classiques et autres avec leur ancrage respectif à la membrane)

La protéine FAT1-Protocadhérine

Tableau récapitulatif des séquences de la <i>FAT1-protocadherin</i> (CDHF7)			
Protéine	PM	Gène Locus	Distribution
FAT-1	506 kDa	4q34-q35	Système Nerveux

Devant toutes ces nouvelles découvertes dans le domaine des protéines d'adhésion le récapitulatif des données plus précises sur la protéine dite FAT1, que l'on va répertorier comme le membre N°7 de la famille des Cadhérines, sont réunies dans un tableau récapitulatif et des données plus précises sont à consulter sur le lien SwissProt suivant : [Q14517](#). On pourra également trouver cette même protéine sous l'appellation « **Cadherin-related tumor suppressor homolog** » ou avec le sigle **CDHF7**.



À partir des données de séquences et en y joignant les connaissances les plus récentes figure dans un schéma général le portrait-robot de la protéine FAT1. Il existe une relativement grosse séquence extracellulaire contenant 33 répétition de type CD (= Cadherin Domain, qui sont également dénommé comme des Ecto-domaines avec le sigle EC), une zone transmembranaire et une partie C-terminale Intra-cytoplasmique contenant des motifs EGF-like au nombre de 5 et un domaine laminine-like.

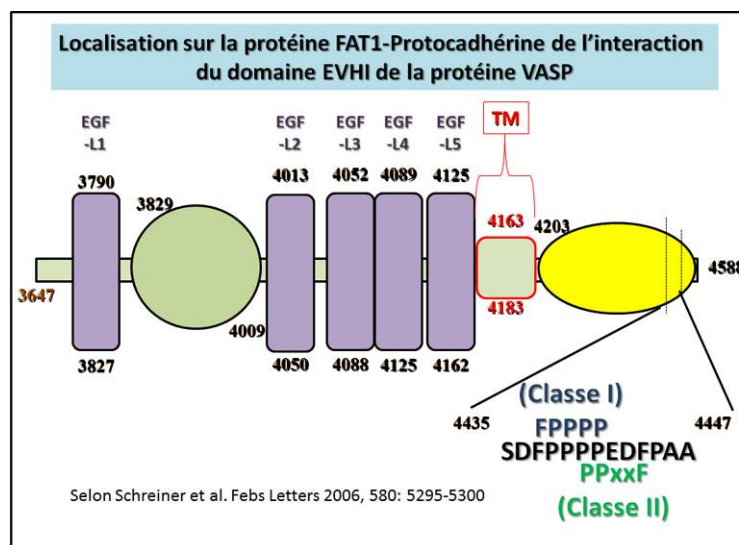
En 1998 les découvertes se succèdent et on parle alors de l'existence [de nouvelles formes de Protocadhérines](#). Une année plus tard il est mis en évidence la [présence de larges exons codant plusieurs ectodomaines](#) qui s'avèrent une caractéristique des **gènes codant pour les Protocadherines** en général.

C'est seulement en 2005 que le [clonage et l'expression du gène de la grande forme de Protocadherine dite FAT](#) vont être rapportés chez le poisson zèbre.

