

Le PDGF (platelet-derived growth factor) et ses implications en pathologie humaine

Le PDGF (*platelet-derived growth factor*) est un facteur de croissance majeur des cellules mésenchymateuses. Ses deux chaînes se dimérisent et donnent trois isoformes AA, AB et BB. Sur la membrane des cellules cibles, le récepteur du PDGF est également un dimère, soit un homodimère, α/α ou β/β , soit un hétérodimère, α/β . Les PDGF AA, AB et BB ont une affinité différente pour les sous-unités α et β dont les ADNc ont été clonés et séquencés. La fixation du PDGF induit l'autophosphorylation du récepteur qui possède une activité tyrosine kinase, et la phosphorylation de différents substrats intracellulaires. Ce facteur de croissance pourrait jouer un rôle important dans des maladies telles que l'athérosclérose, la myélofibrose et la fibrose pulmonaire.

Marie-Claude
Bryckaert
Michaëla Fontenay
Gérard Tobelem

ADRESSE

M.C. Bryckaert : chargée de recherche à l'Inserm. M. Fontenay : poste d'accueil Inserm. G. Tobelem : professeur des universités. Hôpital Lariboisière, Inserm U. 150, 6, rue Guy-Patin, 75010 Paris, France.

TIRÉS A PART

M.C. Bryckaert.

Découvert au début des années 70, par Balk [1], le facteur de croissance d'origine plaquettaire (le *platelet-derived growth factor* ou PDGF) est un facteur de croissance dont l'intérêt n'a cessé de croître. Pendant plusieurs années, on a cru que son origine cellulaire était limitée aux plaquettes — d'où son nom. Balk [1] avait, en effet, constaté que le sérum obtenu après coagulation du sang stimulait la prolifération des fibroblastes, alors qu'un plasma pauvre en plaquettes était dépourvu d'activité mitogénique. On sait aujourd'hui que plusieurs variétés de cellules normales ou transformées peuvent synthétiser et sécréter

le PDGF, premier facteur de croissance reconnu en 1983 comme étant le produit d'un oncogène, le *c-sis*. Ayant pour cible plusieurs types cellulaires, le PDGF pourrait jouer un rôle dans les processus de réparation tissulaire, dans les maladies fibrosantes du poumon, de la moelle hématopoïétique, des vaisseaux et dans la transformation maligne de certaines cellules.

Caractéristiques biochimiques

Le PDGF est un dimère de 30 kDa composé de deux chaînes, la chaîne A et la chaîne B. Ces deux chaînes ont 60 % d'homologie de

structure et peuvent se dimériser sous forme AA, BB et AB. La présence de 16 résidus cystéine confère à la molécule une grande stabilité. La position de ces résidus étant homologue sur la chaîne A et la chaîne B, il en résulte une structure tertiaire identique pour les différentes isoformes. La distribution des différents dimères du PDGF est variable suivant le type cellulaire. Dans les plaquettes humaines [2], l'isoforme AB est prédominante, alors que les deux isoformes AA et BB ne représentent que 27 % à 41 % du total. Dans les plaquettes porcines [3], seule l'isoforme BB est présente. L'isoforme AA a été retrouvée principalement dans les cellules d'ostéosarcome [4]. Ces différences de distribution posent le problème de la régulation de l'expression des chaînes A et B. Ces deux chaînes sont codées par deux gènes situés sur des chromosomes différents : le chromosome 7 pour la chaîne A et le chromosome 22 pour la chaîne B [5, 6]. La découverte que cette dernière est codée par le proto-oncogène *c-sis*, homologue cellulaire

de l'oncogène viral du sarcome simien [7] a constitué la première démonstration d'une relation directe entre le produit d'un oncogène et un facteur de croissance. Durant ces sept dernières années, de nombreux facteurs de croissance, récepteurs de facteur de croissance ou protéines de transmission du signal se sont révélés être aussi des produits d'oncogènes. Le gène de la chaîne A code pour trois ARN messagers (1,9 ; 2,3 et 2,8 kb) et pour seulement deux précurseurs issus d'un épissage alternatif qui diffèrent par leur région C-terminale. En revanche, le gène de la chaîne B code pour un seul ARN messenger de 3,5 kb. Il semblerait que la régulation des gènes des deux chaînes du PDGF fût indépendante. La chaîne A et la chaîne B ont une séquence signal. Elles ont cependant des propriétés différentes : la chaîne A est plus facilement sécrétée que la chaîne B qui, quant à elle, reste volontiers associée aux membranes et à l'appareil de Golgi et se caractérise par un pouvoir transformant plus important [8].

