

La FAT1

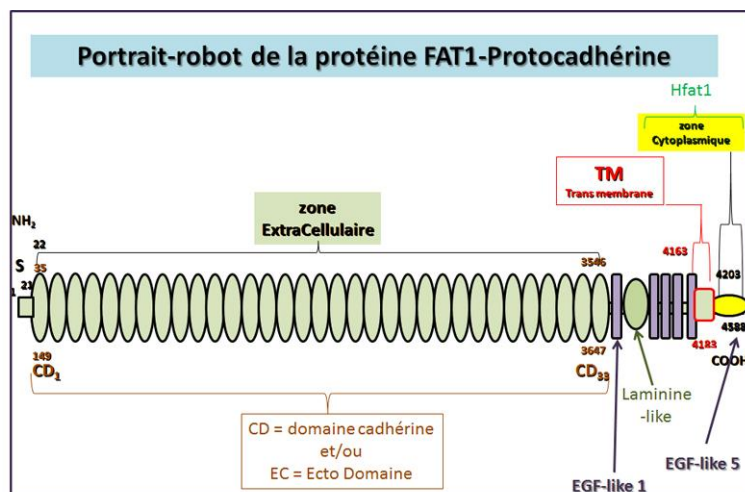
INTRODUCTION

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.

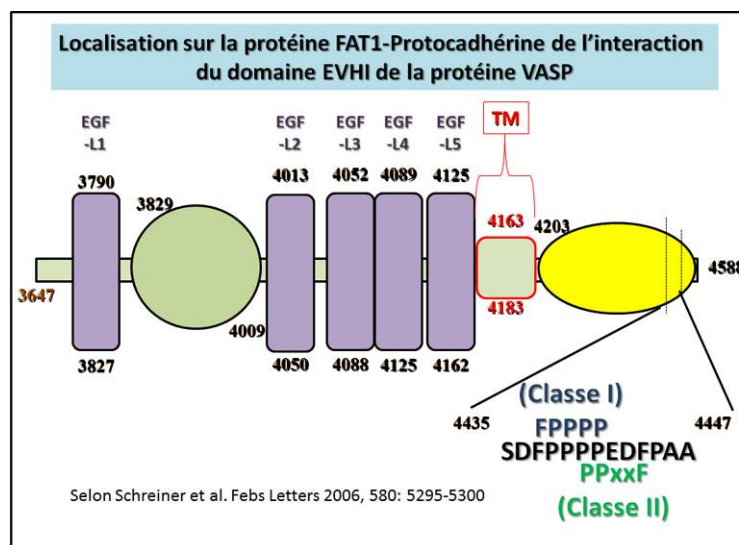
En 1998 les découvertes se succèdent et on parle alors de l'existence [de nouvelles formes de Protocadhérines](#). Une année plus tard il est mis en évidence la [présence de larges exons codant plusieurs ectodomaines](#) qui s'avèrent une caractéristique des **gènes codant pour les Protocadherines**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

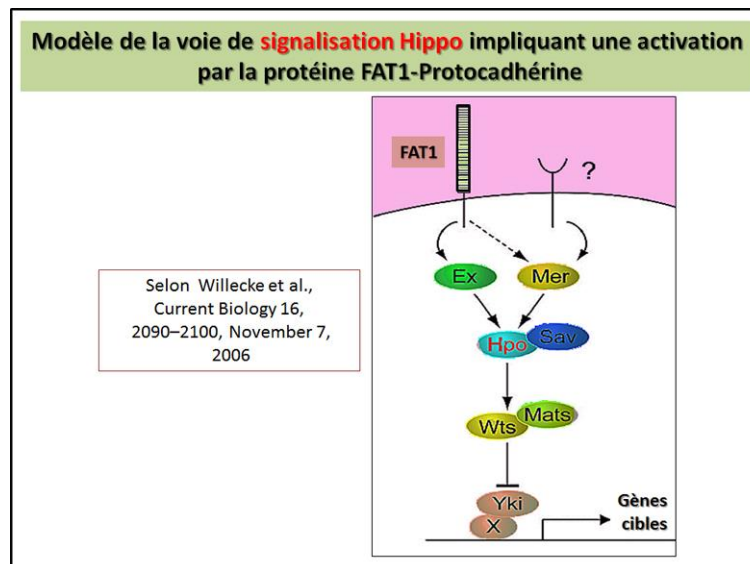
Rôle de la protéine FAT1-Protocadherine

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

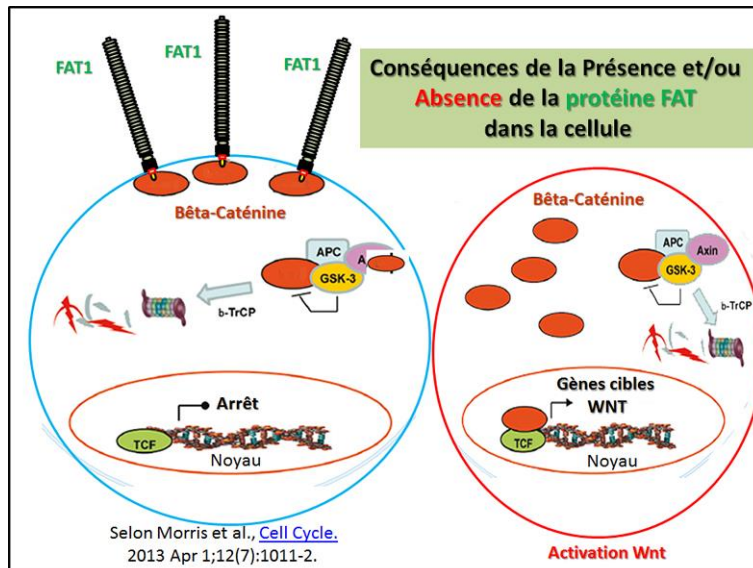
En 2003 un travail original mené chez la [souris indique que l'absence de cette protéine](#) relativement géante qu'est la protéine FAT1 Protocadhérine, conduit cet animal à des anomalies avec un phénotype d'anophtalmie (l'absence d'un œil).

