

## Les facteurs de croissance

Le prix Nobel de médecine 1986 récompense les deux chercheurs américains à l'origine de la découverte, dans les années 50, des premiers facteurs de croissance, le NGF (*Nerve growth factor*) et l'EGF (*Epidermal growth factor*).

C'est en 1951 que Rita Levi-Montalcini reprit des travaux plus anciens (E. Bueker, 1948) montrant que la greffe d'un sarcome murin (sarcome 180) à un embryon de poulet de trois jours provoquait une stimulation de la différenciation des neurones sensoriels et sympathiques du système nerveux périphérique, avec développement important des neurites vers et dans la tumeur. Dès 1952, Rita Levi-Montalcini démontra que cet effet du sarcome 180 était dû à la libération d'un facteur diffusible qui devait devenir plus tard le NGF. C'est alors associée à Stanley Cohen, l'autre lauréat du prix Nobel 1986, que Rita Levi-Montalcini poursuivit ses efforts pour purifier le facteur, à partir du tissu tumoral original, puis du venin de serpent, et enfin de la glande sous-maxillaire de souris mâle. La purification complète du NGF ne fut cependant achevée qu'en 1969 par d'autres chercheurs. Il s'agit d'une protéine de 130 000 de poids moléculaire composée de trois types de sous-unités, la formule étant  $\alpha_2\beta\gamma_2$ .

L'activité biologique est le fait de la sous-unité  $\beta$ , formée de deux monomères de 118 acides aminés et partiellement homologue de l'insuline et des facteurs de croissance IGF (*Insuline growth factor*).

Le NGF agit via sa liaison à un récepteur membranaire qui est une glycoprotéine pouvant être phos-

phorylée sur une sérine; sa présence est indispensable, au moins chez l'embryon, à la différenciation et au maintien de l'intégrité des neurones sympathiques et sensoriels [1, 2, 3]. Il s'agit plus d'un facteur trophique et de différenciation que d'un agent stimulant la prolifération cellulaire. Outre certains types de neurones, les cellules chromaffines de la médullosurrénale, normales ou cancéreuses, sont sensibles au NGF qui induit leur différenciation vers un phénotype neuronal.

C'est alors qu'il travaillait à l'isolement du NGF à partir des glandes sous-maxillaires, qu'en 1959-1960 Stanley Cohen observa que l'injection d'extraits de l'organe à un animal nouveau-né provoquait une stimulation de la croissance épidermique et de la kératinisation.

Le produit fut totalement purifié et analysé dans le laboratoire de Stanley Cohen; c'est un peptide de 53 acides aminés [4], synthétisé sous la forme d'un précurseur immense de 1 217 acides aminés dont la structure suggère qu'il pourrait s'agir d'une protéine membranaire comportant une grande région extramembranaire, ressemblant donc à un « récepteur ».

*Médecine/sciences* a abondamment parlé, depuis sa création, du facteur EGF et de son récepteur propre qui est une protéine kinase spécifique des résidus tyrosines [5]. Ce récepteur a un intérêt particulier comme modèle d'un type d'oncogène homologue des récepteurs hormonaux ou des facteurs de croissance: l'oncogène erb B du virus de l'érythroblastose aviaire et de certaines lignées tumorales est en effet un équivalent du récepteur d'EGF

auquel manquerait sa portion extra-cellulaire [6]. Comme cela sera rapporté dans une nouvelle prochaine, la fonction réelle d'EGF reste en fait inconnue.

Il n'empêche que la découverte des facteurs de croissance constitue effectivement une date importante dans la progression des connaissances en biologie cellulaire, puisqu'elle devait déboucher sur l'une des clés des mécanismes de contrôle normal et pathologique de la division cellulaire. Il se pourrait également que ces molécules, maintenant toutes disponibles grâce aux techniques de recombinants d'ADN, aient un réel intérêt thérapeutique.

Deux propriétés d'EGF commencent à être utilisées en thérapeutique: son effet paradoxal sur l'inhibition de la sécrétion gastrique et son action cicatrisante. Quant à NGF, son efficacité comme stimulant de la récupération fonctionnelle de fibres et tissus nerveux altérés est à l'étude. A. K.

1. Jacobson M. *Developmental Neurobiology*, 2<sup>nd</sup> édition. New York and London: Plenum Press, 1979; 241-51.
2. Purves D, Lichtman J W. *Principles of Neural Development*. Sinauer associates Inc Publishers, 1984; 157-78\*.
3. Yankner B A, Shooter E M. The biology and mechanism of action of nerve growth factor. *Ann Rev Biochem* 1982; 51: 845-68.
4. Carpentier G, Cohen S. Epidermal growth factor. *Ann Rev Biochem* 1979; 48: 193-216.
5. Ushiro H, Cohen S. Identification of phosphotyrosine as a product of epidermal growth factor-activated protein kinase in A-431 cell membranes. *J Biol Chem* 1980; 255: 8363-5.
6. Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al. Close similarity epidermal growth factor receptor and v-erb B oncogene protein sequences. *Nature* 1984; 307: 521-7.

\* On trouvera dans cette référence, la biographie de Rita Levi-Montalcini.