

## Nature et propriétés de divers facteurs de croissance

Du facteur de croissance de l'épiderme (EGF) à celui que contient les plaquettes (PDGF), en passant par celui qui commande la croissance des tumeurs (TGF), c'est une véritable entité nouvelle qui se dégage, laissant espérer des applications thérapeutiques majeures.

**Denis Barritault**

Docteur ès sciences  
Professeur à l'université de Paris - Val-de-Marne

**Michel Moenner  
Camille Loret**

Étudiants de 3<sup>e</sup> cycle

### RÉFÉRENCES

1. Gospodarowicz D, Moran JS. Mitogenic effect of fibroblast growth factor on early passage cultures of human and murine fibroblasts. *J Cell Biol* 1975; 66 : 451-7.
2. Courty J, Courtois Y, Barritault D. Propriétés in vitro de quelques facteurs de croissance et effets in vivo. *Biochimie* 1984; 66 : 419-28.
3. James R, Bradshaw R. Polypeptide growth factors. *Ann Rev Biochem* 1984; 53 : 259-92.
4. Todaro G, De Larco JE, Marquardt H, Bryant ML, Sherwin SA, Sliski AH. Polypeptide growth factors produced by tumor cells and virus transformed cells: a possible growth advantage for the producer cell. *Book A and B*, New York : Cold Spring Harbor, 1979; 14 : 113-127.
5. Taylor J, Mitchell WM, Cohen S. Epidermal growth factor, physical and chemical properties. *J Biol Chem* 1972; 247 : 5928-34.

### ADRESSE

D. Barritault, M. Moenner, C. Loret : Université de Paris - Val-de-Marne. Laboratoire de Génie Génétique et de Biotechnologie des Cellules Eucaryotes. Avenue du Général-de-Gaulle, 94010 Créteil, France.

**L**e terme facteur de croissance recouvre un grand nombre de polypeptides (plus d'une trentaine) dont seulement quelques-uns sont bien caractérisés. D'autres sont en cours de caractérisation, et probablement la plupart restent à découvrir. Par certains aspects, ces facteurs de croissance ressemblent à des hormones polypeptidiques, sans avoir semble-t-il le même mode de stockage, de transport, ni une aussi grande spécificité et restriction de tissus cibles. L'essentiel de nos connaissances porte sur des travaux in vitro et dans l'ignorance où nous sommes de la signification physiologique ou physiopathologique de ces facteurs de croissance, nous ne pouvons que pressentir un rôle fondamental en ce qui concerne la multiplication, la différenciation et la survie cellulaire notamment au cours de l'embryogénèse, dans le contrôle de l'homéostasie tissulaire, dans la réparation de tissus lésés, et dans les maladies néoplasiques.

Devant la complexité du sujet, nous nous limiterons essentiellement ici à la description des propriétés de certains facteurs de croissance mitogènes ou facteurs hyperplasiques parmi les mieux connus, à l'exception de ceux des cellules des lignées lymphoïdes et hématopoïétiques et en écartant également les facteurs de survie ainsi que les facteurs neurotrophiques ou hypertrophiques.

C'est à partir d'études in vitro que la plupart des facteurs de croissance ont été mis en évidence. Comme nous ignorons presque tout de leur rôle in vivo, plusieurs auteurs ont défini le facteur de croissance mitogène comme une molécule protéique qui, ajoutée à un milieu de culture contenant tous les éléments nutritifs, induit une prolifération des cellules mises en culture dans ce milieu, notamment pour certaines cellules à densité clonale ou à confluence [1, 2]. Plus récemment, en se basant sur les travaux mettant en évidence le rôle clé du récepteur cellulaire dans la transmission du signal, James et Bradshaw [3] proposent qu'un facteur de croissance polypeptidique soit défini par les propriétés suivantes : initier la réponse à l'extérieur de la cellule cible, exclusivement par la formation de complexes au niveau du récepteur spécifique; que la réponse cellulaire spécifique qui peut être hypertrophique ou hyperplasique résulte de la formation du complexe facteur de croissance avec son récepteur; les complexes facteur de croissance-récepteur sont éliminés de la surface cellulaire par endocytose du récepteur; être produit, transporté et interagir avec des cellules cibles d'une manière physiologique. Ce dernier point est une anticipation de nos connaissances car il évoque la physiologie de ces facteurs qui, comme nous le verrons,

