

L'hepatocyte growth factor/scatter factor et son récepteur MET

L'hepatocyte growth factor (HGF) a été identifié en 1984 à partir de plasma de rats ayant subi une hépatectomie partielle, par sa capacité à induire la prolifération d'hépatocytes en culture. Il est appelé communément HGF/SF, car il fut identifié indépendamment comme un facteur sécrété par des fibroblastes et qui dissocie et induit la migration de cellules épithéliales (*scatter factor*, SF). L'identité de séquence et de fonctionnalité de l'HGF et du SF a été établie en 1991 [1].

L'HGF/SF est une protéine hétérodimérique dont les deux sous-unités α (69 kDa) et β (34 kDa) dérivent d'un précurseur commun qu'une protéolyse transforme en protéine fonctionnelle (figure 1). La découverte de l'HGF/SF à partir d'activités biologiques distinctes illustre le pléiotropisme de ses effets biologiques puissants.

Le récepteur MET de l'HGF/SF a été découvert dans les cellules d'une lignée d'ostéosarcome humain transformées par un carcinogène chimique. La forme oncogénique initialement identifiée consistait en une protéine de fusion entre MET et un domaine de dimérisation d'une protéine Tpr liée aux filaments intranucléaires, qui permet une dimérisation constitutive d'une forme tronquée de la partie intracellulaire de MET contenant son domaine tyrosine kinase. Le récepteur MET est issu d'un précurseur de 170kDa et la glycoprotéine mature (190 kDa) est constituée de deux sous-unités α (50kDa) et β (145kDa) associées par des ponts disulfures [2]. La sous-unité α est extracellulaire, tandis que la sous-unité β est une protéine transmembranaire, dont la partie C-terminale contient le domaine tyrosine kinase (figure 1).

L'HGF/SF est principalement sécrété par des cellules mésenchyma-

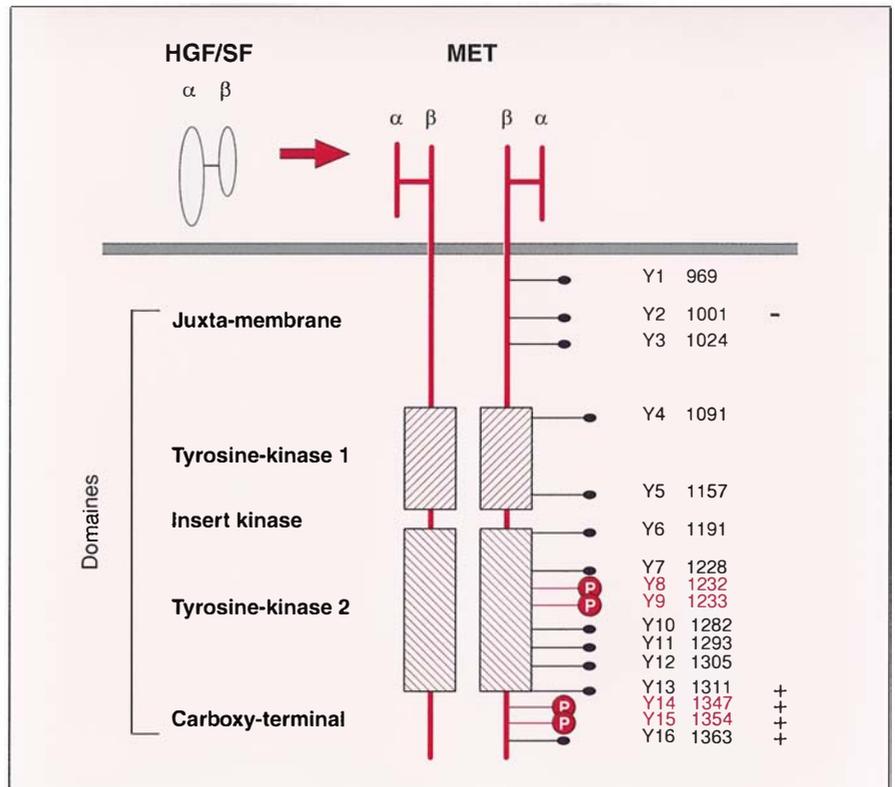


Figure 1. **Activation du récepteur MET par l'HGF/SF.** La liaison de l'HGF/SF induit la dimérisation du récepteur, permettant l'induction de son activité kinase et son autophosphorylation sur des résidus tyrosine de la partie intracellulaire (numérotés par convention de 1 à 16, avec leur position correspondante sur le récepteur MET murin). Les sites majeurs d'autophosphorylation sont les résidus tyrosine Y8 et Y9, suivi des résidus Y14 et Y15, qui sont des sites de liaison pour des protéines de signalisation. De plus, la tyrosine Y2 transmet un signal négatif (-); tandis que les tyrosines Y13,14,15,16 transmettent un signal positif (+) sur les réponses biologiques de dispersion et de morphogenèse (voir [6, 27]). (Le domaine tyrosine kinase, TK1 et TK2, est très conservé entre les récepteurs tyrosine kinases et est interrompu par un domaine KI, insert kinase, qui ne contient pas de résidus tyrosine contrairement à d'autres récepteurs tyrosine kinase.)