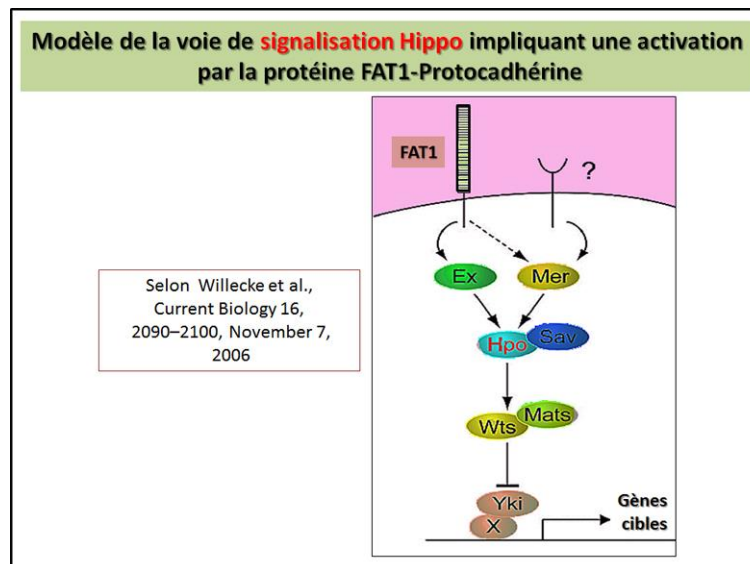
Rôle de la protéine FAT1-Protocadherine

En 2004, il est rapporté que la protéine FAT1 peut jouer un rôle de [régulation des migrations de cellules intégrative en participant à la régulation de la protéine VASP](#) qui est impliquée dans la dynamique du cytosquelette.

En 2005 on aborde chez l'homme le processus de [translocation de cette Protéine FAT1-Protocadhérine](#) du **domaine cytoplasmique vers le noyau cellulaire**. (Suite d'analyses avec des protéines chimériques de fusion et l'aide de la fluorescéine comme marquage interne).



En 2006, la protéine Fat1 Protocadhérine est [impliquée dans des signaux de croissance des cellules musculaires](#) et dans la migration des cellules de muscles lisses vasculaires. Le domaine intracellulaire de la **protéine humaine Fat1 Protocadhérine** [interagit avec l'ensemble architectural des protéines de signalisations](#) impliquant la formation de protéines recombinantes. Le domaine postulé en interaction correspond à la séquence 4435-4447 pour une association avec la protéine VASP. Un schéma récapitulatif présenté ci-contre résume de telles données précises sur les résidus impliqués



La même année dans ce travail on trouvera des informations sur l'expression comparatives chez l'homme de diverses formes de la protéine FAT sous les [versions FAT1, FAT2, FAT3 et FAT4](#). La protéine FAT1 Protocadhérine agit sur la voie de signalisation impliquée dans [la mise en place du suppresseur de tumeur Hpo \(Hippo\)](#) pour réguler la taille des tissus. Un schéma récapitulatif directement issu de l'article en référence permet d'indiquer la cascade de signalisation qui conduit à une activation spécifique d'un gène cible et se trouve présenté ci-contre.

Relation de la protéine FAT1-Protocadhérine et la pathologie

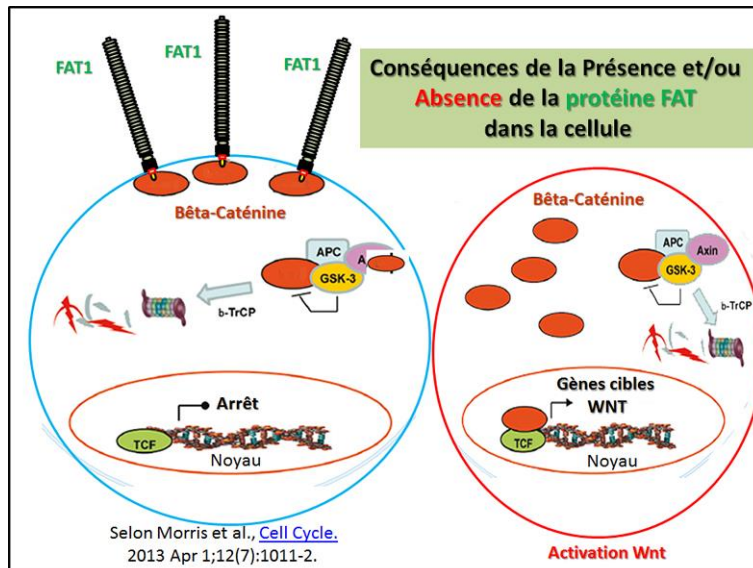
En 2003 un travail original mené chez la [souris indique que l'absence de cette protéine](#) relativement géante qu'est la protéine FAT1 Protocadhérine, conduit cet animal à des anomalies avec un phénotype d'anophtalmie (l'absence d'un œil).