est particulièrement mal connue. Cette définition présente l'avantage de mieux refléter nos connaissances sur le mécanisme d'action de certains facteurs de croissance les mieux connus et d'inclure les facteurs hypertrophiques (notamment le facteur de croissance des nerfs ou NGF). Par analogie avec les hormones, trois modes possibles de transport du facteur de croissance vers la cellule cible ont été proposés et sont illustrés dans la figure 1. Les modes endocrine, et auto-

crine sont décrits plus loin. Un grand nombre de ces polypeptides sont issus de tissus aussi variés que le plasma, les glandes sous-maxillaires de souris mâles, le cerveau, l'hypophyse, le cartilage, etc, ont été plus ou moins caractérisés. Il est cependant possible de proposer un regroupement de certains de ces facteurs afin d'ébaucher un classement basé sur des propriétés structurales ou biologiques voisines, sur leur site d'action, ou sur le tissu d'origine (tableau I, voir page suivante).

### ■ Famille EGF ■

Il s'agit de facteurs agissant directement ou indirectement avec le récepteur à l'EGF.

**EGF : Epidermal Growth Factor**, ou facteur de croissance de l'épiderme. En 1960, S. Cohen remarque qu'un extrait de glande salivaire de souris mâle injecté quotidiennement à des souriceaux nouveau-nés induit une ouverture précoce des paupières, cette ouverture est provoquée par un épaississement de l'épiderme dû à une prolifération des cellules épidermiques. En utilisant ce test, S. Cohen a pu isoler un polypeptide responsable de cette activité qu'il appelle le facteur de croissance de l'épiderme : *Epidermal Growth Factor* ou EGF [5]. L'urogastrone, une hormone inhibitrice de la sécrétion d'HCl gastrique, purifiée à partir des urines humaines serait l'équivalent humain de l'EGF murin (70 % d'homologie) [6]. L'examen du gène précurseur après clonage [7] indique l'existence d'une protéine de 130 000 d comportant plusieurs résidus de demi-cystéine pouvant être alignés avec ceux de l'EGF et

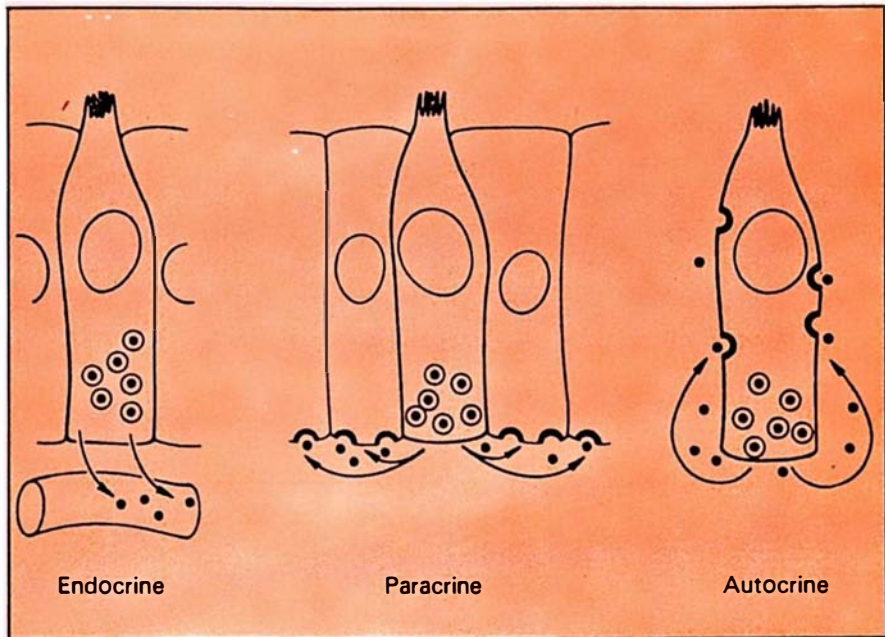


Figure 1. Représentation des modes de sécrétion endocrine, paracrine et autocrine.