teuses, tandis que le récepteur MET est plutôt exprimé par des cellules épithéliales. Ainsi au cours du développement murin, l'HGF/SF est détecté dans le mésenchyme des

ébauches de nombreux organes (foie, rein, poumon, glande mammaire, etc.) alors que MET est détecté dans les épithéliums adjacents [3]. Ces patrons d'expression

indiquent que l'HGF/SF est un médiateur des interactions épithélium-mésenchyme *in vivo*. Dans les tumeurs, des formes constitutivement activées de MET ont été récemment identifiées, mais le plus souvent une surexpression à la fois de l'HGF/SF et de MET a été mise en évidence dans les cellules épithéliales cancéreuses, ce qui suggère un système d'amplification autocrine (voir [4]). L'HGF/SF a été identifié par sa capacité à induire la prolifération et la dispersion de cellules épithéliales, mais il a également des effets de morphogenèse et de survie (voir [4]). Ses multiples effets, en particulier de dispersion et de morphogenèse, illustrent *in vitro* les capacités plastiques de cellules épithéliales observées *in vivo* au cours du développement normal et pathologique.

La dispersion et la morphogenèse sont observables sur une même lignée épithéliale, par exemple les cellules épithéliales MDCK de rein de chien (figure 2). Lorsqu'il est ajouté aux cultures, l'HGF/SF induit en 24 heures la dispersion de ces cel-

lules, c'est-à-dire à la fois leur dissociation et leur migration. On peut ainsi observer des modifications morphologiques séquentielles : les cellules s'étalent, perdent les jonctions qui les unissent, se dissocient, acquièrent un phénotype fibroblastoïde et migrent activement. Les effets de l'HGF/SF sur la morphogenèse sont détectables lorsque les cellules sont cultivées en présence de composants de la matrice extracellulaire. Ainsi, les cellules MDCK forment des structures kystiques lorsqu'elles sont cultivées plusieurs jours dans un gel de collagène et l'addition d'HGF/SF entraîne la formation de branchements et de tubes au sein du gel (figure 2). Sous l'effet de l'HGF/SF, de nombreuses lignées cellulaires sont capables de reproduire *in vitro* des structures proches de celles de leur tissu d'origine : les cellules d'adénocarcinome pancréatique recréent des structures kystiques, les cellules épithéliales mammaires des structures tubulaires, les cellules de carcinome pulmonaire des structures de type alvéolaire [5]. Ainsi,

l'HGF/SF n'induit pas ces structures, mais favorise plutôt les potentialités morphogènes de cellules épithéliales. Ces réponses de dispersion et de morphogenèse sont distinctes puisque dans le premier cas il y a dissociation des cellules, tandis que dans le second, il y a association et réorganisation. Cependant, le fait que ces deux types de réponses soient observables sur une même lignée cellulaire conduit à se demander si elles mettent en jeu des voies de signalisation communes ou distinctes.

Les multiples partenaires intracytoplasmiques du récepteur MET : quelle combinatoire pour quelle réponse biologique ?

Selon un mécanisme classiquement décrit pour les récepteurs à tyrosine kinase, la liaison de l'HGF/SF entraîne une dimérisation du récepteur MET, l'activation de son potentiel tyrosine kinase et une transautophosphorylation sur des résidus tyrosine. Le récepteur MET contient 16 tyrosines dans sa partie intracellulaire (notées Y 1-16, selon la convention proposée par Michael Weidner [6], figure 1). Lorsqu'il est activé, il s'autophosphoryle majoritairement sur les résidus tyrosine Y8 et Y9 situés dans le domaine catalytique. Ces deux résidus contigus sont conservés dans de nombreux récepteurs tyrosine kinases, tels que les récepteurs au NGF (*nerve growth factor*) ou au PDGF (*platelet derived growth factor*), et sont indispensables à l'activité catalytique de ces récepteurs. Ainsi, la mutation de ces résidus abolit toute activité tyrosine kinase du récepteur MET [7].

Les résidus tyrosine Y14 et Y15 distants de 7 acides aminés, présents dans la partie C-terminale du récepteur MET, s'autophosphorylent également mais avec moins d'intensité que sur les résidus Y8 et Y9. Ces résidus tyrosine Y14 et Y15 font partie du site de MET où sont recrutés multiples substrats. Ils sont notamment indispensables au recrutement de GRB2 (*growth factor receptor-bound protein*), PI3K (*phosphatidylinositol 3 kinase*), PLC γ (*phospholipase C*), Src, SHC (*SH2-containing sequence*), GAB1 (*Grb-2 associated binder-1*) et STAT3

