

Les récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes : une famille qui s'agrandit

Les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) sont une famille de sept polypeptides dont l'importance physiologique a été très vite reconnue. Cependant, il a fallu attendre ces dernières années pour que leurs récepteurs soient identifiés : il s'agit de protéines à tyrosine kinase et de protéoglycanes jouant le rôle de protéines accessoires. Quatre gènes codent pour les récepteurs à tyrosine kinase qui, par le biais d'épissages alternatifs, engendrent de multiples formes. Un seul protéoglycane a été formellement identifié comme récepteur des FGF, bien que de nombreux indices suggèrent l'existence, là aussi, d'une famille de protéines. Les FGF et leurs récepteurs constituent un cas unique de double redondance, puisque chaque FGF semble pouvoir se lier à plusieurs récepteurs, qui, à leur tour s'associent à plusieurs facteurs. Les avantages d'une telle profusion restent mal compris, mais plusieurs éléments de réponse sont discutés.

François Coulier
Sandrine Pizette
Michèle Batoz
Daniel Birnbaum

ADRESSE

F. Coulier : chargé de recherche à l'Inserm.
S. Pizette : boursière MRE. M. Batoz :
assistant-ingénieur à l'Inserm. D. Birnbaum :
directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U. 119,
27, boulevard Leï-Roure, 13009 Marseille,
France.

Les facteurs de croissance FGF (historiquement *fibroblast growth factors*) constituent une famille de sept polypeptides [1] (Tableau I, p. 812) impliqués dans divers processus fondamentaux tels que la prolifération et la différenciation cellulaires, la réparation tissulaire, le développement embryologique. Certaines de ces activités sont souvent la propriété de plusieurs de ces molécules. Ainsi, tous les FGF sauf un (FGF7, [3]) sont mitogènes pour des fibroblastes et tous semblent induire la formation de mésoderme à des degrés divers. A l'inverse, les spectres d'expression tis-

sulaires et temporels des gènes FGF sont très différents d'un gène à l'autre, pouvant ainsi conférer une certaine spécificité d'action. La distribution et la spécificité des récepteurs de surface des FGF représente certainement un autre moyen d'assurer cette action de façon discriminatoire.

Les récepteurs des FGF (FGFR) sont également codés par une famille multigénique. Ce sont des récepteurs de type tyrosine kinase. Ils sont associés à des protéoglycanes qui constituent des récepteurs de « basse affinité ». Les interactions entre les récepteurs FGF et leur ligands repré-

RÉFÉRENCES

- Coulier F, Ollendorff V, Marics I, *et al.* The *FGF6* gene within the FGF multigene family. *Ann NY Acad Sci* 1991 ; 638 : 53-61.
- Baird A, Klagsbrun M, Aaronson S, *et al.* Nomenclature meeting report and recommendations, January 17, 1991. *Ann NY Acad Sci* 1991 ; 638 : 13-6.
- Rubin JS, Osada H, Finch PW, Taylor WG, Rudikoff S, Aaronson SA. Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 802-6.
- Ruta M, Howk R, Ricca G, *et al.* A novel tyrosine kinase gene whose expression is modulated during endothelial cell differentiation. *Oncogene* 1988 ; 3 : 9-15.
- Kornbluth S, Paulson KE, Hanafusa H. Novel tyrosine kinase identified by phosphotyrosine antibody screening of cDNA libraries. *Mol Cell Biol* 1988 ; 8 : 5541-4.
- Lee PL, Johnson DE, Cousens LS, Fried VA, Williams LT. Purification and complementary DNA cloning of a receptor for basic fibroblast growth factor. *Science* 1989 ; 245 : 57-60.
- Houssaint E, Blanquet PR, Champion-Arnaud P, *et al.* Related fibroblast growth factor receptor genes exist in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 8180-4.
- Dionne CA, Crumley G, Bellot F, *et al.* Cloning and expression of two distinct high-affinity receptors cross-reacting with acidic and basic fibroblast growth factors. *EMBO J* 1990 ; 9 : 2685-92.
- Miki T, Fleming TP, Bottaro DP, Rubin JS, Ron D, Aaronson SA. Expression cDNA cloning of the KGF receptor by creation of a transforming autocrine loop. *Science* 1991 ; 251 ; 72-5.
- Ruta M, Burgess W, Givol D, *et al.* Receptor for acidic fibroblast growth factor is related to the tyrosine kinase encoded by the *fms*-like gene (FLG). *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 8722-6.

Tableau I		
NOUVELLE NOMENCLATURE POUR LES FGF*		
Noms historiques	Sigles actuels	Noms proposés
<i>Acidic fibroblast growth factor</i> <i>Endothelial cell growth factor</i> <i>Heparin binding growth factor 1</i>	<i>Acidic FGF/aFGF/FGFA</i> ECGF HBGF1	FGF1
<i>Basic fibroblast growth factor</i> <i>Heparin binding growth factor 2</i>	<i>Basic FGF/bFGF/FGFB</i> HBGF2	FGF2
<i>Int2</i>	Int2	FGF3
<i>Kaposi sarcoma FGF</i> <i>Human stomach cancer transforming gene</i>	ks-FGF/K-FGF/FGFK HST/HSTF1	FGF4
<i>Fibroblast growth factor 5</i>	FGF5	FGF5
<i>Fibroblast growth factor 6</i>	FGF6	FGF6
<i>Keratinocyte growth factor</i>	KGF	FGF7
NOUVELLE NOMENCLATURE POUR LES RÉCEPTEURS DES FGF		
Noms historiques**	Noms proposés	
FLG, CEK1, cFGFR, bFGFR, N-SAM, FLT2	FGFR1	
BEK, CEK3, KGFR, TK14, TK25, K-SAM	FGFR2	
FGFR3, CEK2, JTK4, FLG2	FGF3	
FGFR4, JTK2	FGFR4	

* D'après les recommandations de la réunion de nomenclature qui s'est tenue en janvier 1991 à San Diego, Californie [2].