1. Mode endocrine : transport à distance via un transporteur. Ce système est couramment utilisé pour les hormones mais également pour l'insuline et les IGF I et II.

2. Mode paracrine ou par diffusion : ce mode implique une action à courte distance et serait courant pour les facteurs de croissance.

3. Mode autocrine : la cellule est stimulée par le facteur de croissance qu'elle produit elle-même. Ce facteur peut agir soit via des récepteurs extérieurs (cf schéma) soit sans être sécrété via des récepteurs intracellulaires (modèle non représenté). Le mode autocrine est hautement probable pour les facteurs de croissance tumoraux [4].

(Fig. extraite de Sporn MB, Todaro GJ *N Engl J Med* 1980; 303 : 878-80.)

suggère qu'il existe peut-être dans les produits de clivage de ce précurseur d'autres facteurs de croissance voisins de l'EGF et non encore découverts [8].

**TGF : Tumor Growth Factor**, ou facteur de croissance des tumeurs. Cette appellation englobe un grand nombre de facteurs de croissance différents, sécrétés par des cellules tumorales ou transformées in vitro et définis opérationnellement comme des polypeptides de petit poids moléculaire, stables en milieu acide, capables de stimuler d'une manière réversible la croissance en colonies sur agar mou de cellules non transformées [4]. Certains de ces facteurs purifiés ont montré un grand nombre d'analogies fonctionnelles avec l'EGF, et peuvent être classés en plusieurs familles : un groupe appelé alpha-TGF ou TGF type I, capable de rentrer en compétition avec l'EGF, au niveau du

récepteur membranaire et dont certains éléments présentent une homologie avec l'EGF murin ou humain (19 acides aminés conservés dont 6 résidus cystéine).

Ceci explique probablement la compétition entre EGF et alpha-TGF au niveau du même récepteur (bien que l'on n'observe pas de réaction immunologique croisée) [9]. Un deuxième groupe est constitué par les beta-TGF ou TGF type II incapables de se fixer sur le récepteur à l'EGF mais capables de promouvoir la croissance en agar mou de cellules normales en potentialisant l'effet de très faibles doses d'EGF [10]. Un troisième groupe, gamma-TGF ou TGF type III a également été décrit.

### ■ Famille PDGF ■

**PDGF : Platelet Derived Growth Factor** ou facteur de croissance dérivé des plaquettes. Purifié en

Tableau I					
CARACTÉRISTIQUES DE QUELQUES FACTEURS DE CROISSANCE					
Famille	source d'extraction	caractéristiques physico-chimiques	structure primaire et secondaire	structure du gène	biosynthèse
<b>famille EGF</b> EGF	glande sous-maxillaire (M) urine (H)	PM = 6 045 d PH, = 4,5	1 seule chaîne polypeptidique connue.	connue gène cloné	forme précurseur PM = 130 000 d
TGF alpha	sarcome (M, H) mélanome (H) carcinome (M)	PM = 5 000 à 30 000 d PH, = 7 nombreuses formes	1 seule chaîne polypeptidique. séquence connue pour certains	1 chaîne clonée	forme précurseur PM = 18 000 d pour sarcome (M)
TGF plaquettaire ou facteur de croissance acide dérivé des plaquettes (type $\alpha$ TGF)	Homme	?	?	?	
TGF beta	placenta (H) plaquettes (H) reins (H, B)	PM = 25 000 d PH, = 9,7	2 chaînes polypeptidiques (12 500 d chaque) reliées par ponts dissulfure (15 Aa N-terminaux connus)	? partiellement connue	
<b>famille PDGF</b> PDGF	plaquettes sanguines (H, P)	PM = 27 à 31 kd PH, = 9,8	2 chaînes polypeptidiques (A = 17 000 d et B = 14 000 d) reliées par ponts dissulfure	1 gène connu analogie avec oncogène sis	
ODGF, GDGF, FDGF, RDDGF, p28 sis (1)	milieu conditionné par la culture de cellules	PM = 31 000 d PH, = 9,8	2 chaînes (lien immunologique et récepteur au PDGF)	?	?
<b>famille Insuline</b> insuline	cellules Beta des îlots de Langerhaus (H, M)	PM = 5 500	2 chaînes polypeptidiques. Séquence connue		
IGF I	plasma (M)	PM = 7 500 PH, = 8,25	1 seule chaîne polypeptidique		
IGF II MSA (2)	plasma (H) foie (M)	PM = 7 500 PH, = 6,5	1 seule chaîne polypeptidique		
<b>famille dérivée des tissus nerveux</b> FGF basique	cerveau (B)	PM = 17 500 PH, = 9,6	1 chaîne polypeptidique 10 acides aminés N-terminaux	?	?
FGF acide ECGF acide ADGF acide AGF GMF EDGF	cerveau (B)  cerveau (B) rétine (B, H)	PM 22 000 et 17 500 PH, = 5	1 chaîne polypeptidique ?	?	?
<b>autres facteurs (3)</b>					