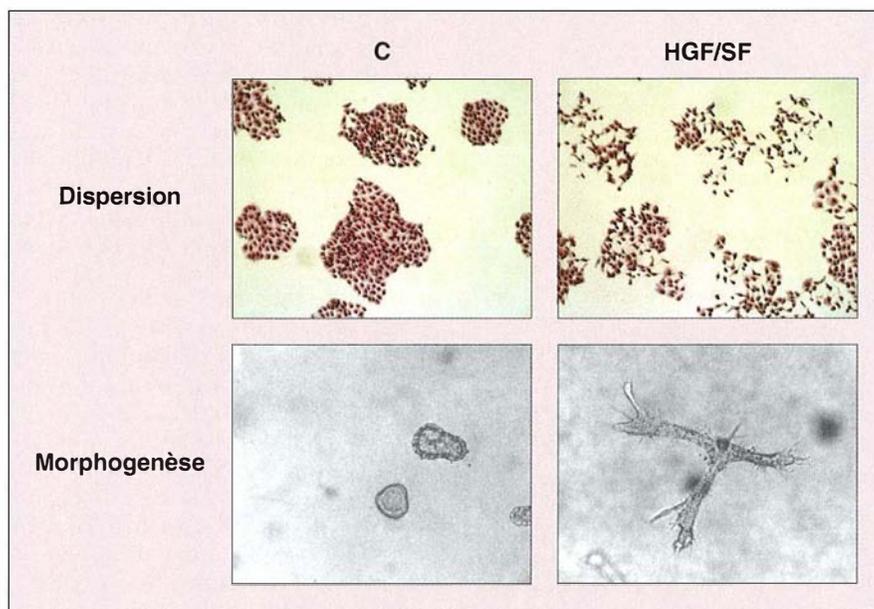


Figure 2. **Effets biologiques de dispersion et de morphogenèse induits par l'HGF/SF.** Pour un même modèle cellulaire, ici les cellules épithéliales MDCK de rein de chien, l'HGF/SF induit un effet de dispersion lorsque ces cellules sont cultivées pendant 24 h sur plastique, ou un effet de morphogenèse lorsqu'elles sont cultivées pendant 7-20 jours dans un gel de collagène (image reproduite avec l'aimable autorisation de Leen Van Hoord, Université de Gand).

(*signal transducer and activator of transcription*) [8-11] (figure 3). Il est clair que le recrutement de protéines multiples sur un site d'ancrage unique distingue ce récepteur d'autres récepteurs tyrosine kinases et soulève des questions quant à l'affinité relative de ces différentes protéines et à leur contribution à la signalisation du récepteur MET. La singularité de ce site a conduit les auteurs à explorer la mise en jeu et le rôle de chacune des protéines recrutées.

La plupart des partenaires de MET ont été découverts en testant des molécules dont on connaissait le recrutement sur d'autres récepteurs (GRB2, SHC, PLC γ , PI3K, SRC, STAT3) [8, 9, 11], mais d'autres l'ont été par des techniques de criblage à partir du récepteur MET (GAB1, BAG1, un inhibiteur de la protéine chaperon Hsp 70) [10, 12]. Selon qu'ils possèdent ou non une activité enzymatique, ces partenaires sont des effecteurs ou des adaptateurs, ces derniers servant de relais pour activer d'autres molécules de signalisation. La liste qui suit n'est pas exhaustive,

mais permet de souligner les caractéristiques permettant une spécificité de reconnaissance entre le récepteur MET et ses partenaires.

L'adaptateur GRB2 (25 kDa) interagit *via* son domaine SH2 avec la tyrosine Y15 phosphorylée du récepteur MET [8] et *via* ses domaines SH3 avec le facteur d'échange SOS, qui convertit la forme Ras-GDP inactive en une forme Ras-GTP active. GRB2 sert donc de relais pour activer la cascade Ras. En aval de la tyrosine Y15, les acides aminés sont déterminants pour la spécificité de reconnaissance de GRB2. Ainsi, GRB2 se lie à la tyrosine Y15 au sein de la séquence Y¹⁵VNV et ne se lie pas à la tyrosine Y14 au sein de la séquence Y¹⁴VHV de MET [13, 14].

L'adaptateur SHC et ses isoformes (p46, p52 et p63) contiennent un domaine carboxy-terminal SH2 et un domaine amino-terminal PTB, capables de reconnaître un résidu tyrosine phosphorylé dans des contextes d'acides aminés distincts. Les tyrosines Y14 et Y15 du récepteur MET sont capables de recruter SHC

via son domaine SH2 lorsqu'elles sont phosphorylées [11]. A son tour SHC est phosphorylée, notamment sur la tyrosine Y370 qui se trouve dans une séquence Y³⁷⁰VNV, reconnue par GRB2. Ainsi, SHC permet un recrutement indirect du complexe GRB2-SOS par le récepteur.