Synthèse du PDGF

Depuis sa découverte dans les plaquettes, le PDGF a été localisé dans un grand nombre de cellules normales ou transformées. Une activité mitogénique du PDGF et la présence de l'ARNm de la chaîne B ont été mises en évidence dans les macrophages alvéolaires. Les cellules endothéliales activées par des facteurs comme la thrombine ou le facteur X peuvent sécréter du PDGF. Au niveau de la plaque athéromateuse, le PDGF est exprimé par les cellules musculaires lisses. Une transformation des cellules 3T3 par le virus du sarcome simien (SSV) ou par le virus SV40 conduit à la production de PDGF. De nombreuses tumeurs humaines (par exemple, les glioblastomes) sécrètent du PDGF, ce qui suggère que ce facteur de croissance joue un rôle dans la transformation cellulaire et la croissance tumorale de certaines néoplasies. Une stimulation selon un mode autocrine pourrait être envisagée pour certaines tumeurs, dans la mesure où les cellules expriment à la fois la chaîne A et la chaîne B ainsi que l'un ou les deux types de récepteurs. D'autres tumeurs sécrètent du PDGF mais n'ont pas de récepteur ; le PDGF sécrété viendrait alors stimuler la croissance des cellules stromales environnantes et participer ainsi aux modifications de l'environnement tissulaire péri-tumoral.

Les récepteurs du PDGF

Le récepteur du PDGF a été initialement décrit comme étant une glycoprotéine de 180 kDa, formée de trois domaines : un domaine extracellulaire, un domaine intracellulaire doté d'une activité tyrosine kinase et un domaine intramembranaire. Ultérieurement, il est apparu que ce récepteur faisait partie d'une famille de récepteurs comprenant, entre autres, les récepteurs de l'insuline, de l'EGF (*epidermal-growth factor*) et du CSF-1 (*colony-stimulating factor-1*) [9]. Cette famille de récepteurs est elle-même divisée en deux groupes. Le premier

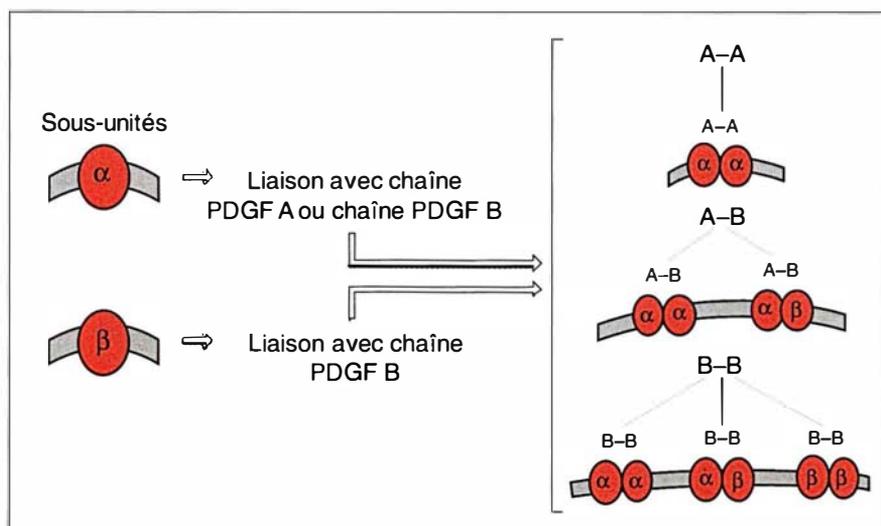


Figure 1. **Modèle des sous-unités du récepteur du PDGF.** Le récepteur du PDGF est formé de deux sous-unités α et β . La sous-unité α fixerait les chaînes A et B, la sous-unité β fixerait uniquement la chaîne B. Dans ce modèle, le PDGF AA se lierait à un récepteur dimérique α/α , le PDGF AB à des récepteurs dimériques α/α ou α/β et, enfin, le PDGF BB à des récepteurs α/α , α/β et β/β .