** Compilation réalisée à partir des références citées dans le texte.

sentent un modèle d'étude intéressant à plusieurs titres : d'une part, la coopération avec des molécules accessoires comme les protéoglycane semble dépasser le simple cadre des FGF et se rencontrer avec d'autres types de facteurs ; d'autre part, la complexité structurale des récepteurs eux-mêmes semble indiquer qu'une régulation particulière est mise en œuvre dont l'analyse sera pleine d'enseignements ; enfin, les FGF et FGFR sont empreints d'intérêt pour les médecines futures, par exemple dans le domaine des maladies cardiovasculaires et cancéreuses, ainsi que

dans les phénomènes de cicatrisation et de réparation tissulaire.

Quatre gènes codent pour les récepteurs aux FGF

En 1988, deux articles publient l'isolement et la caractérisation de deux nouveaux gènes apparentés codant pour des protéines de la famille des tyrosine kinases : les gènes *FLG* [4] et *BEK* [5], qui deviendront respectivement *FGFR1* et *FGFR2* dans la nouvelle nomenclature que nous adopterons ici (Tableau I). Ces deux gènes seront promis à un bel avenir

m/s n° 8, vol. 8, octobre 92

puisqu'il a peu de temps après le groupe de L. Williams décrit la structure d'un récepteur du FGF2 chez le poulet, qui n'est autre que l'homologue de FLG/FGFR1 [6].

À son tour, et grâce aux similitudes de structure avec FGFR1, FGFR2 était identifié comme récepteur des FGF1 et FGF2 [7, 8], et, sous une forme variante, du FGF7 [9]. Dans le même temps, il devenait évident que FGFR1 était capable de se lier également au FGF1 [8,10] et au FGF4 [11]. Cette notion de redondance était amplifiée par la découverte de deux nouveaux récepteurs, capables de se lier au FGF1 ou au FGF2 : FGFR3 [12] et FGFR4 [13]. Un autre gène codant pour un récepteur à tyrosine kinase, apparenté aux récepteurs aux FGF, était également décrit (*FLG2*), mais il semble maintenant qu'il s'agisse en fait de l'homologue murin de *FGFR3* [14]. Un type différent de récepteur à haute affinité pour les FGF a par ailleurs été décrit [15], qui ne posséderait pas d'activité kinase. À l'heure actuelle, nous ne savons pas si ce récepteur est capable de transduire un signal mitogénique, et encore moins par quels mécanismes précis.

Les FGFR définissent une nouvelle classe de récepteurs à tyrosine kinase

Ces quatre protéines présentent de fortes similitudes de séquences, allant de 56 % d'acides aminés identiques pour la comparaison de FGFR1 et FGFR4, à plus de 71 % pour la paire FGFR1 et FGFR2. Une même structure générale a pu être déduite pour ces quatre récepteurs (*figure 1*). La région intracellulaire porte un domaine kinase en deux parties séparées par une courte séquence interkinase de 14 résidus. Cette séquence interkinase apparente donc les FGFR aux récepteurs du CSF1 (*colony stimulating factor 1*) et du PDGF (*platelet derived growth factor*) qui présentent des domaines kinases séparés respectivement par 70 et 104 résidus. Le domaine extracellulaire des FGFR est composé de trois boucles de type « immunoglobulines », ce qui souligne un peu plus leurs ressemblances avec les récepteurs du CSF1 et du PDGF, qui présentent cinq boucles dans leur

domaine extracellulaire. La faible taille du domaine interkinase, la présence de trois boucles « immunoglobulines » au lieu de cinq et, surtout, la présence d'une « boîte acide » — constituée de quatre à huit acides aspartiques ou glutamiques — entre les deux premières boucles ont conduit, malgré des ressemblances évidentes avec les récepteurs du CSF1 et du PDGF, à ranger les récepteurs des FGF dans une nouvelle classe de protéines à tyrosine kinase (*figure 2, p. 814*).

Plusieurs formes de récepteurs sont codées à partir d'un même gène

De manière tout à fait étonnante pour ce genre de gènes codant pour des récepteurs à tyrosine kinase, un très grand nombre d'isoformes ont été décrites, qui sont le résultat de mécanismes d'épissage alternatif permettant à un seul gène de coder pour des protéines différentes.

Plusieurs variants de FGFR1 et de FGFR2 ont ainsi été isolés, qui diffèrent par, la présence ou l'absence de domaines spécifiques. La première modification importante à avoir été détectée concerne la délétion de la première boucle « immunoglobuline ». Cette délétion comprend même le domaine « acide » chez FGFR2. Bizarrement, les formes à deux ou trois boucles ne présentent pas de différences d'affinité notables envers leurs ligands, suggérant que la première boucle ne participe pas à la spécificité de liaison du ligand, bien que le FGF2 soit capable de former des complexes covalents avec cette boucle [16]. Une divergence de la moitié C-terminale de la troisième boucle a été détectée dans les cas de FGFR2 et de FGFR1 par le truchement d'épissages alternatifs de deux exons III_b et III_c [17] ; cette variation introduit des différences d'affinité importantes, au moins pour FGFR2, puisque les molécules dérivées des messagers ayant incorporé l'exon III_b ou III_c se lient préférentiellement, respectivement, à FGF7 ou FGF2 [18, 19]. L'incorporation d'un exon III_a lors de l'épissage des messagers introduit un codon stop en phase ainsi que des sites de polyadénylation ; il est vraisemblable que ces