L'adaptateur multifonctionnel GAB1 (110 kDa) a été identifié comme une molécule capable de s'associer aux récepteurs de l'HGF/SF, de l'EGF et de l'insuline [10, 15]. GAB1 s'associe aux tyrosines phosphorylées Y14 et Y15 de MET *via* un domaine original appelé MBD (*MET binding domain*) riche en proline et distinct d'un domaine PTB classique, ainsi qu'aux phospholipides de la membrane plasmique *via* un domaine PH (*pleckstrin homology*) [10]. De plus, la fixation de GRB2 sur la tyrosine 15 de MET stabilise la liaison de GAB1 sur la tyrosine 14 de MET [16]. Suite à son recrutement par MET, GAB1 est phosphorylé sur de nombreux résidus tyrosine et s'associe spécifiquement avec diverses protéines, dont PI3K, CRK, SHP2 et PLC γ , susceptibles à leur tour d'activer d'autres protéines [17-19].

La phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) est une molécule effectrice constituée de deux sous-unités: la p85 qui contient deux domaines SH2 et un domaine SH3, et la p110 qui porte l'activité kinase. La PI3K est capable de se fixer aux tyrosines phosphorylées Y14 et Y15 du récepteur MET activé [8] et à des tyrosines phosphorylées de GAB1 [17]. Par sa double activité enzymatique (lipide kinase et protéine kinase), elle active des protéines de signalisation, *via* la production de phosphoinositides ou *via* son activité kinase. Les cibles les plus connues de la PI3K sont les sérine/thréonine kinases AKT/PKB, PKC et S6 p70 et des petites protéines G, comme Rac (*voir* [20]).

Il est clair qu'aucun partenaire de MET n'est spécifique de ce récepteur. En revanche, il existe bien une spécificité de reconnaissance pour chacun des partenaires et la combinatoire de leur recrutement est originale par rapport à celle d'autres récepteurs. Ainsi, la liste des partenaires de MET est distincte de celle du récepteur FGF-(*fibroblast growth*

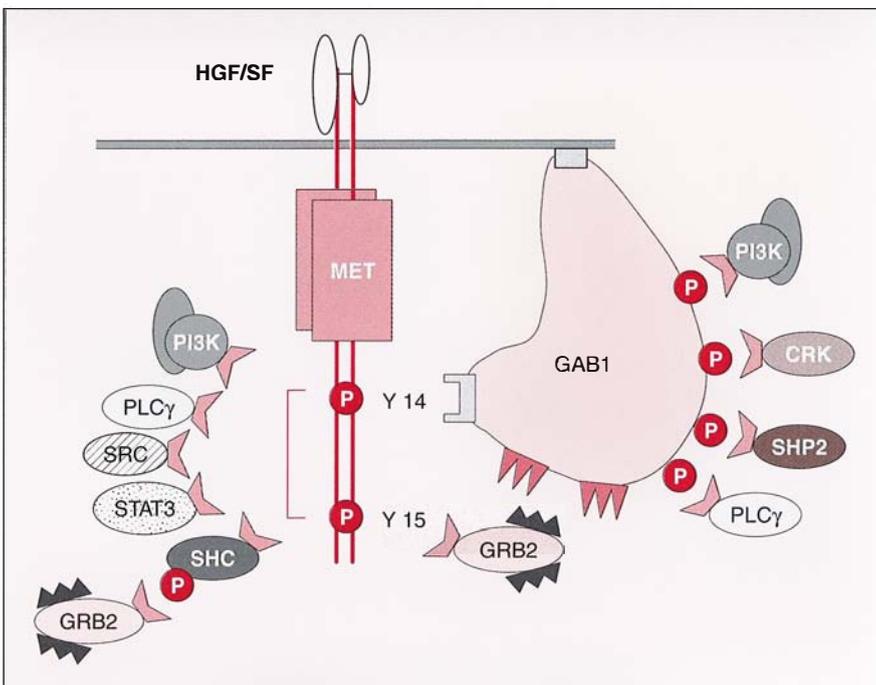


Figure 3. **Recrutement de protéines de signalisation par le récepteur MET.** Le récepteur MET activé recrute des protéines de signalisation via les résidus Y14 et Y15 phosphorylés du site de recrutement multisubstrat, soit directement (PI3K, PLC γ , SRC, STAT3, SHC, GRB2, GAB1), soit indirectement via la protéine SHC (GRB2) ou la protéine GAB1 (PI3K, CRK, SHP2, PLC γ).

factor)-R1 (FRS2, PLC γ , SHC, SHP2, CRK) contenant également un domaine tyrosine kinase [21], et encore plus de celle d'un récepteur de cytokine, comme le récepteur TNF(*tumor necrosis factor*)-R1 (TRADD, RIP, FADD, TRAF), dépourvu d'activité enzymatique [22]. Malgré la multiplicité de ces partenaires, GAB1 joue un rôle prépondérant dans la signalisation de MET, comme les expériences récentes d'inactivation de GAB1 l'ont confirmé [23, 24]. Cet adaptateur est apparenté à IRS1 et FRS2, des protéines d'ancrage (*docking proteins*) respectivement pour les récepteurs à l'insuline et au FGF. Ce type d'adaptateur multifonctionnel permet de proposer que chaque récepteur tyrosine kinase recrute et active un set unique de protéines de signalisation, *via* ses propres sites d'autophosphorylation et *via* les sites de phosphorylation des protéines d'ancrage qui leurs sont étroitement associées [25] (figure 3).