RÉFÉRENCES

1. Balk SD. Calcium as a regulator of the proliferation of normal, but not of transformed chicken fibroblasts in a plasma containing medium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971 ; 68 : 271-5.
2. Hart CE, Bailey M, Curtis DA, *et al.* Purification of PDGF AB and PDGF BB from human platelet extracts and identification of all three PDGF dimers in human platelets. *Biochemistry* 1990 ; 29 : 166-72.
3. Stroobant P, Waterfield MD. Purification and properties of porcine platelet-derived growth factor. *EMBO J* 1984 ; 12 : 2963-7.
4. Heldin CH, Johnsson A, Wennergren S, Wernstedt C, Betsholtz C, Westermark B. A human osteosarcoma cell line secretes a growth factor structurally related to a homodimer of PDGF A-chains. *Nature* 1986 ; 319 : 511-4.
5. Betsholtz C, Johnsson A, Heldin CH, *et al.* cDNA sequence and chromosomal localization of human platelet-derived growth factor A chain and its expression in tumor cell lines. *Nature* 1986 ; 320 : 695-9.
6. Swan DC, McBride OW, Robbins KC, Keithley DA, Reddy EP, Aaronson SA. Chromosomal mapping of the simian sarcoma virus oncogene analogue in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 4691-5.
7. Waterfield MD, Scrace GT, Whittle N, *et al.* Platelet-derived growth factor is structurally related to the putative transforming protein p28^{sis} of simian sarcoma virus. *Nature* 1983 ; 304 : 35-9.
8. La Rochelle WJ, Giese N, May-Siroff M, Robbins KC, Aaronson SA. Molecular localization of the transforming and secretory properties of PDGF A and PDGF B. *Science* 1990 ; 248 : 1541-4.
9. Yarden Y, Escobedo JA, Kuang WJ, *et al.* Structure of the receptor for platelet-derived growth factor helps define a family of closely related growth factor receptors. *Nature* 1986 ; 323 : 226-32.
10. Williams LT. Signal transduction by the platelet-derived growth factor receptor. *Science* 1989 ; 243 : 1564-70.
11. Heldin CE, Backstrom G, Ostman A, *et al.* Binding of different dimeric forms of PDGF to human fibroblasts : evidence for two separate receptor types. *EMBO J* 1988 ; 7 : 138-9.
12. Hart CE, Forstrom JW, Kelly JD, *et al.* Two classes of PDGF receptors recognize different isoforms of PDGF. *Science* 1983 ; 240 : 1529-31.

groupe, incluant les récepteurs du PDGF, du CSF-1 et la protéine v-kit, est caractérisé par la présence d'un domaine tyrosine kinase séparé en deux par une région interkinasique (*kinase insert, KI insert*) et, pour les récepteurs du PDGF et du CSF-1, une répartition uniforme des cystéines dans le domaine extracellulaire. Ce groupe de récepteurs a en outre la particularité de posséder cinq domaines de type immunoglobuline dans la partie extracellulaire [10]. L'existence de plusieurs récepteurs pour le PDGF a été démontrée par des études de liaison des différentes isoformes du PDGF (AA, BB, AB) sur une même cellule. Heldin *et al.* [11] ont mis en évidence deux types de récepteurs sur des fibroblastes humains de peau (AG1523). Après internalisation des isoformes AA, AB et BB, la liaison d'un anticorps monoclonal antirécepteur

(PDGF R-B2) est inhibée par les isoformes AB et BB alors que l'isoforme AA ne modifie pas la fixation de cet anticorps. Hart *et al* [12] ont confirmé ces résultats par des études de liaison d'une isoforme donnée après préincubation à 37 °C des cellules avec une isoforme identique ou différente. La fixation du PDGF BB radiomarqué n'est affectée, par exemple, que par le prétraitement des cellules par l'isoforme BB alors qu'elle n'est que faiblement inhibée par l'isoforme AB. Ces résultats sont donc en faveur de l'existence d'au moins deux types de récepteurs, un type fixant les trois isoformes du PDGF, l'autre type fixant fortement le PDGF BB et à moindre degré le PDGF AB. Ces données ont été complétées avec les travaux de Seifert *et al.* [13]. Ces auteurs ont proposé un modèle de récepteur formé de deux sous-unités α et β (figure 1, p. 479).