Une étude porte **en 2006** sur la pathologie dite « bipolar affective disorder (=BPAD) ». Le clonage positionnel, et des études sur une analyse d'association et d'expression études fournissent des preuves convergentes pour que le [gène codant pour la protéine FAT Protocadhérine soit susceptible de jouer un rôle dans le trouble bipolaire](#).

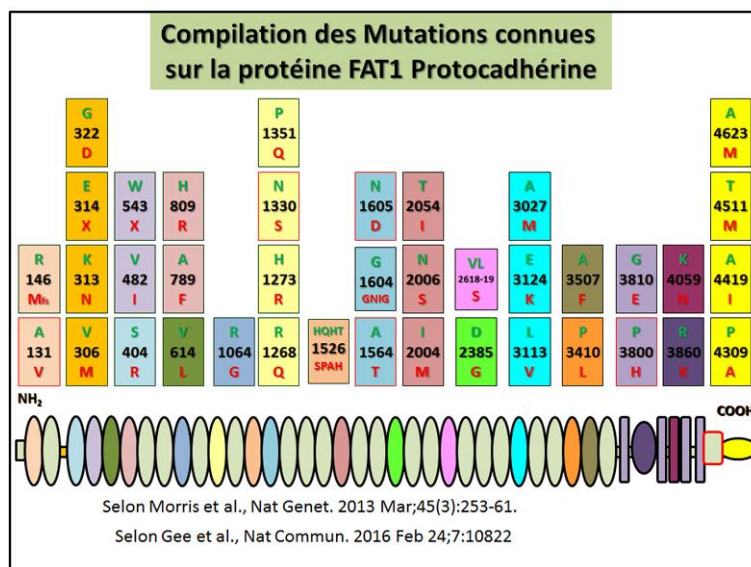
En 2008, une nouvelle étude semble [indiquer fortement et donc confirmer les études antérieures](#), sur le fait qu'il existe bien une variation génétique **du gène de la protéine FAT**, correspondant au locus 4q35, qui est **à associer avec un trouble affectif bipolaire**.

En 2012, c'est un rapport sur une éventuelle association entre [l'expression et la fonction de la protéine FAT1 Protocadhérine](#) et le cas d'une **maladie chronique du Foie**.

Puis en 2013, pour la première fois, c'est l'observation d'un dérèglement du **gène codant pour la protéine FAT1 Protocadhérine** qui est rapporté comme susceptible de modifier la forme des muscles dans le cas particulier de l'évolution de la [pathogenèse de la dystrophie facio-scapulo-humérale](#).

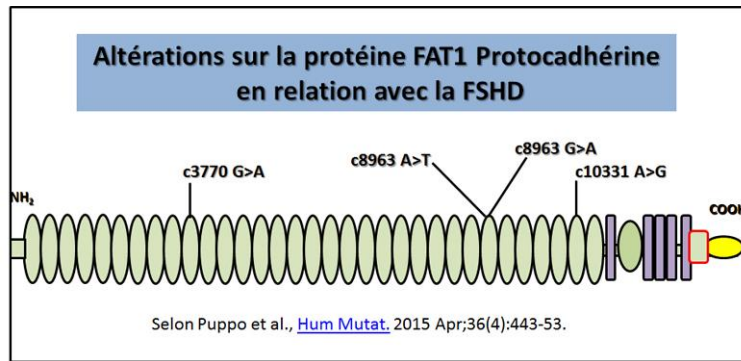


Toujours en 2013, une famille de gènes fréquemment mutés dans [plusieurs types de cancer humain concerne plus particulièrement les protéines FAT](#). Un modèle schématique présente ci-contre l'ancrage membranaire de la **protéine FAT** et les conséquences sur la distribution de la **Bêta-Caténine** tandis qu'une absence de la protéine FAT va conduire à une distribution accrue et cytoplasmique de cette protéine qui ne trouve plus d'association possible avec la protéine FAT. (Voir détails dans l'article original).