L'enjeu actuel est de comprendre le rôle de chacun des partenaires dans l'induction des voies de signalisation et dans les effets biologiques transmis par le récepteur MET. Une première observation est que la connaissance du site de recrutement multisubstrat rend obsolète une présentation linéaire de l'induction de voies de signalisation par ce récepteur. Par exemple, le récepteur MET peut lier GRB2 de manière directe ou indirecte *via* SHC [11] et peut lier la PI3K de manière directe ou indirecte *via* GAB1 [17]. Ces données suggèrent un mécanisme dans lequel l'activation d'une même voie de signalisation peut être renforcée par des systèmes en relais et indiquent l'existence de croisements entre les voies de signalisation.

Certaines voies de signalisation sont bien définies, comme la voie Ras qui active la cascade de MAP kinases Raf-MEK-ERK et qui conduit à la régulation de l'expression génique. Elle permet notamment à l'HGF/SF d'activer la transcription de gènes de protéases, tels que la collagénase ou l'activateur du plasminogène de type urokinase [26, 27], des enzymes capables de dégrader la matrice extracellulaire et de favoriser la dispersion [28-30]. Cependant, l'activation d'une voie de

signalisation ne rend pas compte de tous les signaux induits par l'HGF/SF. Par exemple, Ras est également capable d'activer Rac, qui induit la réorganisation de l'actine et met en jeu des cascades de MAP kinases, MEKK-MKK3,6-p38 et MEKK-MKK4,7-JNK, dont l'organisation séquentielle est similaire à celle de la cascade Raf-MEK-ERK. Ainsi, l'étalement cellulaire induit par une forme activée de RAS est inhibé par une forme inactive de RAC [29, 31]. Enfin, des croisements dans les voies de signalisation peuvent conduire à des régulations en retour. Ainsi, la voie RAS-RAF-MEK-ERK entraîne en quelques heures la répression de l'activité de la voie CDC42-MEKK-MKK4,7-JNK, par la mise en jeu de MKP2, une MAP kinase phosphatase [32] (figure 4). Au-delà de ces travaux, on peut se demander si les partenaires de MET et les voies de signalisation qu'ils entraînent sont spécifiques des réponses biologiques de dispersion et de morphogénèse, puisque ces

réponses sont distinctes. En fait, seuls deux types de résultats ont été obtenus lorsque l'implication de MET ou de ses partenaires a été testée en parallèle sur ces deux réponses biologiques : ou bien ces deux réponses biologiques ont été perdues [33, 34], ou bien la dispersion a été conservée et la morphogénèse a été perdue [6, 9, 27]. Par exemple, la dispersion est conservée et la morphogénèse est perdue lorsque tous les résidus tyrosine C-terminaux (Y13-16) sont mutés [6, 27] ou lorsqu'un peptide phosphorylé qui inhibe par compétition la dimérisation des protéines STAT3 est utilisé [9]. En aucun cas l'inverse n'a été trouvé, c'est-à-dire que la dispersion soit perdue et la morphogénèse conservée. Ce constat suggère que la dispersion est indispensable à la morphogénèse et amène à se demander si outre un aspect qualitatif des événements de signalisation (identification des protéines de signalisation et de leur rôle, identification de voies de signalisation conduisant à ces deux