messagers permettent la traduction de protéines sécrétées et constituées de la majeure partie du domaine extracellulaire [17]. Des messagers capables de coder pour une forme sécrétée constituée de la première boucle immunoglobuline précédée du peptide signal ont également été décrits pour FGFR1 [20]. Hou *et al.* [21] ont détecté ces mêmes transcrits, mais ont postulé qu'une initiation de la traduction en aval de ces codons stop permettrait la synthèse de formes intracellulaires. La fonction de ces formes sécrétées ou intracellulaires reste cependant difficile à cerner, bien que l'on puisse envisager des rôles régulateurs.

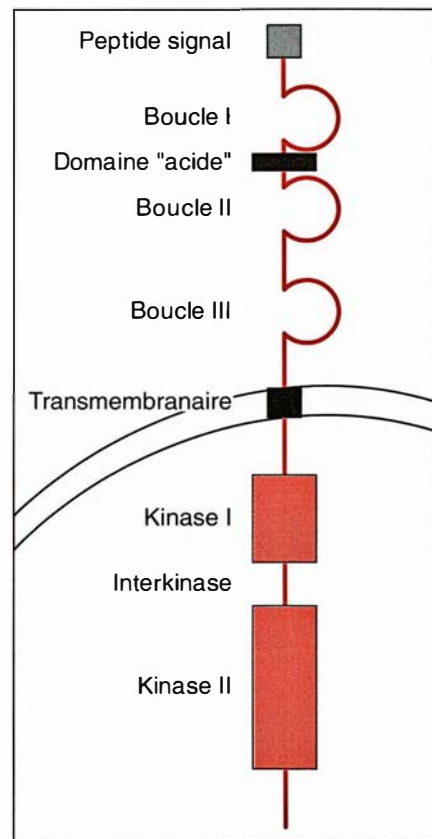


Figure 1. **Représentation schématique de la structure des récepteurs des FGF.** Les récepteurs des FGF présentent une structure extracellulaire en trois boucles « immunoglobulines ». Une boîte « acide » est également présente entre la première et la deuxième boucle. Le domaine catalytique intracytoplasmique est constitué de deux domaines kinases séparés par une courte séquence interkinase.