Avec cependant une autre étude qui implique plus particulièrement [la présence de mutations sur la protéine FAT1](#) dans le développement d'un cancer en **altérant l'activation de la protéine Wnt**. Un schéma récapitulatif compile les différentes mutations déjà répertoriées sur la séquence de la protéine FAT1 Protocadhérine dite également cadhérine-like de type E. La représentation schématique figure ci-contre en y intégrant l'ensemble des mutations déjà connues.

En 2014 on va avoir une reprise sur la [régulation et la fonction de la protéine FAT1 Protocadhérine](#) dans le cas d'un **carcinome hépatocellulaire**.

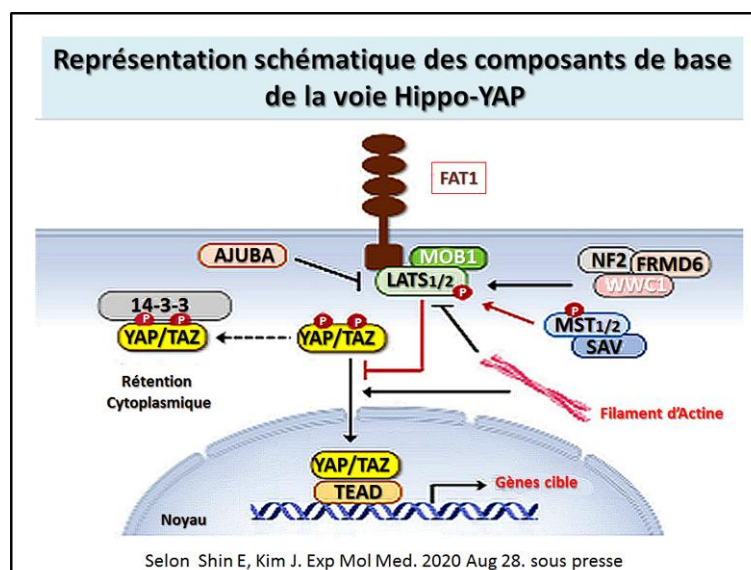


Puis en 2015, on va alors répertorier de [nombreuses versions variantes dans le gène du locus 4q35 codant pour la protéine FAT1-Protocadhérine](#), chez les patients présentant le phénotype d'une **dystrophie facio-scapulo-humérale**. Les différentes anomalies répertoriées sur la protéine FAT1 en relation avec une pathologie FSHD sont indiquée sur un schéma récapitulatif directement issu de l'article en référence