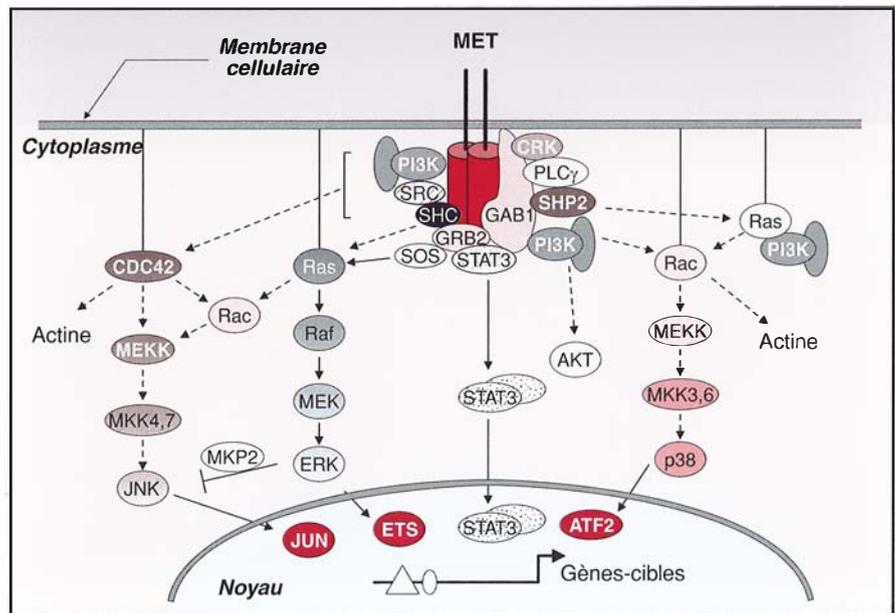


Figure 4. **Réseau de signalisation induit par le récepteur MET.** Outre les systèmes multiples de recrutement de protéines de signalisation indiqués sur la figure 3, différentes caractéristiques de ce réseau sont mises en valeur sur ce schéma. La PI3K peut être activée en amont de Ras par recrutement direct par MET ou indirect par GAB1, ainsi qu'en aval de Ras. Les protéines Ras, Rac et CDC42 activent des cascades de kinases de type MAPKK-MAPKK-MAPK et les protéines Rac et CDC42 induisent également la réorganisation de l'actine. Les MAPK phosphorylent des facteurs de transcription, qui participent à la régulation de gènes-cibles et d'autres protéines, telle la MAPK phosphatase MKP2, qui règle en retour l'activité des MAPK.

réponses biologiques), un aspect quantitatif (niveau d'activation de voies de signalisation plus élevé pour induire la morphogenèse que la dispersion) permet de discriminer ces réponses biologiques.

Des mécanismes de signalisation au développement embryonnaire

Le phénotype des souris *MET*^{-/-} ou *HGF/SF*^{-/-} est très similaire et les embryons meurent *in utero* au même stade du développement embryonnaire avec une réduction de la taille du foie par apoptose des hépatocytes et un déficit musculaire lié à l'absence du développement des progéniteurs musculaires issus du dermomyotome, ceux-ci ne pouvant ni se dissocier ni migrer à partir de cette structure [35-37]. Ainsi, les phénotypes observés sont cohérents avec les réponses biologiques identifiées *in vitro* et confirment l'implication du couple HGF/SF-MET dans les interactions épithélium-mésenchyme. Des expériences *in vivo* confirment que le site de recrutement carboxy-terminal joue un rôle crucial pour le fonctionnement de ce récepteur [38]. Si on remplace, dans une approche de type *knock-in* chez la souris, le gène *MET* par une séquence codant pour une protéine MET incapable de s'autophosphoryler sur les résidus tyrosine Y14 et Y15, on reproduit le phénotype des souris *MET*^{-/-}. De plus, des souris exprimant un récepteur MET ayant seulement une substitution ponctuelle empêchant la fixation de GRB2 sur la tyrosine Y15, survivent à la naissance, mais ont un défaut sélectif du développement de la musculature des membres. Alors que chez les souris *MET*^{-/-}, c'est la perte des capacités migratoires des myoblastes qui est responsable du phénotype, chez les souris *MET-GRB2*^{-/-}, c'est la prolifération des myoblastes durant leur migration qui semble perturbée [38]. Il n'est cependant pas prudent de conclure que la fixation de GRB2 est responsable d'un signal de prolifération plutôt que de migration, puisque des résultats postérieurs ont montré que la mutation du site de liaison de GRB2 à MET perturbe fortement la fixation de GAB1 à MET

[16], qui est lui-même impliqué dans la migration [10].

De nouveaux mécanismes de signalisation pour MET

Les tyrosines Y14 et Y15 du récepteur MET recrutent diverses protéines à la base d'un réseau de signalisation responsable de l'induction de réponses biologiques. Cependant, tous les effets induits par le récepteur MET ne résultent pas d'une phosphorylation de ces résidus tyrosine. En effet, alors que la mutation des résidus tyrosine Y14 et Y15 abolit effectivement tous les effets morphogènes transduits par MET, une mutation de tous les résidus tyrosine carboxy-terminaux (Y13-16) conduit toujours à la dispersion [6, 27]. Pour ce récepteur muté sur 4 résidus tyrosines, la voie Ras-Raf-MEK-ERK est toujours activée et est fonctionnellement impliquée dans la dispersion, alors que le recrutement de protéines *via* le site multisubstrat est bien perdu [27]. Ces résultats suggèrent que d'autres régions du récepteur sont capables de recruter des protéines conduisant à l'activation de la voie Ras-Raf-MEK-ERK. En faveur de cette hypothèse, des mutations dans la région juxtamembranaire lèvent un signal inhibiteur [6] qui pourrait impliquer une phosphatase [39]. De plus, dans un cancer papillaire rénal, des mutations situées dans le domaine kinase rendent le récepteur MET constitutivement actif. Un tel récepteur étudié en culture cellulaire entraîne des réponses biologiques même si les résidus tyrosine Y14 et Y15 sont mutés [40].

