

Le VEGF-C et son récepteur Flt4/VEGFR-3 : des vaisseaux lymphatiques aux vaisseaux sanguins

Dans la famille du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), le VEGF-C et son récepteur VEGFR-3 ou Flt-4 occupent une place à part, parce qu'ils semblaient jouer un rôle relativement spécifique dans le contrôle de la formation du système des vaisseaux lymphatiques. Le VEGFR-3 ne fixe pas le VEGF. Seules les formes clivées du VEGF-C se fixent à la fois sur les VEGFR-2 et -3.

Les premiers travaux d'hybridation *in situ* révélaient une expression du gène codant pour le VEGFR-3 dans l'endothélium des veinules et des vaisseaux lymphatiques au cours du développement embryonnaire, tandis que les ARNm codant pour son ligand, le VEGF-C, étaient détectés essentiellement dans les régions où ces vaisseaux lymphatiques se forment par bourgeonnement à partir des veines de l'embryon [1]. *In vitro*, le VEGF-C stimule peu efficacement la prolifération des cellules endothéliales (0,01 ng VEGF ont le même effet que 10 ng VEGF-C). Sur la membrane chorioallantoïde de poulet, le VEGF et le VEGF-C induisent respectivement la formation des vaisseaux sanguins et celle des vaisseaux lymphatiques [2]. Enfin, les souris transgéniques chez lesquelles l'ADNc codant pour le VEGF-C avait été placé en aval du promoteur du gène de la kératine 14 présentent une hyperplasie des vaisseaux lymphatiques, sans que les artères et les veines soient affectées [3].

L'inactivation du gène codant pour le VEGFR-3 entraîne un tableau plus complexe : elle montre que ce récepteur joue un rôle dans la formation des vaisseaux sanguins, bien avant l'émergence des vaisseaux lymphatiques [4]. Cette inactivation a été

obtenue en insérant le gène codant pour la β -galactosidase dans le premier exon du gène *VEGFR-3*. L'expression de *VEGFR-3* ne commence qu'au cours du jour embryonnaire 8 (E8), et à E9, les embryons *VEGFR-3^{-/-}* ont le même aspect général que les embryons sauvages. Mais, sur des coupes histologiques, les grands vaisseaux comme l'aorte ou la veine cardinale inférieure présentent des contours irréguliers et des lumières très rétrécies. Chez ces embryons à E10, le plexus vasculaire qui entoure la tête est constitué de capillaires de taille homogène, alors qu'il forme chez les embryons sauvages ou hétérozygotes un arbre hiérarchisé avec des petits et des gros vaisseaux. À E12, les embryons *VEGFR-3^{-/-}* présentent de nombreuses zones de nécrose et à E14 il n'en reste quasiment pas de vivant : la défaillance cardiaque est majeure dès E9,5 et du liquide s'accumule dans la cavité péricardique. Les hétérozygotes sont normaux ; ils ont permis d'analyser l'expression du gène grâce au marqueur β -galactosidase. À la naissance, les gros vaisseaux lymphatiques sont seuls marqués, mais, au cours du développement, le gène *VEGFR-3* s'exprime d'abord dans les vaisseaux sanguins et semble indispensable au remodelage des premiers capillaires en vaisseaux aux tailles hiérarchisées.

Chacun des membres de la famille des récepteurs du VEGF joue donc un rôle particulier dans la formation des vaisseaux sanguins [5]. VEGFR-2 (Flk-1/KDR) agit le premier. Il est essentiel pour la différenciation des cellules endothéliales et des cellules hématopoïétiques. Il serait impliqué dans la migration des hémangio-

blastés, précurseurs présomptifs des deux lignages, vers le sac vitellin (*m/s* 1998, n°5, p. 662). Le phénotype des embryons *VEGFR-1(Flt-1)^{-/-}* suggère que ce récepteur contrôlerait la prolifération des cellules endothéliales dans l'embryon. En son absence, les parois des vaisseaux sont élargies, et des groupes de cellules endothéliales sont présents dans la lumière de ces vaisseaux. Il est intéressant de noter que la délétion du domaine tyrosine kinase du VEGFR-1 n'affecte pas le développement des souris [6]. On peut considérer que ce récepteur se contente de fixer le VEGF, sans stimuler en aval les voies de signalisation. Il est aussi possible que la signalisation par le VEGFR-1 ne nécessite pas l'activité tyrosine kinase de ce récepteur. Le VEGFR-3 agirait donc plus tard pour contrôler l'organisation de l'arbre vasculaire. Cette brève revue ne serait pas complète s'il n'était pas rappelé que la neuropiline-1, un nouveau récepteur de l'isoforme VEGF₁₆₅, avait d'abord été observée dans les cellules nerveuses où elle dirigeait la trajectoire des nerfs périphériques (*m/s* 1998, n°6-7, p. 811). Mais la mort *in utero* des embryons *neuropiline-1^{-/-}* serait due à des déficiences de leur système cardio-vasculaire.