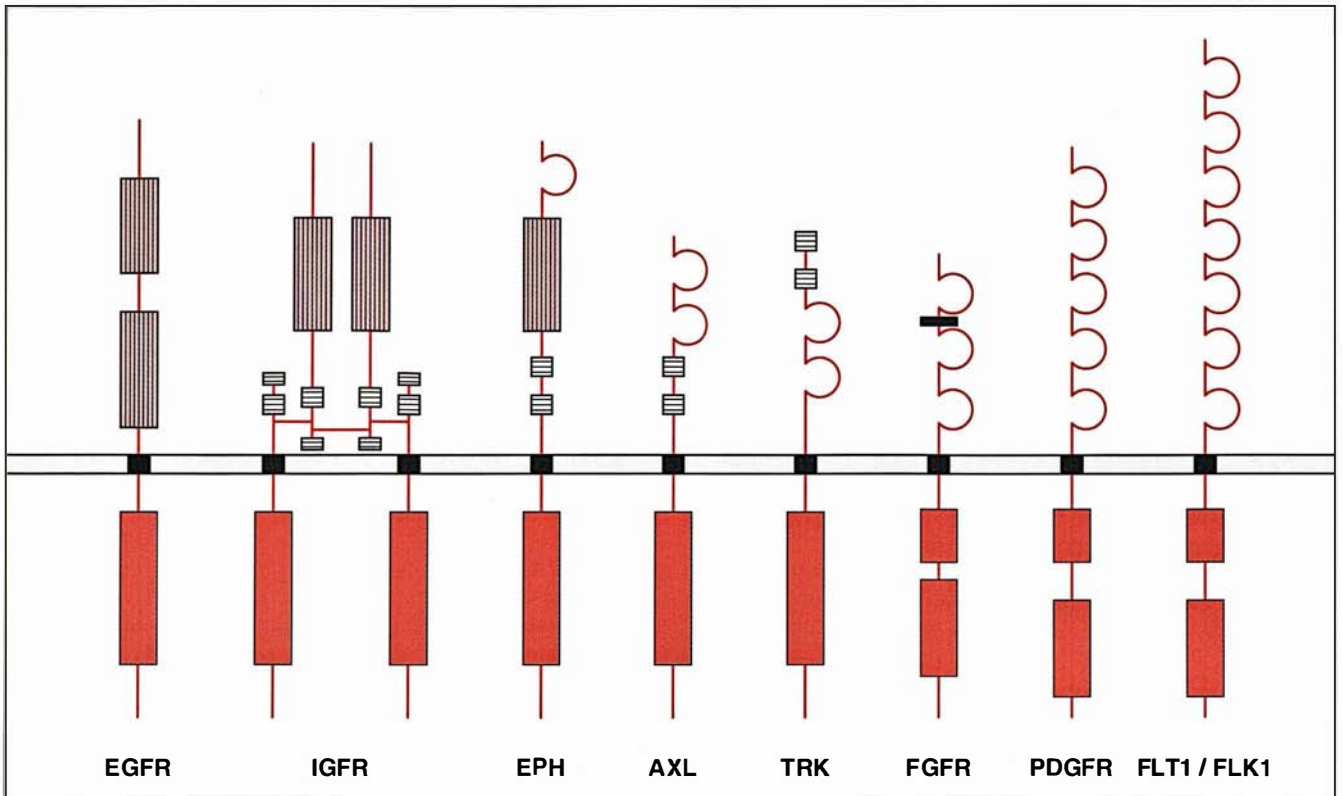


Figure 2. **Les récepteurs des FGF constituent une nouvelle classe de récepteurs à tyrosine kinase.** Les domaines catalytiques des récepteurs sont représentés en rouge tramé. Les boîtes hachurées rose foncé verticalement correspondent à des régions riches en cystéines, celles rose clair hachurées horizontalement à des domaines fibronectines. Les boucles immunoglobulines et le domaine « acide » des FGFR (boîte noire) sont également représentés. Chaque des récepteurs est désigné par son sigle : EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; IGFR, récepteur de l'insuline ; EPH, récepteur d'un ligand encore inconnu, et dont l'ADNc a été isolé à partir de tissu hépatique ; TRK, récepteur du facteur de croissance nerveux ; FGFR, récepteur des FGF ; PDGFR, récepteur des facteurs de croissance dérivés des plaquettes ; FLT1/FLK1 seraient apparentés à des récepteurs de facteurs de croissance endothéliaux.

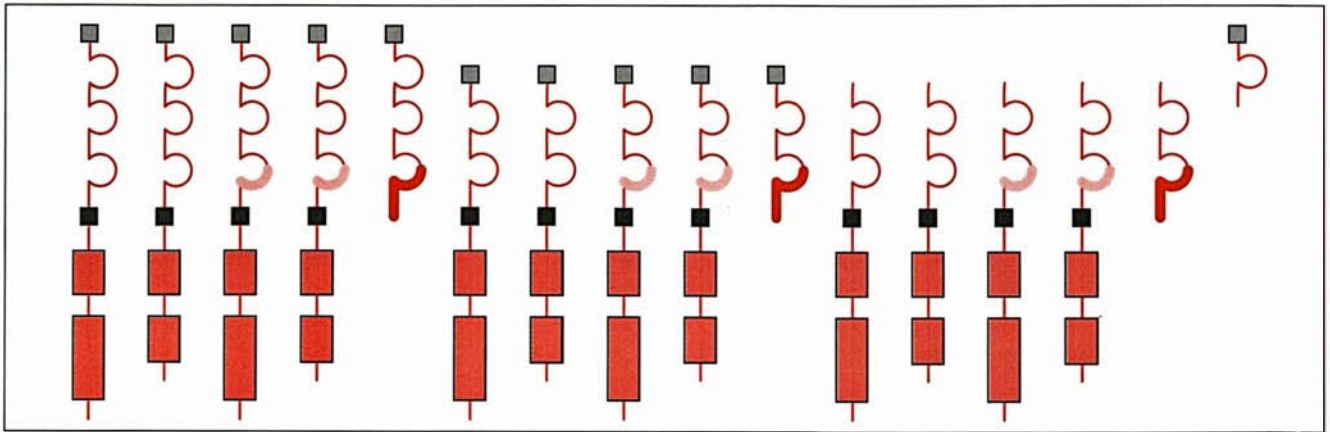
Une délétion d'une grande partie du domaine kinase de FGFR1 a été décrite [21] ; bien qu'aucune donnée ne soit disponible sur l'activité de cette protéine, il semble vraisemblable que la fonction kinase ait disparu et que, par conséquent, ce variant ait un rôle régulateur négatif. Des délétions moins importantes du domaine C-terminal ont aussi été décrites pour FGFR2 [22, 23]. Ces délétions n'affectent pas le domaine catalytique *per se*, mais impliquent les régions régulatrices négatives communément retrouvées en aval du site catalytique. Ces délétions, contrairement à ce qui a été postulé pour FGFR1, pourraient donc avoir un rôle d'activation de la fonction kinase [23].

D'autres modifications d'apparence plus mineure, mais qui pourraient

avoir une importance considérable sur la régulation de l'activité de ces kinases à tyrosine, ont été rapportées. La première concerne la présence (ou l'absence) d'un dipeptide Arg-Met (Arg-Arg chez la souris) entre la boîte « acide » et la deuxième boucle immunoglobuline de FGFR1 [24]. Kiefer *et al.* [25] ont montré que l'incorporation de ce dipeptide pouvait être expliquée par des mécanismes d'épissage alternatif agissant au niveau de deux sites donneurs (distants de six nucléotides) et d'un site accepteur. Un deuxième dipeptide (Thr-Val), au niveau du domaine juxtamembranaire, présente le même phénomène d'insertion-délétion dans FGFR1 et FGFR2. Les mécanismes impliqués sont bien moins documentés que pour le dipeptide Arg-Met de

FGFR1. Une analyse détaillée des séquences nucléotidiques suggère néanmoins l'existence de deux sites donneurs et d'un site accepteur, et donc un mécanisme semblable (F. Coulier, observation non publiée). Ce dipeptide pourrait correspondre à un site potentiel de phosphorylation par une kinase à sérine/thréonine, ce qui a permis à W. McKeehan de proposer un rôle de ce dipeptide dans la régulation de l'activité de ces récepteurs [21].