Conclusions

Les expériences d'invalidation génique prouvent que le couple HGF/SF-MET joue un rôle essentiel *in vivo* [35-38], de même que GAB1 est un élément essentiel de la transduction du signal par ce récepteur [23, 24]. Cependant, la connaissance du site de recrutement multisubstrat de MET montre que la transduction du signal n'est pas induite de manière linéaire à partir de ce récepteur, et soulève des questions sur les mécanismes intracellulaires conduisant à une réponse biologique spéci-

fique. Même si ces questions restent ouvertes, des progrès sont également espérés dans le domaine de la localisation subcellulaire et des cinétiques de mise en jeu de protéines de signalisation, pour une meilleure compréhension spatiale et dynamique des événements induits. Pour conclure, il est important de souligner que l'étude du couple HGF/SF-MET va au-delà de la stricte compréhension des mécanismes d'action mis en jeu. En effet, des applications thérapeutiques peuvent être envisagées sur la base des capacités de l'HGF/SF à favoriser la progression et la dissémination tumorale [4], ou la régénération d'organes comme le foie ou le rein [41]. On peut espérer notamment qu'une meilleure connaissance des mécanismes d'action du couple HGF/SF-MET permettra des progrès dans l'identification d'agonistes et d'antagonistes du récepteur MET à visée thérapeutique ■

Remerciements

Les auteurs remercient chaleureusement Bernard Vandembunder et Jean Coll pour leurs commentaires sur le manuscrit, ainsi que le Cnrs, l'Institut Pasteur de Lille, l'Université Lille 2 et la Ligue régionale contre le cancer pour leur soutien financier sur cette thématique.

RÉFÉRENCES

1. Naldini L, Weidner KM, Vigna E, *et al*. Scatter factor and hepatocyte growth factor are indistinguishable ligands for the MET receptor. *EMBO J* 1991; 10: 2867-78.
2. Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, *et al*. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science* 1991; 251: 802-4.
3. Andermarcher E, Surani MA, Gherardi E. Co-expression of the hepatocyte growth factor precedes reciprocal expression in adjacent tissues during organogenesis. *Dev Genet* 1996; 18: 254-66.
4. Jiang W, Hiscox S, Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor/scatter factor, its molecular, cellular and clinical implications in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999; 29: 209-48.
5. Brinkmann V, Foroutan H, Sachs M, Weidner KM, Birchmeier W. Hepatocyte growth factor/scatter factor induces a variety of tissue-specific morphogenic programs in epithelial cells. *J Cell Biol* 1995; 131: 1573-86.