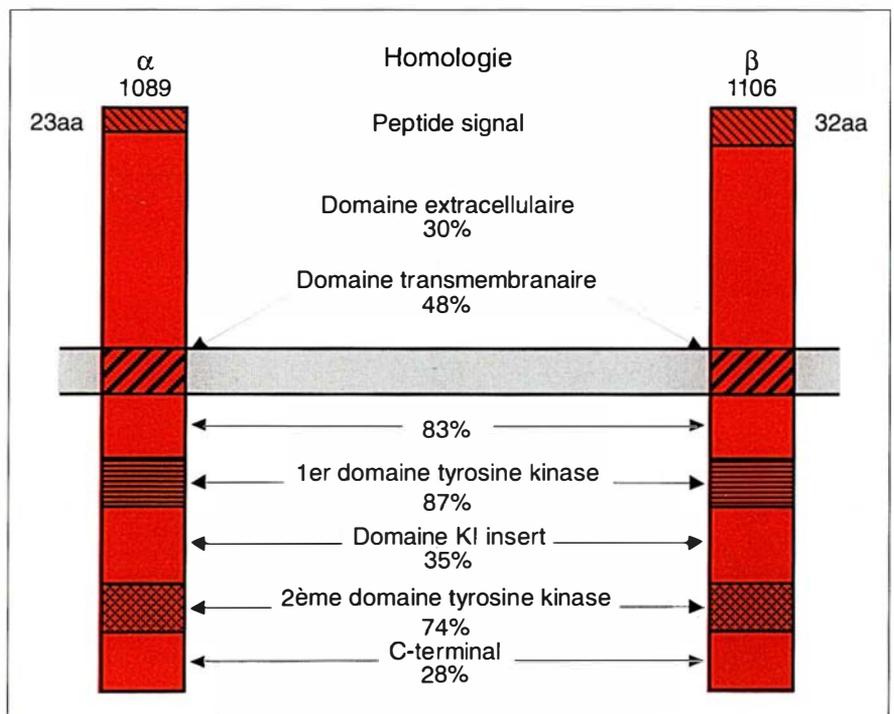


Figure 2. **Comparaison des deux sous-unités α et β du récepteur du PDGF.** L'homologie des deux sous-unités α et β est très étroite dans les deux domaines tyrosine kinase (87 % et 74 % d'homologie pour chacun des domaines). Au contraire, le domaine KI insert et la région C-terminale n'offrent que 35 % et 27 % d'homologie. (D'après Hart, 1990.)

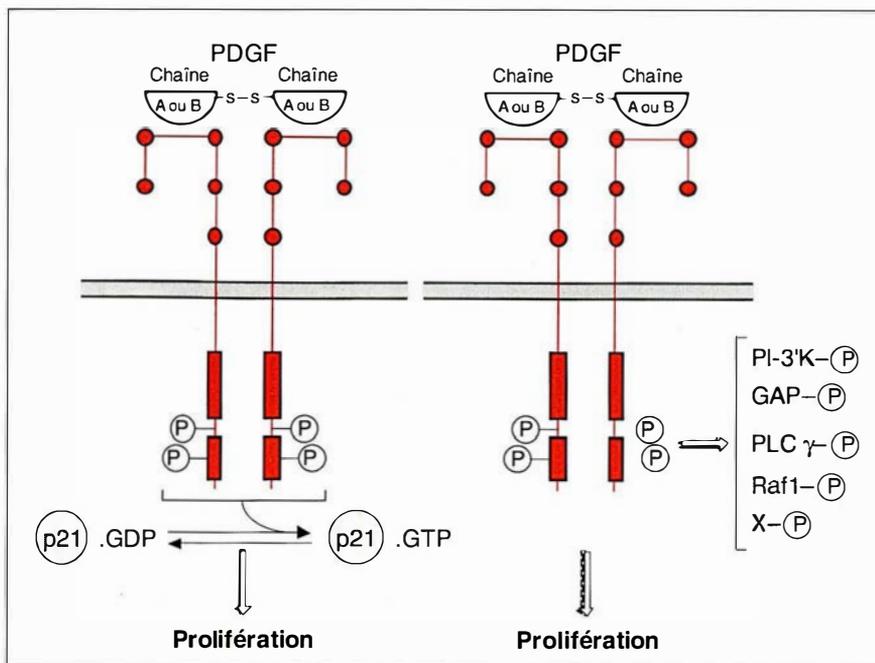


Figure 3. **Différentes voies d'activation du PDGF.** La phosphorylation du récepteur du PDGF entraîne la phosphorylation de différents substrats dépendants de la tyrosine kinase et qui viennent se complexer au récepteur. Parmi ces substrats, la phospholipase C $PLC\gamma$ (pp145), la GAP (GTPase activating protein) (pp115), la PI-3'-kinase (PI-3'K) (pp85) et la sérine-thréonine kinase raf-1 (pp 75). Par ailleurs, la fixation du PDGF augmenterait la proportion de la protéine $p21^{ras}$, présente sous sa forme active liée au GTP ($p21-GTP$) aux dépens de la forme liée au GDP, inactive ($p21-GDP$).