## RÉFÉRENCES

6. Gregory H. Isolation and structure of urogastrone and its relationship to epidermal growth factor. *Nature* 1975; 257 : 325-7.

7. Smith J, Cook E, Fortheningham I *et al.* Chemical synthesis and cloning of a gene for human urogastrone. *Nucleic Acids Res* 1982; 10 : 4467-82.

8. Scott J, Urdea M, Quiroga M *et al.* Structure of a mouse sub-maxillary messenger RNA encoding epidermal growth factor and seven related proteins. *Science* 1983; 221 : 236-40.

9. Marquardt H, Hunkapiller M, Hood L *et al.* Transforming growth factors produced by retrovirus transformed rodent fibroblasts and human melanoma cells : amino acid sequence homology with epidermal growth factor. *PNAS* 1983; 80 : 4684-8.

10. Roberts AB, Anzano MA, Lamb LC, Smith JM, Sporn MB. Isolation from murine sarcoma cells of a new class of transforming growth factors potentiated by epidermal growth factor. *Nature* 1981; 295 : 417-9.

*Abréviations des sources d'extraction : H = humaine; M = murine; B = bovine; P = porcine.*

(1) *Facteurs purifiés à partir de milieux conditionnés par la culture de cellules dérivées d'osteosarcome (ODGF), de gliomes (GDGF), de fibroblastes infectés par SV40 (FDGF), de rhabdomyosarcomes (RDDGF). La protéine p28 Sis produite par des cellules transformées par le virus de sarcome de singe SSV est pratiquement identique à la chaîne B du PDGF.*

(2) *MSA (Multiplication Stimulating Activity) : forme murine d'IGF II, isolée de milieu conditionné par des cellules de foie de rat en culture.*

(3) *Une énumération non exhaustive : Facteur de croissance dérivé du cartilage, des chondrocytes, des os, des chondrosarcomes, de cellules en culture (endothéliales, hépatocytes...) ou capables de stimuler la prolifération de kératinocytes (réf. [1]-[3]).*

*Note : nous avons délibérément écarté de notre liste les facteurs stimulant ou dérivant des cellules circulantes et les facteurs hypertrophiques.*

1979 par Antoniades à partir de plaquettes humaines [11]. Récemment la structure primaire d'une des deux chaînes composant le facteur a été élaborée et est très voisine du produit d'un gène oncogène d'un rétrovirus de singe (gène sis du *Simian Sarcoma Virus*) [12]. Sont regroupés également dans cette famille les facteurs de croissance dérivés de certaines tumeurs ou de cellules transformées présentant des analogies structurales avec le PDGF.

### Famille insuline

L'insuline présente les caractéristiques d'une hormone classique mais par certains aspects agit également comme un facteur de croissance. De nombreuses revues ont pu décrire les propriétés de cette molécule ainsi que plus récemment celles des *Insulin-like Growth Factor I* ou IGFI et de son équivalent murin « activité stimulant la multiplication » ou encore la *Multiplication Stimulating Activity* (MSA) [1, 3].