RÉFÉRENCES

6. Weidner KM, Sachs M, Riethmacher D, Birchmeier W. Mutation of juxtamembrane tyrosine residue 1001 suppresses loss-of-function mutations of the met receptor in epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2597-601.
7. Longati P, Bardelli A, Ponzetto C, Naldini L, Comoglio PM. Tyrosines1234-1235 are critical for activation of the tyrosine kinase encoded by the MET proto-oncogene (HGF receptor). *Oncogene* 1994; 9: 49-57.
8. Ponzetto C, Bardelli A, Zhen Z, et al. A multifunctional docking site mediates signaling and transformation by the hepatocyte growth factor/scatter factor receptor family. *Cell* 1994; 77: 261-71.
9. Boccaccio C, Ando M, Tamagnone L, et al. M. Induction of epithelial tubules by growth factor HGF depends on the STAT pathway. *Nature* 1998; 391: 285-8.
10. Weidner KM, Dicesare S, Sachs M, Brinkmann V, Behrens J, Birchmeier W. Interaction between gab1 and the c-Met receptor tyrosine kinase is responsible for epithelial morphogenesis. *Nature* 1996; 384: 173-6.
11. Pelicci G, Giordano S, Zhen Z, et al. The mitogenic and mitogenic responses to HGF are amplified by the Shc adaptor protein. *Oncogene* 1995; 10: 1631-8.
12. Bardelli A, Longati P, Albero D, et al. M. HGF receptor associates with the anti-apoptotic protein BAG-1 and prevents cell death. *EMBO J* 1996; 15: 6205-12.
13. Ponzetto C, Zhen Z, Audero E, et al. Specific uncoupling of GRB2 from the Met receptor. Differential effects on transformation and motility. *J Biol Chem* 1996; 271: 14119-23.
14. Fournier TM, Kamikura D, Teng K, Park M. Branching tubulogenesis but not scatter of madin-darby canine kidney cells requires a functional Grb2 binding site in the Met receptor tyrosine kinase. *J Biol Chem* 1996; 271: 22211-7.
15. Holgado MM, Emler DR, Moscatello DK, Godwin AK, Wong A.J. A Grb2-associated docking protein in EGF- and insulin-receptor signalling. *Nature* 1996; 379: 560-4.
16. Nguyen L, Holgado-Madruga M, Maroun C, et al. Association of the multisubstrate docking protein Gab1 with the hepatocyte growth factor receptor requires a functional Grb2 binding site involving tyrosine 1356. *J Biol Chem* 1997; 272: 20811-9.
17. Schaeper U, Gehring NH, Fuchs KP, Sachs M, Kempkes B, Birchmeier W. Coupling of gab1 to c-met, grb2, and shp2 mediates biological responses. *J Cell Biol* 2000; 149: 1419-32.
18. Gual P, Giordano S, Williams TA, Rocchi S, Van Obberghen E, Comoglio PM. Sustained recruitment of phospholipase C-gamma to Gab1 is required for HGF-induced branching tubulogenesis. *Oncogene* 2000; 19: 1509-18.
19. Maroun CR, Holgado-Madruga M, Royal I, et al. The Gab1 PH domain is required for localization of Gab1 at sites of cell-cell contact and epithelial morphogenesis downstream from the met receptor tyrosine kinase. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 1784-99.
20. Duronio V, Scheid MP, Ettinger S. Downstream signalling events regulated by phosphatidylinositol 3-kinase activity. *Cell Signal* 1998; 10: 233-9.
21. Klint P, Claesson-Welsh L. Signal transduction by fibroblast growth factor receptors. *Front Biosci* 1999; 4: D165-77.
22. Baker SJ, Reddy EP. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene* 1998; 17: 3261-70.
23. Sachs M, Brohmann H, Zechner D, et al. essential role of gab1 for signaling by the c-met receptor *in vivo*. *J Cell Biol* 2000; 150: 1375-84.
24. Itoh M, Yoshida Y, Nishida K, Narimatsu M, Hibi M, Hirano T. Role of Gab1 in heart, placenta, and skin development and growth factor- and cytokine-induced extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase activation. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 3695-704.
25. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103: 211-25.
26. Fafeur V, Tulasne D, Queva C, et al. The ETS1 transcription factor is expressed during epithelial-mesenchymal transitions in the chick embryo and is activated in scatter factor-stimulated MDCK epithelial cells. *Cell Growth Differ* 1997; 8: 655-65.
27. Tulasne D, Paumelle R, Weidner KM, Vandebunder B, Fafeur V. The multisubstrate docking site of the MET receptor is dispensable for MET-mediated RAS signaling and cell scattering. *Mol Biol Cell* 1999; 10: 551-65.
28. Hartmann G, Weidner KM, Schwarz H, Birchmeier W. The motility signal of scatter factor/hepatocyte growth factor mediated through the receptor tyrosine kinase met requires intracellular action of Ras. *J Biol Chem* 1994; 269: 21936-9.
29. Potempa S, Ridley AJ. Activation of both MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase by Ras is required for hepatocyte growth factor/scatter factor-induced adherens junction disassembly. *Mol Biol Cell* 1998; 9: 2185-200.
30. Tanimura S, Chatani Y, Hoshino R, et al. Activation of the 41/43 kDa mitogen-activated protein kinase signaling pathway is required for hepatocyte growth factor-induced cell scattering. *Oncogene* 1998; 17: 57-65.
31. Ridley AJ, Comoglio PM, Hall, A. Regulation of scatter factor/hepatocyte growth factor responses by Ras, Rac, and Rho in MDCK cells. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 1110-22.
32. Paumelle R, Tulasne D, Leroy C, Coll J, Vandebunder B, Fafeur V. Sequential activation of ERK and expression of JNK by scatter factor/hepatocyte growth factor in madin-darby canine kidney epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2000; 11: 3751-63.
33. Zhu H, Naujokas MA, Fixman ED, Torossian K, Park M. Tyrosine 1356 in the carboxyl-terminal tail of the HGF/SF receptor is essential for the transduction of signals for cell motility and morphogenesis. *J Biol Chem* 1994; 269: 29943-8.
34. Khwaja A, Lehmann K, Marte BM, Downward J. Phosphoinositide 3-kinase induces scattering and tubulogenesis in epithelial cells through a novel pathway. *J Biol Chem* 1998; 273: 18793-801.
35. Schmidt C, Bladt F, Goedecke S, et al. Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development. *Nature* 1995; 373: 699-702.
36. Uehara Y, Minowa O, Mori C, et al. Placental defect and embryonic lethality in mice lacking hepatocyte growth factor/scatter factor. *Nature* 1995; 373: 702-5.
37. Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, Aguzzi A, Birchmeier C. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. *Nature* 1995; 376: 768-71.
38. Maina F, Casagrande F, Audero E, et al. Uncoupling of grb2 from the met receptor *in vivo* reveals complex roles in muscle development. *Cell* 1996; 87: 531-42.
39. Villa-Moruzzi E, Puntoni F, Bardelli A, Vigna E, De Rosa S, Comoglio PM. Protein tyrosine phosphatase PTP-S binds to the juxtamembrane region of the hepatocyte growth factor receptor Met. *Biochem J* 1998; 336: 235-9.
40. Jeffers MF. Activating mutations in the Met receptor overcome the requirement for autophosphorylation of tyrosines crucial for wild type signaling. *Oncogene* 1999; 18: 5120-5.
41. Balkovetz DF, Lipschutz JH. Hepatocyte growth factor and the kidney: it is not just for the liver. *Int Rev Cytol* 1999; 186: 225-60.

David Tulasne

Department of Pharmacology, University of Oxford, Mansfield Road, Oxford, OX1 3QT, Royaume-Uni.

Réjane Paumelle Véronique Fafeur

CNRS EP 560, Institut de biologie de Lille, Institut Pasteur de Lille, B.P.447, 59021 Lille Cedex, France.

TIRÉS À PART

V. Fafeur.