La sous-unité α fixerait les chaînes A ou B, la sous-unité β fixerait uniquement la chaîne B. Dans ce modèle, le PDGF AA se lierait uniquement à un récepteur dimérique α/α ; le PDGF BB se lierait à des récepteurs dimériques α/α , α/β ou β/β ; et enfin le PDGF AB, à des récepteurs dimériques α/α ou α/β . Des travaux viennent de montrer que trois domaines de type immunoglobuline du récepteur sont mis en jeu spécifiquement dans la liaison du PDGF AA. Cette structure dimérique du récepteur a également été mise en évidence par Heldin *et al.* [14] grâce à des techniques de pontages covalents en présence d'un réactif bifonctionnel entre récepteur porcine purifié et le PDGF BB. Deux sites importants d'autophosphorylation ont été localisés sur le récepteur du PDGF, l'un concerne la Tyr-751 du domaine *KI insert*, l'autre la Tyr-857 du deuxième domaine tyrosine kinase [15]. La biologie moléculaire a permis de

confirmer l'existence des deux sous-unités qui ont été clonées et séquencées ; les séquences protéiques déduites de l'analyse des ADNc des sous-unités α et β ont une étroite homologie (figure 2). Le gène de la sous-unité β situé sur le chromosome 5 en position 5q23-q31 code pour une chaîne polypeptidique de 1 106 acides aminés. Quand ce gène est exprimé dans des cellules de mammifères, il lie le PDGF BB avec une forte affinité, le PDGF AB avec une faible affinité mais ne lie pas le PDGF AA, confirmant les études de fixation [11, 12]. Le gène de la sous-unité α est situé sur le chromosome 4 en position 4q11-q12 [16] et code pour 1 089 acides aminés. La similitude des deux sous-unités α et β est particulièrement étroite dans les deux domaines tyrosine kinase (87 % et 74 % d'homologie pour chacun des domaines). En revanche, le domaine *KI insert* et la région C-terminale n'offrent que 35 % et 27 % d'ana-

logie. Outre une répartition identique des dix cystéines, on observe respectivement 8 et 11 sites de glycosylation dans le domaine extracellulaire des sous-unités α et β .

Comme pour la régulation des chaînes A et B du PDGF, très peu de choses sont connues sur la régulation des sous-unités du récepteur. Le TGF- β (*transforming-growth factor* β) diminue l'expression des ARNm de la sous-unité α et augmente celle de la sous-unité β sur des fibroblastes murins [17]. Dans le tissu synovial normal, l'expression de la sous-unité β est très faible voire nulle, alors que cette expression est augmentée dans un tissu synovial inflammatoire [18]. Des cellules d'ostéosarcome expriment davantage la sous-unité α , alors que la sous-unité β est davantage représentée sur les lignées fibroblastiques humaines. Ces observations posent le problème des conséquences physiopathologiques des modifications de distribution des deux sous-unités. Si la plupart des cellules expriment les deux sous-unités réceptrices, l'expression de chaque sous-unité est différente selon le type cellulaire considéré.

Différentes voies d'activation du PDGF

La liaison du PDGF à son récepteur entraîne différents événements intracellulaires qui vont conduire à la mitose. Depuis trois ans, des progrès importants ont été réalisés dans l'identification des différentes voies d'activation consécutive à l'autophosphorylation du récepteur du PDGF (figure 3). Certains substrats dépendants de tyrosine kinase ont pu être identifiés. Le PDGF stimule la dégradation du phosphatidylinositol-bisphosphate qui conduit à la production de deux messagers, l'inositol-triphosphate et le diacylglycérol responsables de la libération de calcium et de l'activation de la protéine kinase C. La dégradation du phosphatidylinositol-bisphosphate est catalysée par la phospholipase C γ dont une isoforme serait un substrat de l'activité kinase du récepteur du PDGF (voir nouvelle brève de ce numéro, p. 513) [19]. Des travaux récents viennent de montrer que la phospholipase C (PLC) possède deux régions