### Facteurs dérivés des tissus nerveux

FGF basique : C'est à partir d'un extrait d'hypophyse puis de cerveau de bœuf que Gospodarowicz a pu mettre en évidence l'existence de facteurs de croissance appelés facteurs de croissance de fibroblastes (ou FGF). Après de nombreuses controverses, il semble clairement établi maintenant qu'il n'existe qu'une seule forme de FGF, identique dans l'hypophyse et le cerveau [13]. La séquence de quelque 15 amino-acides N-terminaux a pu être établie et la séquence complète est en cours d'élaboration.

Le FGF acide extrait du cerveau de bœuf, et l'ECGF (*Endothelial Cell Growth Factor*) extrait de l'hypothalamus, ne sont probablement qu'une même molécule d'un PM 22 000 d mais ayant une forme à 17 000 d encore active et de p*H*<sub>i</sub> 5. La séquence de ces facteurs est en cours d'étude [14, 15].

D'autres facteurs de croissance dérivés du cerveau (*Astrocyte Growth Factor* ou AGF, et *Glial Maturation Factor* ou GMF) ont été isolés

davantage pour leur capacité à induire la différenciation de cellules cibles que pour leur activité mitogène. Mais il semble que dans les étapes les plus avancées de leur purification, on ne soit pas encore parvenu à bien dissocier ces deux activités [16]. Un autre facteur de croissance, le *Brain Derived Growth Factor* ou BDGF, extrait du cerveau et purifié par le protocole mis au point pour la purification de l'*Eye Derived Growth Factor* contiendrait au minimum les activités FGF acide et basique [17] extraits de la rétine de bœuf et d'autres tissus oculaires. Ces activités facteur de croissance ont été mises en évidence par notre groupe ainsi que par d'autres équipes [17]. Nous avons pu montrer que la rétine contient trois types d'activités facteur de croissance dont deux seraient identiques aux formes acides et basiques du FGF de cerveau, la dernière étant spécifique de la rétine (résultats non publiés)

L'essentiel de nos connaissances sur le mécanisme d'action des facteurs de croissance résulte des travaux entrepris avec l'EGF, le PDGF et ceux de la famille de l'insuline. Dans tous les cas, l'existence de récepteurs spécifiques a pu être montrée et il semble que la transmission du signal devant aboutir à la mitose passe via le récepteur spécifique. Le tableau II résume quelques propriétés des récepteurs déjà identifiés.

L'affinité du facteur de croissance pour son récepteur cellulaire varie selon les auteurs et les cellules avec un KD de 10<sup>-9</sup> à 10<sup>-11</sup>. Ces récepteurs sont des glycoprotéines membranaires. La structure de la seule chaîne polypeptidique constituant le récepteur à l'EGF a pu être partiellement élucidée et fait apparaître une partie interne à la cellule de PM environ 60 000 d ayant un très fort degré d'homologie avec la protéine de l'oncogène *v erbB*, un petit fragment transmembranaire et un large domaine externe, de PM environ 100 000 d (dont 30 000 dus à des carbohydrates) [18]. Suite à cette interaction, une cascade d'événements cellulaires, qui ne peuvent être énumérés ici [1, 2, 3], et faisant partie de la réponse mitogène est déclenchée. Cependant, certains effets (décrits ci-dessous) semblent être plus spécifiquement liés au mécanisme d'action des facteurs de croissance.