La saga du VEGF et de ses récepteurs illustre combien la lecture des articles qui relatent le phénotype des embryons ayant subi une invalidation génique requiert rigueur et prudence. Pour communiquer plus facilement, les auteurs ont tendance à retenir dans un phénotype complexe les points qui leur semblent les plus remarquables, en laissant de côté des aspects dont l'importance peut apparaître ultérieurement. En outre, la

validité des conclusions est parfois limitée à la souche de souris utilisée. Enfin, plusieurs indications suggèrent que les mécanismes qui contrôlent la formation des vaisseaux sanguins ne sont pas les mêmes chez l'embryon et chez l'adulte [7].

B.V.

1. Kukk E, Lymboussaki A, Taira S, Kaipainen A, Jeltsch M, Joukov V, Alitalo K. VEGF-C receptor

binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development. *Development* 1996; 122: 3829-37.

2. Oh SJ, Jeltsch MM, Birkenhager R, McCarthy JE, Weich HA, Christ B, Alitalo K, Wiltong J. VEGF and VEGF-C: specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane. *Dev Biol* 1997; 188: 96-109.

3. Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, Meng X, Lakso M, Rauvala H, Swartz M, Fukumura D, Jain RK, Alitalo K. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 1997; 276: 1423-5.

4. Dumont DJ, Jussila L, Taipale J, Lymboussaki A, Mustonen T, Pajusola K, Breitman M, Alitalo K.

Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. *Science* 1998; 282: 946-9.

5. Mattot V, Pourtier A, Soncin F, Vandenbunder B. La morphogenèse de l'arbre vasculaire : de la compréhension des mécanismes moléculaires aux perspectives thérapeutiques. *Med Sci* 1998; 14: 437-47.

6. Hiratsuka S, Minowa O, Kuno J, Noda T, Shibuya M. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9349-54.

7. Bader BL, Rayburn H, Crowley D, Hynes RO. Extensive vasculogenesis, angiogenesis, and organogenesis precede lethality in mice lacking all alpha integrins. *Cell* 1998; 95: 507-19.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Un doigt de zinc pour les che-
veux.** L'alopecie *universalis*, caracté-
risée par une absence complète de
poils et de cheveux est une maladie
récessive autosomique extrêmement
rare. Le gène en cause, découvert
récemment (*m/s* 1998, n° 5, p. 664),
est l'homologue du gène murin
hairless dont le phénotype a été
décrit chez la souris depuis plus de
70 ans. La maladie fut d'abord étu-
diée dans une grande famille pakis-
tanaise, elle a été retrouvée ensuite
chez une famille de l'état d'Oman
dans la péninsule arabe [1], puis
chez des malades appartenant à une
minorité ethnique, appelée les *Irish
Travellers*, disséminés en Angleterre,
en Irlande du Nord et en Répu-
blique d'Irlande [2]. Dans ce der-
nier pays, les *Irish Travellers* consti-
tuent 0,5% de la population totale
et, avec une forte endogamie et une
solide natalité, ils ont su préserver à

travers les siècles leur culture et leur
nomadisme [3]. L'examen clinique
des malades de ce groupe montre
qu'outre leur peau complètement
glabre, ils ont, au niveau des genoux
et des coudes, des lésions papu-
leuses et kystiques, comme dans une
autre maladie rarissime: l'atrachie
avec lésions papuleuses (MIM
209500). Étant donné la similitude
de ces deux maladies cutanées, il est
très probable qu'il s'agit d'une seule
et même entité. On connaît la base
moléculaire de la mutation murine
hairless: une insertion du provirus
de la leucémie murine dans l'exon 6
du gène. Les mutations humaines
mises en évidence sont différentes
dans les trois familles. La protéine
déduite contient un seul domaine à
doigt de zinc et doit agir comme fac-
teur de transcription. Il a été récem-
ment démontré que le gène *hairless*,
qui est aussi exprimé dans le cer-

veau, agit dans ce tissu comme un
répresseur co-transcriptionnel,
directement réglé par l'hormone
thyroïdienne. En outre, chez la sou-
ris, on sait que le gène *hairless*
s'exprime essentiellement dans
l'épiderme et dans certaines struc-
ture du follicule. On peut donc sup-
poser qu'il joue un rôle crucial dans
le maintien de l'équilibre délicat
entre prolifération, différenciation
et apoptose dans le follicule pileux
et dans l'épiderme interfolliculaire
(*m/s* 1995, n° 9, p. 1353). A quand le
shampooing miracle pour les
chaves?

[1. Cichon S, et al. *Hum Mol Genet*
1998; 7: 1671-9.]

[2. Ahmad W, et al. *Am J Hum Genet*
1998; 63: 984-91.]

[3. Pavee point home page,
[http://homepages.iol.ie/~pavee/fs
popul.htm](http://homepages.iol.ie/~pavee/fs
popul.htm)]



GROUPE DE RÉFLEXION SUR LA RECHERCHE CARDIOVASCULAIRE

Sous le parrainage de l'INSERM et de la Société Française de Cardiologie

22-23 avril 1999

Deauville-Palais des Congrès

Secrétariat scientifique (Résumés)

Pr. C. Thuillez, Service Pharmacologie, CHU - Rouen, 76031 Rouen Cedex
Fax : 02 32 88 90 49 - e.mail : christianthuillez@chu.rouen.fr

Administration (Inscriptions et réservations hôtelières)

Deauville Organisation, Catherine Cutullic, BP 112 - 14800 Deauville
Tél : 02 31 98 54 44 - Fax : 02 31 88 65 76