Avancées depuis 2016

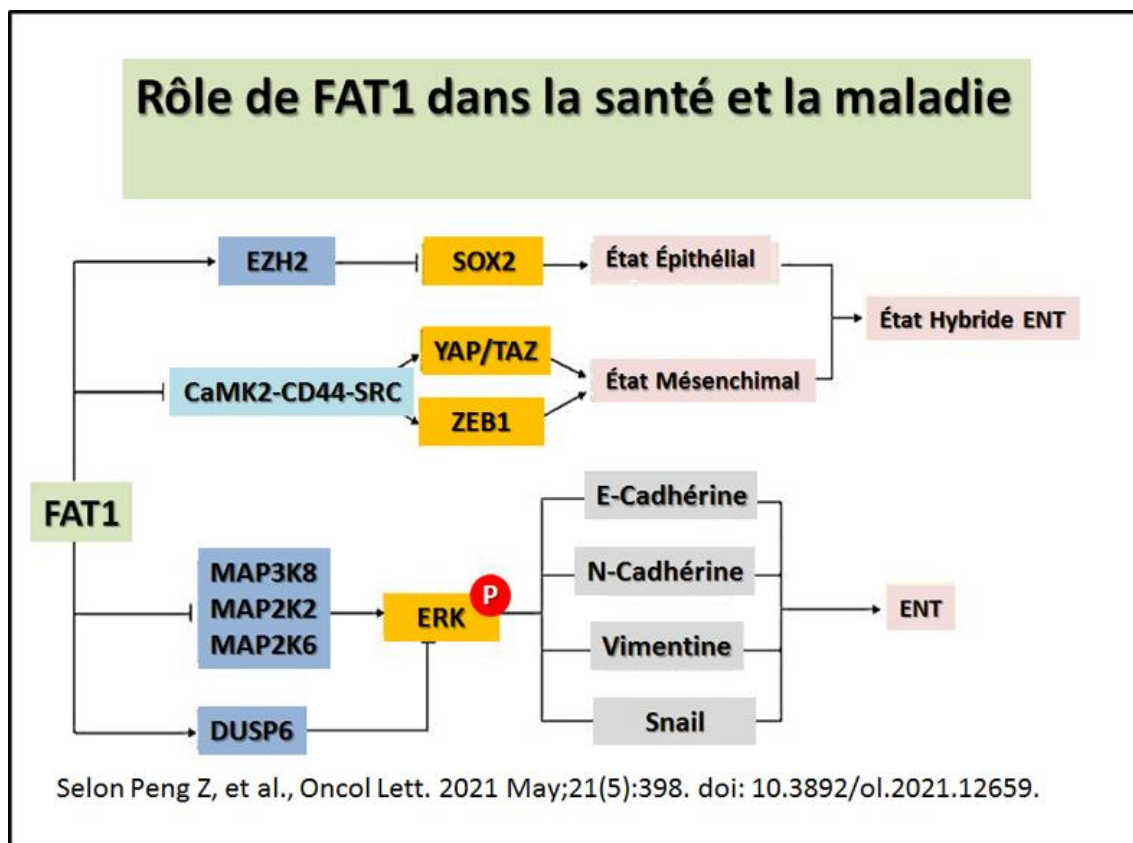
En 2016 on va découvrir [plusieurs mutations sur la protéines FAT1 Protocadhérine](#) en relation avec **une neuropathie glomérulotubulaire**. Ces acides aminés mutés sont inclus dans le schéma présenté plus haut sur la compilation des mutations de FAT1

Un travail original va décrire des interactions atypiques pour la relation entre [la protéine FAT1 Protocadhérine et diverses protéine adaptatrices](#) comme la **Ponsine** et la **protéine ArgBP2**. Comme attendu avec les divers résultats indiqués dans [ces nombreux travaux la protéine FAT1 Protocadhérine](#) est maintenant proposée comme une cible potentielle pour traiter des cancers, en particulier dans le cas du cancer du côlon en développant la thérapie qui consiste à produire des anticorps spécifique dirigé contre la cible, la protéine FAT1.