### Phosphorylation du récepteur

La liaison du facteur de croissance à son récepteur active dans les quelques premières minutes une tyrosine kinase membranaire. La phosphorylation de résidus tyrosine a été observée sur les récepteurs à l'EGF, au PDGF, à l'Insuline et existe probablement pour IGF I [19]. Dans le cas de l'EGF et

Tableau II  
CARACTÉRISTIQUES  
DES RÉCEPTEURS AUX FACTEURS DE CROISSANCE  
(d'après réf [3], [18] et [19])

facteur de croissance	composition	PM apparent	activité	structure primaire
EGF	1 chaîne polypeptidique	170 000 d (dont 130 000 d en Aa) + carbohydrates	tyrosine kinase (autophosphorylation)	partiellement connue gène cloné contient l'oncogène <i>erbB</i>
TGF <sub>β</sub> ou type I	le récepteur à l'EGF 1 chaîne polypeptidique			
PDGF	1 chaîne polypeptidique	185 000	tyrosine kinase	en cours de séquençage
insuline	2 chaînes α 2 chaînes β	135 k 90 k	tyrosine kinase	?
IGF I	2 chaînes α 2 chaînes β	135 k 90 k	tyrosine kinase	?
IGF II	1 seule chaîne	260 k	?	?

## RÉFÉRENCES

11. Antoniadès HN, Scher CD, Stiles CD. Purification of the human platelet derived growth factor. *PNAS* 1979; 76 : 1809-13.
12. Waterfield MD, Scrace GT, Whittle N *et al.* Platelet derived growth factor is structurally related to the putative transforming protein p28 of simian sarcoma virus. *Nature* 1983; 304 : 35-9.
13. Gospondarowicz D, Cheng J, Ge Ming L, Baird A, Böhlen P. Isolation of brain fibroblast growth factor by Heparin-Sepharose affinity chromatography. Identity with pituitary fibroblast growth factor. *PNAS* 1984 (sous presse).
14. Thomas KA, Rios Candilore M, Fitzpatrick S. Purification and characterization of acidic fibroblast growth factor from bovine brain. *PNAS* 1984; 81 : 357-61.
15. Maciag M, Gayle A, Hoover, Weinstein R. High and low molecular weight forms of endothelial cell growth factor. *J Biol Chem* 1982; 257 : 5333-6.
16. Pettman B, Weibel M, Daune G, Sensenbrenner M, Labourdette G. Stimulation of proliferation and maturation of rat astroblasts in serum free culture by an astroglial growth factor. *J Neuroscience Res* 1982; 8 : 463-76.
17. Barritault D, Plouet J, Courty J, Courtois Y. Purification, characterization and biological properties of the eye derived growth factor from retina : analogies with brain derived growth factor. *J Neuroscience Res* 1982; 8 : 477-90.
18. Carpenter G. Properties of the receptor for epidermal growth factor. *Cell* 1984; 37 : 357-8.
19. Heldin CH, Westermark B. Growth factors : mechanism of action and relation to oncogene. *Cell* 1984; 37 : 9-20.
20. Schlessinger J, Schreiber A, Lax I *et al.* Membranes in growth and development. In : Molecular steps in the action and regulation of epidermal growth factor. *A cellular mitogen*. Alan R. Liss, Inc, 359-372.
21. Mroczkowski B, Mosig G, Cohen S. ATP-stimulated interaction between epidermal growth factor receptor and supercoiled DNA. *Nature* 1984; 309 : 270-3.
22. Pettman B, Sensenbrenner M, Labourdette G. Isolation of a glial maturation factor from beef brain. *FEBS Letters* 1980; 118 : 195-9.
23. Greenberg ME, Ziff E. Stimulation of 3T3 cells induces transcription of the *c-Fos* proto-oncogene. *Nature* 1983; 311 : 433-7.
24. Seifert RA, Schwartz S, Bowen Pope D. Developmentally regulated production of platelet-derived growth factor like molecule. *Nature* 1984; 311 : 669-71.

probablement du PDGF, c'est le récepteur lui-même qui possède cette fonction tout en étant substrat de cette activité (autophosphorylation). L'activation de la phosphorylation sur des résidus par les facteurs de croissance n'est pas sans analogies avec celle induite par un certain nombre de protéines transformantes des virus oncogènes et l'on a même pu montrer que le récepteur-kinase à l'EGF était capable in vitro de phosphoryler les anticorps anti-protéine pp60SRC induite par la transformation par le virus de Rous [18].