La combinaison des différents variants décrits ci-dessus permet le foisonnement d'un nombre considérable de formes potentielles pour ces deux récepteurs FGFR1 et FGFR2 (figure 3). En revanche, et de façon finalement assez surprenante, il ne semble pas que les autres membres



▲
Figure 3. **Des mécanismes d'épissage alternatif permettent la production de multiples formes de récepteurs des FGF.** Nous avons représenté ici les formes potentielles engendrées par l'insertion des différents exons alternatifs. La variabilité observée au niveau de la moitié C-terminale de la troisième boucle immunoglobuline est représentée par des traits épais plus ou moins foncés. Le nombre total de variants est à multiplier par 4 (FGFR1) ou par 2 (FGFR2) si l'on tient compte de l'insertion/déletion des dipeptides Arg-Met (FGFR1) et Thr-Val (FGFR1 et FGFR2), consécutives à l'utilisation de sites alternatifs d'épissage.

de la famille (FGFR3 et FGFR4) soient l'objet de telles variations.

FGFR et transphosphorylation

Après activation par leurs ligands respectifs, les récepteurs à tyrosine kinase forment des dimères capables de s'autophosphoryler [26]. Récemment, les travaux de F. Bellot ont permis de montrer que les FGFR seraient également capables de phosphorylations induites par liaison du ligand [27]. Les auteurs ont suggéré un mécanisme de transphosphorylation après dimérisation des FGFR. Les récepteurs des FGF se distinguent cependant des autres récepteurs par le fait qu'ils pourraient non seulement s'associer entre eux (FGFR1 et FGFR2, par exemple), mais aussi entre les différents variants (formes à deux et trois boucles immunoglobulines) pour former des hétérodimères. Après activation et homo-

ou hétérodimérisation, les FGFR seraient donc capables de s'autophosphoryler et de transphosphoryler leur vis-à-vis [27]. Il faudra attendre confirmation par d'autres travaux pour établir définitivement ce modèle. La phospholipase C- γ , qui peut s'associer aux récepteurs des FGF au niveau d'un résidu phosphotyrosine situé dans la partie C-terminale [28], est, elle aussi, un substrat cytoplasmique de ces récepteurs [29] et participe donc très probablement à la chaîne de transduction du signal mitogène (figure 4).

La liaison aux récepteurs des FGF est facilitée par des glycoprotéines spécifiques

Les FGF partagent la propriété de se lier spécifiquement et à haute affinité

à l'héparine et aux sulfates d'héparan. La signification biologique de cette caractéristique est cependant restée longtemps mal comprise. Les sulfates d'héparan sont un des constituants de la matrice extracellulaire, sous la forme de protéoglycans riches en sulfate d'héparan (HSPG), et jouent certainement un rôle majeur dans la localisation des FGF au niveau de la matrice extracellulaire. En 1990, M. Kiefer *et al.* [30] isolaient par clonage d'affinité un gène codant pour un récepteur à basse affinité du FGF2. Ce récepteur était en fait le syndécan, une protéine transmembranaire déjà connue [31] de 309 résidus d'acides-amino (figure 5, p. 816). La partie extracellulaire du syndécan comporte un site de glycosylation liée aux asparagines, et cinq sites d'attachement de glycosaminoglycans occupés principalement

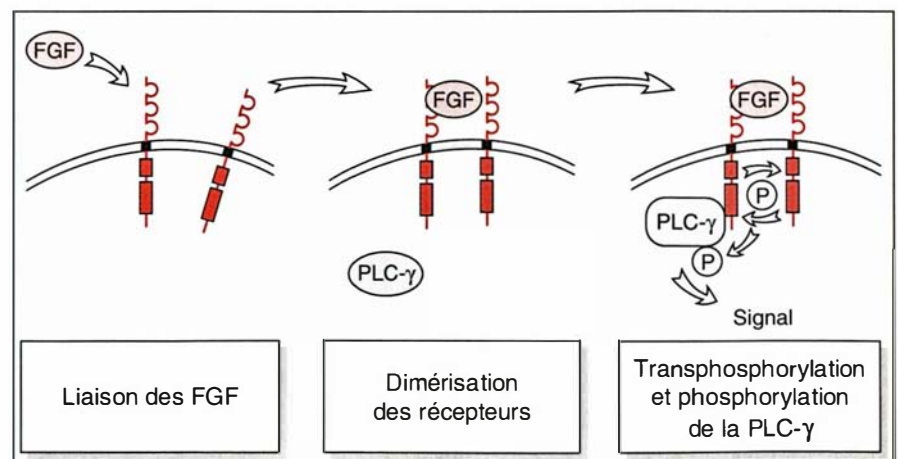


Figure 4. **L'activation des FGFR passerait par une dimérisation et la phosphorylation de la PLC- γ .** Dans ce modèle, suggéré par l'équipe de J. Schlessinger [27, 28], les FGFR subirait une phosphorylation croisée après une dimérisation induite par leur ligand. Les récepteurs phosphorylés seraient alors capables de s'associer avec la phospholipase C γ (PLC- γ).