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](#).

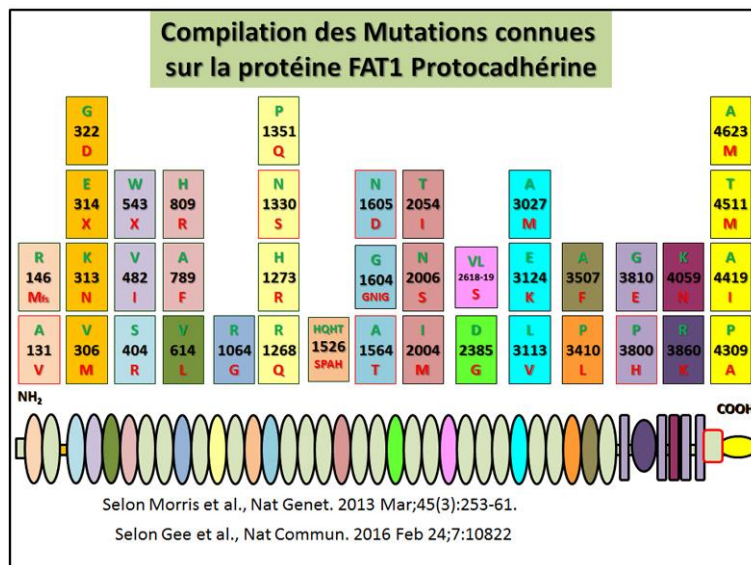
En 2008, une nouvelle étude semble [indiquer fortement et donc confirmer les études antérieures](#), sur le fait qu'il existe bien une variation génétique **du gène de la protéine FAT**, correspondant au locus 4q35, qui est **à associer avec un trouble affectif bipolaire**.

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](#).

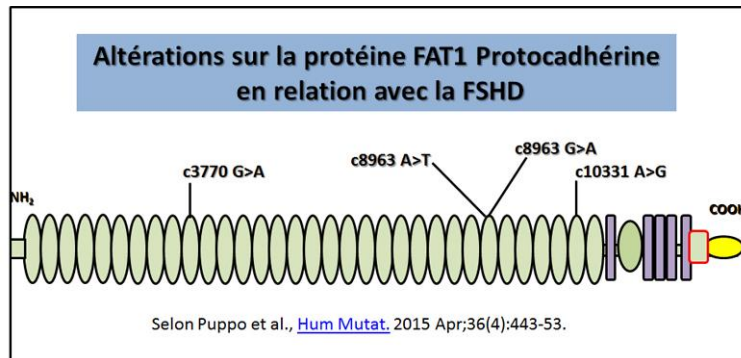


Toujours en 2013, une famille de gènes fréquemment mutés dans [plusieurs types de cancer humain concerne plus particulièrement les protéines FAT](#). Un modèle schématique présente ci-contre l'ancrage membranaire de la **protéine FAT** et les conséquences sur la **distribution de la Bêta-Caténine** tandis 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**.

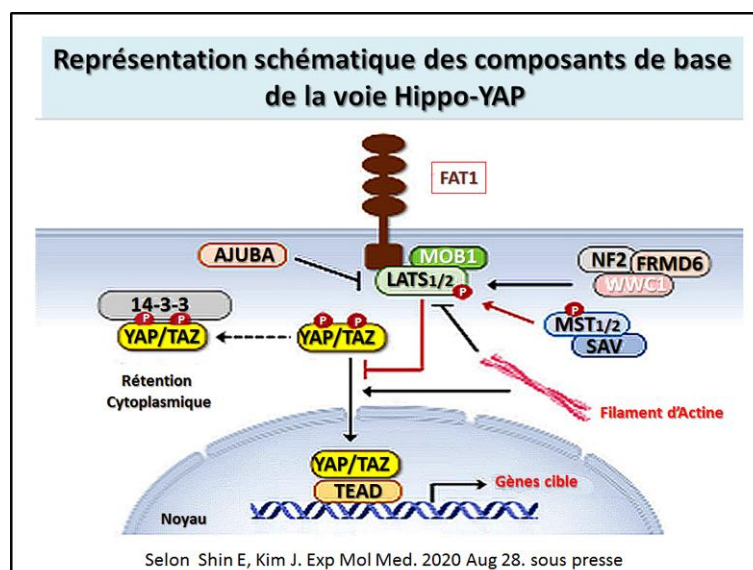


Puis en 2015, on va alors répertorier de [nombreuses versions variantes dans le gène du locus 4q35 codant pour la protéine FAT1-Protocadhérine](#), chez les patients présentant le phénotype d'une **dystrophie facio-scapulo-humérale**. Les différentes anomalies répertoriées sur la protéine FAT1 en relation 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 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