## Regroupement et internalisation

Des microregroupements des complexes récepteur-facteur de croissance ont lieu à la surface membranaire et sont internalisés par endocytose. Les vésicules endocytoliques sont ensuite fusionnées avec des lysosomes primaires puis dégradées. Il ne semble pas que cette dégradation, qui a pour effet immédiat d'insensibiliser la cellule au facteur (*down-regulation*), soit nécessaire à l'activité biologique [20]. Dans le cas de l'EGF il a même été montré que l'événement important pour le déclenchement de la mitose était le regroupement des récepteurs. En effet, une IgM antirécepteur bloquant le site de fixation de l'EGF est capable en absence d'EGF de mimer tous les effets de l'EGF. Un fragment Fab de cet anticorps n'a pu mimer l'étape de phosphorylation et l'ensemble de la réponse jusqu'au déclenchement de la mitose a pu être restauré en regroupant les complexes Fab + récepteurs grâce à l'addition d'anti anticorps [20]. Ces résultats ainsi que d'autres plus récents obtenus grâce à des anticorps antirécepteurs à l'insuline montrent que le facteur de croissance lui-même n'est pas nécessaire pour l'activité biologique et que l'étape de phosphorylation du récepteur n'est pas suffisante pour obtenir la mitose. On ne peut cependant pas conclure sur la nécessité de l'internalisation du récepteur pour déclencher le signal de la mitose. A noter toutefois une fonction particulière du récepteur à l'EGF purifié

[18, 19], capable de convertir les structures superhélicoïdales d'ADN en forme relaxe [21]. Ces derniers résultats restent à confirmer.

## Déclenchement du cycle cellulaire

Le mécanisme par lequel le signal mitogénique du facteur de croissance est transmis à partir du récepteur dans la cellule elle-même est pratiquement inconnu. On est cependant capable de déceler dans les quelques premières minutes l'existence de séquences de gènes dont la transcription est induite par l'addition du facteur de croissance. Des travaux sur l'effet de l'addition de PDGF sur des fibroblastes montrent des augmentations de certains messagers de 10 à 30 fois [22]. Ainsi, dès les cinq premières minutes, une augmentation de la transcription du proto oncogène *c-Fos* et de l'actine peut être détectée dans le noyau. Cette transcription atteint un maximum (15 fois plus de ces mRNA que dans les cellules non stimulées). Un autre mRNA d'oncogène nucléaire, *c-myc*, apparaît également après 1 heure [23]. La caractérisation de l'ensemble des mRNA et de leur produit de traduction inductible (ou réprimé) après l'addition de facteur de croissance est en cours. Ainsi une meilleure compréhension du mécanisme d'action des facteurs de croissance, de leur rôle et de leur lien avec certains proto-oncogènes devrait permettre d'éclaircir le mystère du messenger intracellulaire.

## Facteurs de croissance in vivo

Malgré un très grand nombre d'expérimentations entreprises sur des modèles expérimentaux, nous ne connaissons pas de rôle physiologique ou physiopathologique clairement attribuable à ces différents facteurs de croissance, à l'exception de la fonction d'inhibition de la sécrétion d'HCl gastrique pour l'EGF humain. Il ne s'agit probablement pas de sa fonction essentielle, l'EGF étant trouvé dans un très grand nombre de tissus et d'or-