RÉFÉRENCES

13. Seifert RA, Hart CE, Phillips PE, *et al.* Two different subunits associate to create isoform-specific platelet-derived growth factor receptors. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 8771-8.
14. Heldin CH, Ernlund A, Rorsman C, Ronnstrand L. Dimerization of B type receptors occurs after ligand binding and its closely associated with receptor kinase activation. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 8905-12.
15. Kazlauskas A, Cooper JA. Autophosphorylation of the PDGF receptor in the kinase insert region regulates interactions with cell proteins. *Cell* 1989 ; 58 : 1121-33.
16. Matsui T, Heidaran M, Miki T, *et al.* Isolation of a novel receptor cDNA establishes the existence of two PDGF receptor genes. *Science* 1989 ; 243 : 800-4.
17. Gronwald RGK, Seifert R, Bowen-Pope DF. Differential regulation of expression of two PDGF receptor subunits by transforming growth factor. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 8120-5.
18. Rubin K, Terracio L, Ronnstrand L, Heldin CH, Klareskog L. Expression of platelet-derived growth factor receptors is induced on connective tissue cells during chronic synovial inflammation. *Scand J Immunol* 1988 ; 27 : 285-94.
19. Wahl MI, Olashaw NE, Nishibe S, Rhee SG, Pledger WJ, Carpenter G. Platelet-derived growth factor induces rapid and sustained tyrosine phosphorylation of phospholipase C in quiescent BALB/c 3T3 cells. *Mol Cell Biol* 1989 ; 9 : 2934-43.
20. Anderson D, Anne Koch C, Grey L, Ellis C, Moran MF, Pawson T. Binding of SH2 domains of phospholipase C1, GAP, and Src to activated growth factor receptors. *Science* 1990 ; 250 : 979-82.
21. Auger KR, Serunian LA, Soltoff SP, Libby P, Cantley LC. PDGF-dependent tyrosine phosphorylation stimulates production of novel polyphosphoinositides in intact cells. *Cell* 1989 ; 57 : 167-75.
22. Molloy CJ, Bottaro DP, Fleming TP, Marshall MS, Gibbs JB, Aaronson SA. PDGF induction of tyrosine phosphorylation of GTPase activating protein. *Nature* 1989 ; 342 : 711-4.
23. Satoh T, Masami E, Masato N, Shun N, Yoshito K. Platelet-derived growth factor stimulates formation of active p21^{ras} GTP complex in Swiss 3Y3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 5993-7.
24. Morrison DK, Kaplan DR, Escobedo JA, Rapp UR, Roberts TM, Williams LT. Direct activation of a serine/threonine kinase activity of Raf-1 through tyrosine phosphorylation by the PDGF-receptor. *Cell* 1989 ; 58 : 649-57.
25. Bryckaert MC, Lindroth M, Lohn A, Tobelem G, Wasteson A. Transforming growth factor β (TGF β) decreases the proliferation of human bone marrow fibroblasts by inhibiting the platelet-derived growth factor (PDGF) binding. *Exp Cell Res* 1988 ; 179 : 311-21.
26. Katoh O, Kimura A, Kuramoto A. Platelet-derived growth factor is decreased in patients with myeloproliferative disorders. *Am J Hematol* 1988 ; 27 : 276-82.
27. Dupuy E, Sigaux F, Bryckaert MC, *et al.* Platelet acquired defect in PDGF and thromboglobulin content in hairy cell leukemia : improvement after interferon therapy. *Br J Hematol* 1987 ; 65 : 107-10.
28. Gersuk GM, Carmel R, Pattengale PK. Platelet-derived growth factor concentrations in platelet-poor plasma and urine from patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 1989 ; 74 : 2330-4.
29. Martyre MC, Magdalenat H, Bryckaert MC, Laine-Bridon C, Calvo F. Increased intraplatelet levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Hematol* 1991 ; 77 : 80-6.
30. Katoh O, Kimura A, Ituh T, Kuramoto A. Platelet-derived growth factor messenger RNA is increased in bone marrow megakaryocytes, in patients with myeloproliferative disorders. *Am J Hematol* 1990 ; 35 : 145-50.
31. McCaffrey TA, Nicholson AC, Szabo PE, Weksler ME, Weksler BB. Aging and arteriosclerosis. The increased proliferation of arterial smooth muscle cells isolated from old rats is associated with increased platelet-derived growth factor-like activity. *J Exp Med* 1988 ; 167 : 163-74.
32. Barret TB, Benditt EP. Sis (platelet-derived growth factor B chain) gene transcript levels are elevated in human arteriosclerotic lesions compared to normal artery. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 1099-103.

homologues à une région située dans la partie non catalytique de la p60^{c-src}, appelée domaine SH2 [20]. Ces deux domaines SH2 permettraient à la PLC γ de se fixer aux sites d'autophosphorylation du récepteur du PDGF. La relation entre la phosphorylation de la PLC γ et l'augmentation de son activité catalytique n'est pas établie, d'autant plus que le rôle de cette PLC γ dans le déclenchement de la mitose reste incertain. Williams [10] a montré, par mutagenèse dirigée du récepteur du PDGF, que l'hydrolyse des phosphoinositides était nécessaire à la mitose mais non suffisante. La suppression du domaine intracellulaire *KI insert* n'empêche pas l'hydrolyse des phosphoinositides mais inhibe la synthèse d'ADN.