RÉFÉRENCES

11. Mansukhani A, Moscatelli D, Talarico D, Levytska V, Basilico C. A murine fibroblast growth factor (FGF) receptor expressed in CHO cells is activated by basic FGF and kaposi FGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4378-82.
12. Keegan K, Johnson DE, Williams LT, Hayman MJ. Isolation of an additional member of the fibroblast growth factor receptor family, FGFR3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 1095-9.
13. Partanen J, Mäkelä TP, Eerola E, *et al.* FGFR4, a novel acidic fibroblast growth factor receptor with a distinct expression pattern. *EMBO J* 1991 ; 10 : 1347-54.
14. Avivi A, Zimmer Y, Yaron A, Yarden Y, Givol D. Corrigendum : Flg2, a new member of the family of fibroblast growth factor receptors. *Oncogene* 1992 ; 7 : 823.
15. Olwin BB, Burrus LW, Zuber M, Lueddecke B. Characterization of a non-tyrosine kinase FGF-binding protein. *Ann NY Acad Sci* 1991 ; 638 : 195-203.
16. Shi E, Kan M, Xu J, Morrison R, McKeehan WL. Direct linkage of heparin binding (fibroblast) growth factor one to a fragment of its receptor extracellular domain after receptor-dependent internalization. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 416a (abstr).
17. Johnson DE, Lu J, Chen H, Werner S, Williams LT. The human fibroblast growth factor receptor genes : a common structural arrangement underlies the mechanisms for generating receptor forms that differ in their third immunoglobulin domain. *Mol Cell Biol* 1991 ; 11 : 4627-34.
18. Miki T, Bottaro DP, Fleming TP, *et al.* Determination of ligand-binding specificity by alternative splicing : two distinct growth factor receptors encoded by a single gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 246-50.
19. Yaron A, Zimmer Y, Guo-Hong S, Avivi A, Yarden Y, Givol D. A confined variable region confers ligand specificity on fibroblast growth factor receptors : implications for the origin of the immunoglobulin fold. *EMBO J* 1992 ; 11 : 1885-90.
20. Eisenman A, Ahn JA, Graziani G, Tronick SR, Ron D. Alternative splicing generates at least five different isoforms of the human basic-FGF receptor. *Oncogene* 1991 ; 6 : 1195-202.
21. Hou J, Kan M, McKeehan K, McBride G, Adams P, McKeehan WL. Fibroblast growth factor receptors from liver vary in three structural domains. *Science* 1991 ; 251 : 665-8.
22. Hattori Y, Odagiri H, Nakatani H, *et al.* K-Sam, an amplified gene in stomach cancer, is a member of the heparin-binding growth factor receptor genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 5983-7.
23. Champion-Arnaud P, Ronsin C, Gilbert E, Gesnel MC, Houssaint E, Breathnach R. Multiple mRNAs code for proteins related to the BEK fibroblast growth factor receptor. *Oncogene* 1991 ; 6 : 979-87.
24. Johnson DE, Lee PL, Lu J, Williams LT. Diverse forms of receptor for acidic and basic fibroblast growth factors. *Mol Cell Biol* 1990 ; 10 : 4728-36.
25. Kiefer M, Baird A, Nguyen T, *et al.* Molecular cloning of a human basic fibroblast growth factor receptor cDNA and expression of a biologically active extracellular domain in a baculovirus system. *Growth Factors* 1991 ; 5 : 115-27.
26. Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 1990 ; 61 : 203-12.
27. Bellot F, Crumley G, Kaplow JM, Schlessinger J, Jaye M, Dionne CA. Ligand-induced transphosphorylation between different FGF receptors. *EMBO J* 1991 ; 10 : 2849-54.
28. Mohammadi M, Honegger AM, Rotin D, *et al.* A tyrosine-phosphorylated carboxy-terminal peptide of the fibroblast growth factor receptor (Flg) is a binding site for the SH2 domain of phospholipase C γ 1. *Mol Cell Biol* 1991 ; 11 : 5068-78.
29. Burgess WH, Dionne CA, Kaplow J, *et al.* Characterization and cDNA cloning of phospholipase C γ , a major substrate for heparin-binding growth factor 1 (acidic fibroblast growth factor)-activated tyrosine kinase. *Mol Cell Biol* 1990 ; 10 : 4770-7.
30. Kiefer M, Stephens JC, Crawford K, Okino K, Barr PJ. Ligand-affinity cloning and structure of a cell surface heparan sulfate proteoglycan that binds basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 6985-9.
31. Saunders S, Jalkanen M, O'Farrel S, Bernfield M. Molecular cloning of syndecan, an integral membrane proteoglycan. *J Cell Biol* 1989 ; 108 : 1547-56.
32. Kiefer MC, Ishihara M, Swiedler SJ, Crawford K, Stephens JC, Barr PJ. The molecular biology of heparan sulfate fibroblast growth factor receptors. *Ann NY Acad Sci* 1991 ; 638 : 167-76.
33. Gould SE, Upholt WB, Koshier RA. Syndecan 3 : a member of the syndecan family of membrane-intercalated proteoglycans that is expressed in high amounts at the onset of chicken limb cartilage differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 3271-5.

par des sulfates d'héparan [32]. Ce domaine extracellulaire présente également un site de clivage protéolytique à proximité du domaine transmembranaire. Le syndécan, comme les autres protéoglycans déjà isolés (fibroglycan, syndécan 3), possède un court segment intracellulaire (34 résidus) particulièrement conservé entre espèces ainsi que parmi les autres membres de cette famille de protéines [30, 33]. D'autres types d'HSPG semblent exister, bien que leurs gènes n'aient pas encore été clonés ; l'équipe de Vlodavsky [34] a par exemple montré qu'environ 5 % du FGF2 présent dans la matrice extracellulaire était lié à des HSPG ancrés