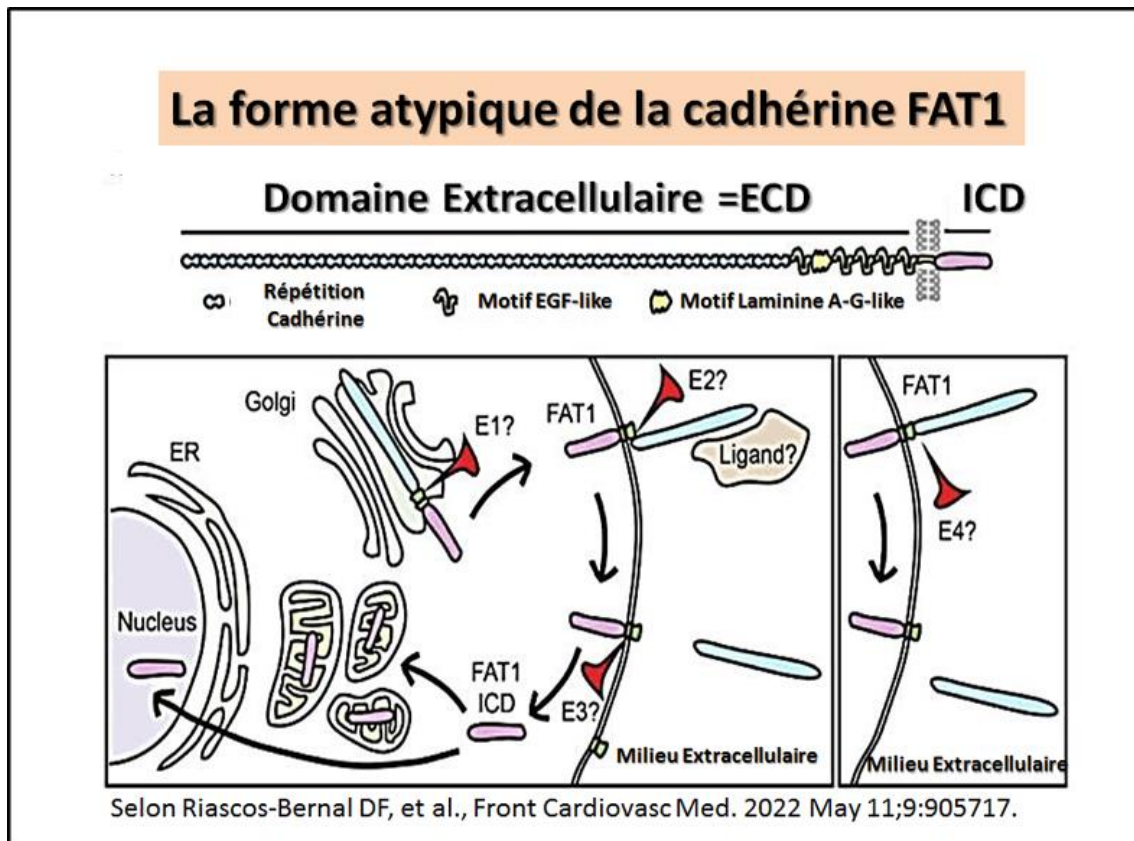
En 2020, cette analyse porte sur le [rôle potentiel de YAP dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou](#). Il est rappelé que l'entité FAT1, qui code un composant en amont de la signalisation Hippo, est l'un des gènes les plus couramment modifiés dans le carcinome

épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC). Dans cette revue, des causes et des conséquences fonctionnelles de la dérégulation YAP dans cette pathologie HNSCC sont discutées. Des études génomiques complètes ont révélé de fréquentes amplifications focales du locus YAP dans les carcinomes humains, y compris le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC). Il est également abordé comment les interactions entre YAP et d'autres moteurs oncogènes se trouvent impliqués dans l'évolution de cette pathologie HNSCC. Provenant directement de l'article en référence et présenté ci-contre, une représentation schématique des composants de base de la voie Hippo-YAP. YAP et TAZ qui sont régulés par les Hippo kinases et leurs adaptateurs **illustrent la situation. FAT1 prend en charge l'assemblage et l'activation des composants de signalisation Hippo.** La phosphorylation médiée par LATS favorise la rétention cytoplasmique de YAP et TAZ.



