

9. Sasaki T, Mann K, Murphy G, Chu ML, Timpl R. Different susceptibilities of fibulin-1 and fibulin-2 to cleavage by matrix metalloproteinases and other tissue proteases. *Eur J Biochem* 1996; 240: 427-34.

10. Tran H, Mattei M, Godyna S, Argraves WS. Human fibulin-1D: molecular cloning, expression and similarity with S1-5protein, a new member of the fibulin gene family. *Matrix Biol* 1996; 15: 479-93.

11. Zhang HY, Chu ML, Pan TC, Sasaki T, Timpl R, Ekblom P. Extracellular matrix protein fibulin-2 is expressed in the embryonic endocardial cushion tissue and is a prominent component of valves in adult heart. *Dev Biol* 1995; 167: 18-26.

12. Zhang HY, Kluge M, Timpl R, Chu ML, Ekblom P. The extracellular matrix glycoproteins BM-90 and tenascin are expressed in the mesen-

chyme at sites of endothelial-mesenchymal conversion in the embryonic mouse heart. *Differentiation* 1993; 52: 211-20.

13. Sasaki T, Kostka G, Goehring W, Wiedemann H, Mann K, Chu ML, Timpl R. Structural characterization of two variants of fibulin-1 that differ in nidogen affinity. *J Mol Biol* 1995; 245: 241-50.

14. Roark EF, Keene DR, Haudenschild CC, Godyna SV, Little CD, Argraves WS. The association of human fibulin-1 with elastic fibers: an immunohistological, ultrastructural and RNA study. *J Histochem Cytochem* 1995; 43: 401-10.

15. Tran H, Tanaka A, Litvinovich SV, Medved LV, Haudenschild CC, Argraves WS. The interaction of fibulin-1 with fibrinogen. A potential role in hemostasis and thrombosis. *J Biol Chem* 1995; 270: 19458-64.

16. Reinhardt DP, Sasaki T, Dzamba BJ, Keene DR, Chu ML, Goering W, Timpl R, Sakai LY. Fibrillin1 and Fibulin-2 interact and are colocalized in some tissues. *J Biol Chem* 1996; 271: 19489-96.

17. Sasaki T, Goehring W, Pan TC, Chu ML, Timpl R. Binding of mouse and human fibulin-2 to extracellular matrix ligands. *J Mol Biol* 1995; 254: 892-9.

18. Godyna S, Diaz-Ricart M, Argraves WS. Fibulin-1 mediates platelet adhesion via a bridge of fibrinogen. *Blood* 1996; 88: 2569-77.

19. Galtier-Dereure, Capony F, Maudelonde T, Rochefort H. Estradiol stimulates cell growth and secretion of procathepsin D and a 120-Kilodalton protein in the human ovarian cancer cell line BG1. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1497-502.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La neuropiline-1, un récepteur du VEGF dans les cellules endothéliales.** La neuropiline-1, exprimée à la surface des neurones, fixe la sémaphorine III (collapsine-1) et d'autres sémaphorines, et ce signal répulsif pour l'axone joue un rôle essentiel dans le guidage axonal au cours du développement [1]. Certaines observations suggéraient déjà l'intervention possible de ces molécules dans l'angiogenèse: l'expression ectopique de la neuropiline-1 entraîne une prolifération anarchique des capillaires, et les embryons murins dont le gène de la neuropiline a été invalidé (*knock-out*) meurent d'anomalies cardiaques. L'identification, par le groupe de Klagsburn (Boston, MA, USA), de la neuropiline-1 à la surface des cellules endothéliales, et la démonstration que cette molécule est un des récepteurs d'une isoforme du VEGF (VEGF¹⁶⁵) confirment que l'expression de la neuropiline-1 n'est pas restreinte aux tissus nerveux [2].

Jusqu'à présent on connaissait l'interaction de deux récepteurs à domaine tyrosine-kinase, Flt1 et Flk1/KDR avec les cinq isoformes identifiées du VEGF. L'existence d'un troisième récepteur du VEGF, spécifique de l'isoforme VEGF¹⁶⁵, était soupçonnée par le même groupe depuis 1996 [3, 4]. Les expériences de clonage par expression et de purification biochimique par chromatographie d'affinité et séquençage protéique révèlent aujourd'hui son identité avec la neuropiline-1. Seule l'isoforme VEGF¹⁶⁵ lie la neuropiline, mais cette interaction entraîne peu d'effets biologiques. Surtout, la neuropiline modulerait la fixation du VEGF au récepteur KDR/Flk1 comme en témoigne, dans les cellules co-exprimant la neuropiline et KDR/Flk1, l'augmentation de la liaison du VEGF¹⁶⁵-I¹²⁵ et, sur le plan fonctionnel, de la prolifération cellulaire et de la migration en réponse au VEGF¹⁶⁵. Il est assez rare qu'un

même récepteur, ici la neuropiline-1, lie deux ligands aux fonctions apparemment très distinctes, comme une sémaphorine et le VEGF. Reste à déterminer si la neuropiline endothéliale fixe des sémaphorines et est impliquée dans le guidage des capillaires, et si, à l'inverse, le VEGF peut influencer sur le développement et la migration des neurones. Une autre observation intéressante de cette étude est que la neuropiline-1 est exprimée par des lignées tumorales, à l'exclusion des autres récepteurs du VEGF, suggérant peut-être un rôle autocrine du VEGF dans la croissance tumorale, hypothèse qui reste à explorer.

[1. Bloch-Gallego E, Sotelo C. *Med Sci* 1998; 14 : 44-52.]

[2. Soker S, *et al.* *Cell* 1998; 92: 735-45.]

[3. Soker S, *et al.* *J Biol Chem* 1996; 271; 5761-7.]

[4. Soker S, *et al.* *J Biol Chem* 1997; 272: 31582-8.]



INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE
XV^e Journée Jean-Claude Dreyfus
de Génétique et de Pathologie Moléculaires
GÉNOMIQUE FONCTIONNELLE

Vendredi 18 septembre 1998

Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal
24, rue du Faubourg-Saint-Jacques – 75014 PARIS, France

Renseignements auprès du secrétariat d'Axel KAHN – Tél.-fax : 01 44 41 24 41