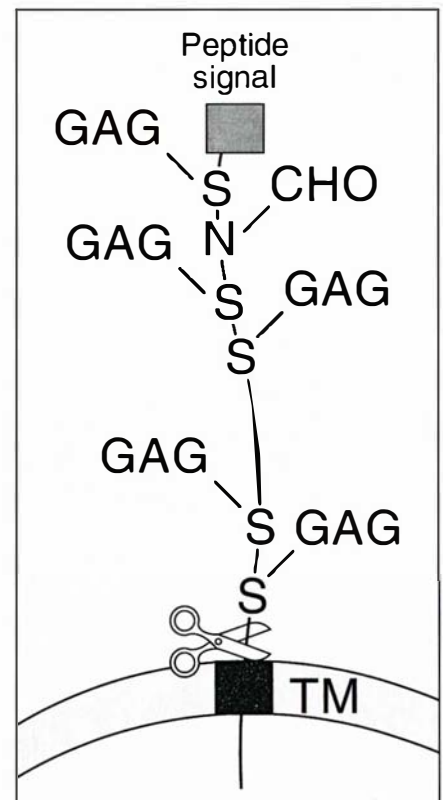


Figure 5. **Un récepteur des FGF sans activité tyrosine kinase : le syndécan.** Le syndécan est une protéine de 309 résidus, comportant cinq sites d'attachement des glycosaminoglycans (GAG) et un site de glycosylation lié aux asparagines (CHO). Un site de clivage protéolytique à proximité de la membrane plasmique est également indiqué. TM : domaine transmembranaire.

à la membrane plasmique par des glycosylphosphatidylinositols (GPI-HSPG).

À la suite d'expériences élégantes, A. Yayon *et al.* [35] ont montré que les HSPG étaient nécessaires à la liaison du FGF2 à ses récepteurs de haute affinité, probablement en jouant un rôle de molécules présentatrices. L'effet de ces HSPG pouvait être mimé par l'addition d'héparine libre dans le milieu, et ces auteurs ont suggéré que les HSPG puissent induire des changements conformationnels du FGF2 nécessaire à la liaison aux récepteurs à haute affinité (figure 6A). Un rôle de réservoir à FGF (figure 6B) a aussi été proposé pour les HSPG. Dans ce modèle, les FGF pourraient être libérés de la matrice extracellulaire par des endoglycosidases, des protéases ou bien des phospholipases C spécifiques des glycosylphosphatidylinositols, et, ainsi, exercer un effet autocrine et/ou paracrine [34].

médecine/sciences avait rapporté le rôle des récepteurs aux FGF dans l'infection herpétique [36]. Il semblerait maintenant que les FGFR n'auraient pas de rôle direct dans l'infection par le virus herpès, mais ce seraient les HSPG, et plus spécifiquement les récepteurs à basse affinité du FGF2, qui serviraient de porte d'entrée à ce virus [37].

La conception que l'on se fait du rôle des protéoglycanes dans la réception des signaux tend d'ailleurs à se généraliser : des glycoprotéines ont été également impliquées dans la liaison des neurotrophines, des TGF β (*transforming growth factor β*) et du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) à leurs récepteurs respectifs.

Un cas unique de double redondance

Les données sur les liaisons des FGF à leurs récepteurs sont encore parcelaires, puisque toutes les combinaisons n'ont pas encore été étudiées à ce jour. Les résultats disponibles indiquent cependant une faible spécificité des FGFR vis-à-vis des différents FGF [6-13, 38] (Tableau II). Les familles des FGF et de leurs récepteurs représentent un cas de double redondance unique par sa complexité

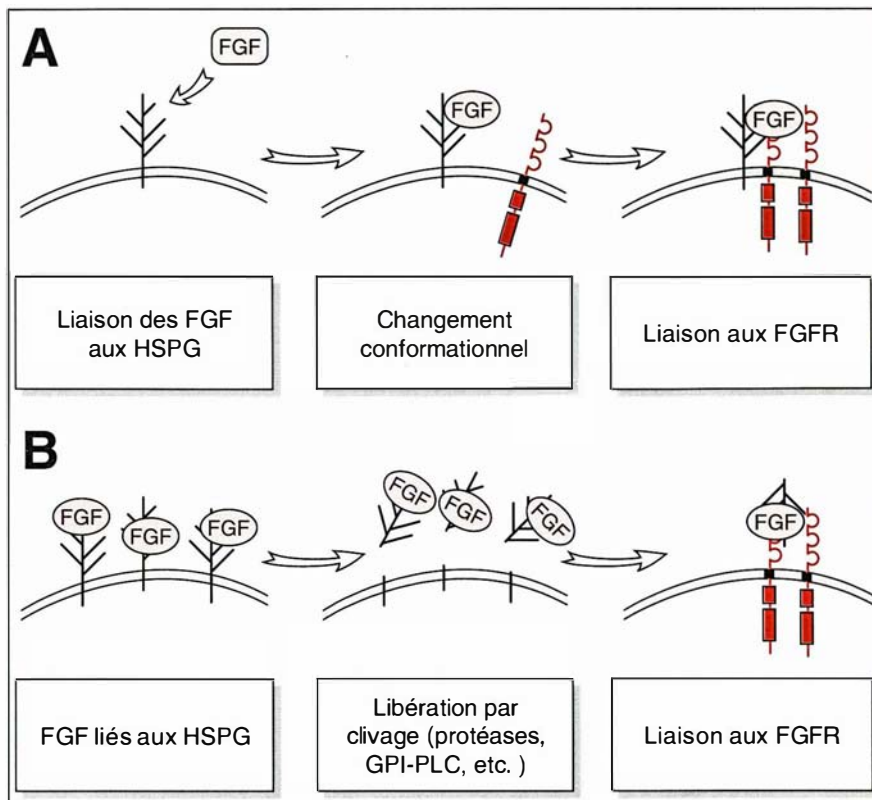


Figure 6. **Deux hypothèses quant aux rôles des protéoglycanes.** **A.** Lors de la liaison des FGF, les protéoglycanes induiraient un changement conformationnel nécessaire pour la liaison des FGF aux récepteurs à tyrosine kinase (FGFR). **B.** Les protéoglycanes pourraient servir de réservoir à FGF. Après clivage par des endoglycosidases, des protéases ou des phospholipases C spécifiques des glycosylphosphatidylinositols, les FGF seraient disponibles pour la liaison aux FGFR. HSPG : protéoglycanes riches en sulfate d'héparan ; GPI-PLC : phospholipase C spécifique des glycosyl-phosphatidylinositols.