ganes, associé à une protéine porteuse. Rappelons que des quantités importantes d'EGF ont été détectées dans le liquide amniotique et dans le lait maternel; que le TGF beta a été retrouvé dans de nombreux tissus normaux, notamment, dans le placenta; que le TGF alpha, de petit poids moléculaire, a été repéré dans les urines de sujets sains, et de haut poids moléculaire, dans les urines de malades atteints de différents cancers disséminés ainsi que dans les urines de femmes enceintes; l'ensemble peut donc laisser soupçonner un rôle important de ces facteurs dans le contrôle de l'homéostasie tissulaire durant l'embryogenèse ainsi que dans la croissance cellulaire normale et néoplasique. Ces différents facteurs agissent probablement en coordination avec d'autres hormones et facteurs de croissance comme l'insuline. Le modèle autocrine d'un contrôle de la croissance cellulaire (fig. 1) vient de recevoir un support important grâce à une étude montrant que des cellules musculaires lisses d'aorte de rat âgés de 13 à 18 jours sécrétaient en culture un analogue du PDGF, capable de se fixer sur les récepteurs au PDGF, alors qu'à l'âge adulte (3 mois) cette sécrétion n'existait plus. Ainsi la production du PDGF par ces cellules musculaires lisses semble être régulée au cours du développement et serait un des éléments impliqués dans leur rapide prolifération selon un mode autocrine ainsi que dans la synthèse des constituants des tissus adjacents observée in vivo pendant la croissance de l'aorte [24]. L'existence de récepteurs de haute affinité pour le PDGF n'a été trouvée que sur des fibroblastes, des cellules gliales et des cellules musculaires lisses. Ces cellules présentent ainsi un avantage sélectif pour être stimulées par le PDGF. Par ailleurs, ce sont dans les formes néoplasiques de ces mêmes cellules que l'on a pu détecter une sécrétion importante de PDGF ou d'analogues (tableau I). D'autres facteurs de croissance qui ont été décrits comme étant sécrétés par des cellules dérivées d'embryons ou de nouveau-nés pourraient moduler in vivo la croissance cellulaire (on peut citer un rôle probable et important de

IGF II in utero et de IGF I pour le développement du squelette [3]).

### Conclusion

Le développement des techniques de la biologie cellulaire, allié aux progrès de la biochimie des protéines et de l'ingénierie génétique, devrait permettre dans un avenir proche de connaître la structure et d'étudier le mécanisme d'action de cette nouvelle famille d'hormones que sont les facteurs de croissance. On pourra alors tenter de confirmer leur rôle dans le contrôle du développement. Savoir par exemple si un tissu se développe in vivo en sécrétant son propre facteur de croissance; si son action est sous le contrôle de récepteurs spécifiques à ce facteur; si les facteurs de croissance ne sont qu'un des modes d'action des oncogènes cellulaires; savoir enfin si le modèle autocrine ne représente que l'étape embryonnaire de la prolifération cellulaire. Dans ce cas, on assisterait au stade adulte à une action à distance de ces facteurs, selon un mode paracrine direct ou modifié par l'apparition du récepteur spécifique, promouvant la prolifération sur demande dans des processus de cicatrisation ou de régénération tissulaire. Un développement de ce modèle peut s'illustrer dans des pathologies à hyperprolifération cellulaire comme les kélôïdes, le psoriasis, l'athérosclérose et bien sûr la prolifération néoplasique. Enfin, un mode parallèle et complémentaire à la régulation de la prolifération cellulaire pourrait être offert par l'existence d'inhibiteurs de facteurs de croissance. Ce domaine de recherche est à peine effleuré, cependant des expériences récentes ont permis de montrer qu'une même molécule comme le TGF beta pouvait être facteur de croissance pour certaines cellules cibles mais inhibiteur pour d'autres. TGF beta serait identique au facteur inhibiteur de la prolifération sécrété par des fibroblastes à confluence (Sporn M, De Larco J. Communication personnelle). Les perspectives offertes par ces expériences sont immenses et nous laissent espérer une nouvelle approche thérapeutique en cancérologie ■

### Summary

Biochemical and biological properties of several growth factors such as Epidermal Growth and Tumor Growth Factors, Platelet Derived Growth Factor and analogues, Insulin and Insulin-like growth factors, growth factors derived from nervous tissues (Fibroblast Growth Factor, Endothelial Cell Growth Factor, Brain Derived Growth Factor) are reviewed. The mechanism of action of EGF and PDGF is analysed from the in vitro data and we also present some of the effects of growth factors in vivo. The potential interest of these molecules in pharmacology, their use as wound healing agents is discussed as well as a putative role of growth factors in tissues homeostasis and implication in neoplastic pathology.

### TIRÉS A PART

D. Barritault : Université de Paris - Val-de-Marne. Laboratoire de Génie Génétique et de Biotechnologie des Cellules Eucaryotes. Avenue du Général-de-Gaulle, 94010 Créteil France.