Une autre voie d'activation des phosphoinositides est la mise en jeu d'une phosphatidylinositol 3'kinase (PI-3'-kinase). Sa fixation au récepteur du PDGF a été mise en évidence par Auger *et al.* [21] par co-immunoprécipitation en présence d'un anticorps antirécepteur. Cette kinase viendrait phosphoryler le phosphatidylinositol en position D₃. Une délétion de la région *KI insert* du récepteur supprime l'activité PI-3'-kinase sans affecter l'hydrolyse des phosphoinositides. Après activation de la PI-3'-kinase, le PDGF induit la formation de nouveaux phosphoinositides, le phosphatidylinositol-3-phosphate (PI-3-P), le phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate (PI-3,4-P₂) et le phosphatidylinositol-triphosphate (PIP₃). Plusieurs équipes travaillent actuellement sur ces phosphoinositides, nouveaux médiateurs possibles de la mitose.

Le troisième substrat de l'activité tyrosine kinase du récepteur du PDGF serait la protéine GAP activant la GTPase (*GTPase activating protein*) [22] qui interagit spécifiquement avec les protéines p21^{ras}. Les PGDF AA et BB provoquent la phosphorylation de cette protéine dont le rôle reste encore à élucider. La GAP possède également des domaines SH2 qui permettraient sa fixation au récepteur autophosphorylé du PDGF [20]. Après phosphorylation, la GAP modulerait le complexe p21-GTP/p21-GDP. Le PDGF pourrait diminuer l'activité GAP et par consé-

quent augmenter le complexe actif p21-GTP [23]. Ce complexe semble directement impliqué dans le contrôle de la prolifération cellulaire. En effet, la microinjection d'anticorps anti-Ras bloque la prolifération de fibroblastes induite par le PDGF.

Enfin, il a été montré qu'une sérine/thréonine kinase, *raf-1*, est phosphorylée par le récepteur du PDGF et coprécipite avec le récepteur [24]. Le rôle de cette protéine dans la transduction n'est pas connu. Le rôle prédominant de la phosphorylation du récepteur et de ses substrats vis-à-vis de la mitose a été abordé dans notre laboratoire à l'aide de nouveaux composés synthétiques appelés tyrphostines. Nous avons montré que les tyrphostines inhibaient l'activité mitogénique induite par le PDGF, l'autophosphorylation du récepteur du PDGF et la phosphorylation de certains substrats qui co-précipitent avec le récepteur, sans affecter la fixation et l'internalisation du PDGF et de son récepteur (soumis pour publication).

Rôle du PDGF en pathologie humaine

Facteur de croissance ubiquitaire, le PDGF intervient dans la croissance et la prolifération de plusieurs types de cellules normales et pathologiques, impliquées dans les processus de réparation tissulaire, dans certaines transformations néoplasiques et dans les maladies fibrosantes telles que l'athérosclérose, la myélofibrose ou la fibrose pulmonaire. Deux aspects pathologiques dans lesquels notre laboratoire est impliqué seront évoqués, la myélofibrose et l'athérosclérose.

• PDGF et myélofibrose

Le rôle du PDGF dans le développement de la fibrose de la moelle hématopoïétique a été envisagé depuis une dizaine d'années. Plusieurs hypothèses ont été formulées : (1) une libération excessive de PDGF par la lignée mégacaryocyto-plaquettaire au niveau de la moelle hématopoïétique pourrait être responsable d'une prolifération anormale des cellules stromales, en particulier des fibroblastes médullaires qui possèdent des récepteurs pour le PDGF, comme nous l'avons montré [25] ; (2) la distribution des différentes isoformes du

PDGF (BB, AA et AB) pourrait être anormale dans la lignée mégacaryocyto-plaquettaire des malades atteints de syndrome myéloprolifératif ; (3) enfin, une augmentation du nombre de récepteurs et/ou une anomalie de la répartition des récepteurs α et β sur les fibroblastes médullaires de malades pourrait rendre compte d'une réponse mitogénique excessive. Jusqu'à présent, la plupart des études réalisées ont porté sur la quantification de l'activité mitogénique totale ou du PDGF dans des sérums ou des lysats plaquettaires de malades porteurs d'une myélofibrose. Katoh *et al.* [26] ont montré, chez des patients atteints de syndrome myéloprolifératif, une diminution du PDGF dans les plaquettes. Dans la leucémie à tricholeucocytes, hémopathie lymphoïde avec myélofibrose, Dupuy *et al.* [27] ont montré que les plaquettes de malades avaient un contenu réduit en β -thromboglobuline et en PDGF, probablement en raison d'une libération excessive *in vivo*. L'importance du déficit plaquettaire en PDGF était corrélée à l'importance de la myélofibrose et était corrigée par le traitement à l'interféron α . Confirmant ces données, Gersuk *et al.* [28] ont montré une augmentation du PDGF dans le plasma et dans les urines des malades porteurs de myélofibrose. Toutes ces études sont en faveur d'une libération anormale de PDGF à partir de la lignée mégacaryocyto-plaquettaire, survenant très probablement au niveau de la moelle hématopoïétique. Récemment, Martyre *et al.* [29] ont montré pour la première fois une augmentation du contenu plaquettaire en PDGF ainsi qu'en TGF- β , facteur responsable d'une synthèse accrue de collagène, chez des malades atteints de splénomégalie myéloïde chronique. Ces résultats viendraient confirmer une étude récente montrant une augmentation de l'ARN messager des chaînes A et B du PDGF dans les mégacaryocytes de la moelle de malades présentant un syndrome myéloprolifératif [30]. Jusqu'à présent, aucune étude n'a abordé le problème de la distribution des différentes isoformes de PDGF et l'étude des différents types de récepteurs.