En 2021, selon ce travail [de nouvelles données sont disponibles sur le rôle de FAT1 dans la santé et la maladie](https://doi.org/10.3892/ol.2021.12659). La cadhérine atypique FAT 1 (FAT1), qui code pour une protocadhérine, est l'un des gènes les plus fréquemment mutés dans le cancer humain. Au cours des 20 dernières années, le rôle de FAT1 dans la croissance des tissus et dans le développement de maladies a été largement étudié. Il existe des preuves irréfutables que FAT1 joue un rôle important dans le maintien des organes et le développement, et son expression semble être spécifique à chaque tissu. FAT1 active diverses voies de signalisation par le biais d'interactions protéine-protéine, notamment les voies de signalisation Wnt/ β -caténine, Hippo et MAPK/ERK, qui affectent la prolifération, la migration et l'invasion cellulaires. L'expression anormale de FAT1 peut conduire au développement de tumeurs et peut affecter le pronostic. Par conséquent, FAT1 pourrait avoir un potentiel dans la thérapie des tumeurs. **Les changements structuraux et fonctionnels médiés par FAT1, sa distribution tissulaire et les changements d'expression de FAT1 dans les maladies humaines sont décrits dans la présente revue, ce qui permet de mieux comprendre le rôle de FAT1 dans le**

développement et la maladie. Une illustration résume l'association entre FAT1 et EMT. FAT1 contrôle différentes procédures de transcription en régulant les niveaux d'expression de SOX2 en affectant les niveaux d'expression d'EZH2 et l'axe CaMK2-CD44-SRC-YAP-ZEB1, et régule la co-expression des programmes de transcription épithéliaux et mésenchymateux dans les cellules cancéreuses, conduisant à l'émergence d'un phénotype EMT hybride. En outre, FAT1 régule les niveaux d'expression du marqueur épithélial E-cadhérine et des marqueurs mésenchymateux N-cadhérine, vimentine et Snail en affectant le niveau de phosphorylation de ERK1/2 classique ou alternatif (ou les deux), et l'identité des enzymes protéolytiques impliquées (E1, E2, E3 et E4) restent inconnues. La question de savoir si le clivage de FAT1 est régulé par la liaison du ligand reste également ouverte



En 2022, cette étude [révèle l'existence de la cadhérine atypique FAT1 qui limite la respiration mitochondriale et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires](#). Les études sur le cancer et la biologie des cellules endothéliales ont mis en évidence l'importance des processus métaboliques cellulaires pour les transitions phénotypiques qui accompagnent la croissance tumorale et l'angiogenèse. Cependant, la compréhension du métabolisme cellulaire au cours de la modulation phénotypique des cellules musculaires lisses n'en est qu'à ses débuts. Des études sur la cadhérine atypique FAT1, qui est fortement régulée à la hausse dans les cellules musculaires lisses en réponse à une lésion artérielle, suggèrent qu'elle a des fonctions importantes et distinctes dans ce contexte, médiant le contrôle du métabolisme mitochondrial des cellules musculaires lisses et de la prolifération cellulaire. Il est passé ici en revue les progrès réalisés dans la compréhension de la manière dont FAT1 affecte le phénotype des cellules musculaires lisses, en soulignant l'importance de FAT1 en tant que protéine transformée et régulateur inattendu de la respiration mitochondriale. Ces mécanismes suggèrent comment une protéine transmembranaire peut relayer des signaux du milieu extracellulaire vers les mitochondries pour contrôler l'activité métabolique pendant le

changement phénotypique des cellules musculaires lisses. La FAT1 est une protéine transmembranaire qui subit un traitement complexe. (A) Structure de FAT1 montrant son grand domaine extracellulaire (ECD) portant 34 répétitions de cadhérine, 5 motifs similaires à l'EGF et un motif A-G de laminine. FAT1 possède également un domaine transmembranaire unique et un domaine intracellulaire (ICD). EGF, facteur de croissance épidermique. (B) Dans les CML vasculaires, l'ICD de FAT1 a été trouvé dans les mitochondries et les noyaux, ce qui suggère que FAT1 subit une transformation protéolytique qui libère l'ICD. Les études sur la FAT1 dans la biologie du cancer proposent deux voies de traitement : classique (panneau de gauche) et alternative (panneau de droite). La voie classique implique trois événements protéolytiques séquentiels : 1) un clivage médié par la furine qui se produit dans la voie sécrétoire et entraîne l'expression d'un hétérodimère sur la membrane, 2) un clivage de l'ECD médié par une désintégrine et une métalloprotéinase (ADAM) qui entraîne le détachement de l'ectodomaine, et 3) un clivage médié par le complexe γ -sécrétase dans la région transmembranaire qui libère l'ICD. Dans la voie alternative, la **FAT1 pleine longueur intacte est exprimée sur la membrane plasmique et clivée dans son domaine extracellulaire par une protéase inconnue**. Le traitement protéolytique n'a pas été formellement étudié dans les CML vasculaires.