Tableau II

LIAISON DES FGF À LEURS RÉCEPTEURS*

	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4
FGF1	Oui	Oui		Oui
FGF2	Oui	Oui	Oui	Non
FGF3				
FGF4	Oui	Oui		Oui
FGF5				Non
FGF6				Oui
FGF7		Oui		Non

* Compilation réalisée à partir des références citées dans le texte.

RÉFÉRENCES

34. Bashkin P, Neufeld G, Gitay-Goren H, Vlodavsky I. Release of cell surface-associated basic fibroblast growth factor by glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase C. *J Cell Physiol* 1992 ; 151 : 126-37.
35. Yayon A, Klagsbrun M, Esko JE, Leder P, Ornitz DM. Cell surface heparin-like molecules are required for binding of basic fibroblast growth factor to its high affinity receptor. *Cell* 1991 ; 64 : 841-8.
36. Courtois Y. Les récepteurs des FGF (*fibroblast growth factor*) et des virus herpétiques. *médecine/sciences* 1988 ; 7 : 674-9.
37. Mirza DP, Navarro D, Paz P, Lee PL, Pereira L, Williams LT. The fibroblast growth factor receptor is not required for *Herpes simplex virus* type 1 infection. *J Virol* 1992.; 66 : 448-57.
38. Vainikka S, Partanen J, Bellosta P, et al. Fibroblast growth factor receptor-4 shows novel features in genomic structure, ligand binding and signal transduction. *EMBO J* 1993 (sous presse).
39. Lamballe F, Klein R, Barbacid M. *trkC*, a new member of the *trk* family of tyrosine protein kinases, is a receptor for neurotrophin-3. *Cell* 1991 ; 66 : 967-79.
40. Heldin CH, Westermark B. Platelet-derived growth factor : three isoforms and two receptor types. *Trends Genet* 1989 ; 5 : 108-11.
41. Mansour SL, Thomas KR, Capocchi MR. Disruption of the proto-oncogene *int2* in mouse embryo-derived stem cells : a general strategy for targeting mutations to non-selectable genes. *Nature* 1988 ; 336 : 348-52.

TIRÉS A PART

F. Coulier.

(si l'on excepte les cas, plus simples, de la neurotrophine 3 [39] et des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF) [40]), puisqu'un même facteur peut se lier à plusieurs récepteurs, et qu'un récepteur peut être activé par plusieurs FGF. Quel est l'avantage, pour un organisme complexe, d'une telle profusion ? Si cette question reste essentiellement non résolue, plusieurs éléments de réponse, d'ailleurs absolument non exclusifs, peuvent être envisagés. Le défaut d'un couple facteur/récepteur pourrait être compensé par une autre paire, et ainsi prévenir des désordres trop importants. Des expériences de mutagenèse ciblée ont été réalisées sur des membres de la famille FGF [41], mais elles n'ont pas permis à ce jour de confirmer ni d'infirmer cette hypothèse.

En contrepartie, il est permis d'imaginer que cette redondance est beaucoup plus limitée *in vivo* qu'il n'y paraît *in vitro*. Une plus grande spécificité fonctionnelle est très probablement apportée par des moments et des lieux d'expression distincts entre les FGF et leurs récepteurs, surtout si l'on considère que les FGF, piégés dans la matrice extracellulaire, sont vraisemblablement peu mobiles. Les résultats sur l'expression des FGF et de leurs récepteurs s'accumulent à grande vitesse, mais restent encore trop partiels pour pouvoir en tirer des conclusions plus définitives. Enfin, les complexes récepteurs à la surface des cellules cibles, constitués de protéoglycanes et de plusieurs FGFR, pourraient apporter, par une simple combinatoire, une spécificité qu'il n'est pas possible d'appréhender dans des systèmes *in vitro* forcément simplifiés ■

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier ici tous ceux qui ont voulu nous communiquer des tirés à part de leurs articles, parfois même avant publication. Nous voudrions également remercier les membres de l'unité 119 de l'INSERM, et plus particulièrement ceux de l'équipe de l'O.M. (équipe d'oncologie moléculaire) pour les nombreuses discussions, les critiques constructives et leur soutien.

Summary

The fibroblast growth factor receptors : a growing family

The fibroblast growth factors (FGF) are a family of seven polypeptides, the physiological importance of which has been early recognized. By contrast, their receptors have been identified only recently : they consist of protein tyrosine kinases, and of proteoglycans that serve as accessory molecules. Four genes code for receptor tyrosine kinases that, through alternative splicing mechanisms, generate multiple receptor moieties. A single proteoglycan has been formally identified as receptor for the FGFs, but several clues led to suggest that this syndecan is but one member of a whole family of proteins. The FGFs and their receptors constitute a unique example of double redundancy, as each FGF seems to associate to several receptor molecules, which in turn bind several FGFs. The advantages of such a profusion are not well understood, and several explanations are discussed.