• PDGF et athérosclérose

L'athérosclérose fait intervenir une

prolifération intimale des cellules musculaires lisses. Puissant facteur de croissance des cellules musculaires lisses, le PDGF pourrait jouer un rôle important dans cette prolifération myo-intimale. La théorie cellulaire de l'athérosclérose fait intervenir aujourd'hui au moins quatre types de cellules : les cellules musculaires lisses elles-mêmes, les cellules endothéliales, les plaquettes, et les macrophages activés. Toutes ces cellules sont en fait capables de produire et/ou de libérer du PDGF.

In vitro, des cellules musculaires lisses de rat produisent du PDGF dont la régulation dépend à la fois du développement et du phénotype cellulaire. McCaffrey *et al.* [31] ont montré que les cellules musculaires lisses d'artères de rats âgés avaient une capacité de prolifération augmentée par rapport aux cellules de rats jeunes. Cette augmentation serait associée, d'une part, à une sécrétion autocrine de PDGF et, d'autre part, à une diminution d'inhibiteurs de la prolifération.

Des différences d'expression du PDGF ont aussi été observées entre tissu artériel normal et tissu artériel athéromateux. Barret *et al.* [32] ont mis en évidence une expression importante de *c-sis* codant pour la chaîne B au niveau des macrophages alors que les chaînes A seraient produites par les cellules musculaires lisses dans les plaques d'athérosclérose. Tous ces résultats suggèrent que les cellules musculaires lisses peuvent être stimulées de façon autocrine et paracrine par le PDGF.

Conclusion

La reconnaissance des trois formes dimériques différentes de PDGF (AA, BB, AB) et de différents types de récepteurs a représenté un progrès déterminant dans la biologie de ce facteur de croissance. Le PDGF, facteur de croissance majeur pour les cellules mésenchymateuses et pour certaines cellules transformées, joue probablement un rôle important dans la réparation tissulaire, les maladies fibrosantes — comme l'athérosclérose ou la myélofibrose — et certaines tumeurs. Un large champ d'investigation clinique est désormais ouvert en physiopathologie du PDGF dans ces affections ■

→

(Summary p. suivante)

Summary

Platelet-derived growth factor : involvement in human pathology

Platelet-derived growth factor (PDGF) has been discovered first in serum as a major mitogen for mesenchymal cells. PDGF isolated from human platelets was shown to be composed of two chains, A-chain and B-chain, linked by disulphide bridges. The two chains can dimerize to form three isoforms PDGF AA, PDGF BB and PDGF AB. In human platelets, PDGF AB is the predominant form compared with PDGF BB and PDGF AA. Different types of cells have been shown to be capable of secreting dimeric forms of PDGF : macrophages, activated endothelial cell, smooth muscle cells, epithelial cells, and also numerous transformed cells. The first PDGF receptor identified and characterized was the B type receptor. Recently, PDGF A type receptor has been also characterized. A new model of PDGF-receptor subunits was proposed, called alpha and beta subunits, which can associate in three dimer forms : alpha/alpha ; alpha/beta ; beta/beta. All three PDGF dimer forms (AA, BB, AB) bind specifically with the different receptor dimer species. Recently major progress shows a link between the tyrosine kinase activities of the PDGF receptors and cellular events including tyrosine phosphorylation of several substrates : PLC γ , GAP, PI-3-kinase and Raf-1. *In vivo*, the possibility for the cells to regulate both PDGF ligand and receptor expression presents a new complexity to the roles of PDGF in abnormal proliferative diseases such as myelofibrosis or atherosclerosis. A new area, in the next few years, will to develop new compounds or peptides which inhibit specifically intermolecular interactions between the receptor and phosphotyrosine substrates.