En 2023, selon [cet article il est présenté une nouvelle variante affectant la queue cytoplasmique de la protocadhérine FAT1 causant un colobome et une insuffisance rénale : Un rapport de cas](#). Cette femme de 51 ans, non dysmorphique et intellectuellement normale, présentait un colobome bilatéral et une insuffisance rénale d'étiologie peu claire, ainsi qu'une surdité neurosensorielle asymétrique. Les antécédents familiaux étaient marqués par la présence de plusieurs membres de la famille atteints de diverses formes de cancer. Le séquençage de l'exome entier a révélé une variante homozygote de décalage de cadre dans la protéine FAT1, dont on prédit qu'elle tronque la protéine FAT1 à la position la plus éloignée dans la structure de la protéine publiée à ce jour chez un patient atteint de colobome. Les conclusions présentées sont : Ce cas apporte une preuve supplémentaire des effets pléiotropes de FAT1 dans la fermeture de la fissure optique et la fonction rénale. **De plus, comme cette variante se trouve dans le dernier exon, on peut s'attendre à ce qu'elle échappe à la désintégration médiée par le non-sens, ce qui ouvre la possibilité que la protéine soit fabriquée et exprimée, mais qu'elle ne soit pas complètement fonctionnelle, car son domaine intracellulaire est tronqué.**

En 2024, ce travail indique [une valeur clinique des mutations FAT1 pour indiquer la réponse immunitaire chez les patients atteints de cancer colorectal](#). L'immunothérapie est actuellement approuvée pour les cancers colorectaux dont les tumeurs présentent un MSI-H élevé. Afin de trouver des biomarqueurs supplémentaires pour l'immunothérapie du cancer colorectal, un séquençage ciblé a été effectué sur des tissus tumoraux provenant d'une cohorte de découverte de 161 patients atteints de cancer colorectal. Des cohortes de validation du cBioPortal ont également été utilisées pour les analyses de survie et d'infiltration des cellules tumorales. Le groupe de patients atteints d'un CCR muté par le gène FAT1 était souvent associé à des événements MSI et présentait une charge mutationnelle tumorale plus élevée que le groupe de patients atteints d'un CCR de type sauvage FAT1. **La survie globale était plus élevée chez les patients présentant des mutations du gène FAT1 que chez les patients présentant un gène FAT1 de type sauvage. La voie PI3K-AKT altérée et les voies immunitaires ont été enrichies dans le CCR muté FAT1.** Un taux plus élevé d'infiltration de cellules immunitaires, notamment de cellules T CD4+, de cellules T CD8+, de macrophages M1 et de

cellules T régulatrices, a également été observé dans les tumeurs colorectales présentant une mutation du gène FAT1 par rapport aux tumeurs présentant un gène FAT1 de type sauvage. Les résultats montrent que les patients atteints de cancer colorectal avec des mutations de FAT1 présentent un profil favorable à l'immunothérapie.

En Conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **la protocadhérine FAT1** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1. A) **La protocadhérine FAT1** avec son lot de références historiques.
2. B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : FAT TUMOR SUPPRESSOR, DROSOPHILA, HOMOLOG OF, 1; [FAT1](#)

Pathologies associées: non décrites en 2016