

Le facteur de croissance des hépatocytes HGF-SF et son récepteur c-Met : fonctions biologiques et activation oncogénique

**René Wicker
Horacio Guillermo
Suárez**

HGF-SF (*hepatic growth factor-scatter factor*) est un puissant mitogène pour les cellules hépatiques, mais aussi rénales; en outre, il accroît la mobilité et la dispersion des cellules épithéliales et endothéliales. Nombreuses sont les cellules présentant à leur surface le récepteur c-Met, spécifique du HGF-SF. C-Met possède un domaine cytoplasmique doué d'une activité tyrosine kinase; ce récepteur s'autophosphoryle avant d'activer sa fonction enzymatique vis-à-vis de substrats exogènes, transmettant le signal aux protéines cibles par plusieurs voies dont celle de Ras. Les propriétés tyrosine kinase de c-Met peuvent être activées de façon constitutive à la suite d'un réarrangement chromosomique et la protéine de fusion codée par le gène hybride a un pouvoir transformant. Le gène *c-MET* est souvent surexprimé dans les tumeurs malignes, et joue peut-être un rôle dans la dissémination métastatique. L'interruption de la transmission du signal passant par c-Met pourrait donc avoir un grand intérêt thérapeutique dans les cancers.

ADRESSE

R. Wicker: chargé de recherche au Cnrs.
H.G. Suárez: directeur de recherche au Cnrs.
Institut de recherches sur le cancer, IFC 1
Cnrs, laboratoire de génétique moléculaire,
Cnrs UPR 42, 7, rue Guy-Moquet, BP n° 8,
94801 Villejuif Cedex, France.

TIRÉS À PART

R. Wicker.

Les protéines tyrosine kinases (PTK) phosphorylent spécifiquement des résidus tyrosine portés par d'autres protéines ou par elles-mêmes. Les réactions de phosphorylation qu'elles catalysent jouent un rôle essentiel dans la régulation moléculaire de l'activité cellulaire. Le nombre de gènes codant pour des PTK, identifiés et caractérisés à ce jour, dépasse la cinquantaine [1, 2]. Les activités des différentes PTK sont en effet soumises à une régulation très stricte et la perte de cette capacité d'être réglées leur donne fréquemment le pouvoir d'induire la transformation

maligne des cellules. De fait, la moitié environ des proto-oncogènes répertoriés actuellement codent pour une protéine tyrosine kinase [1, 2].

Une sous-famille importante de PTK est formée par des glycoprotéines de surface qui servent de récepteurs à des facteurs de croissance de nature protéique ou peptidique [1, 3, 4]. Les séquences protéiques de ces récepteurs sont formées de trois domaines majeurs: un domaine extracellulaire portant le site de fixation du ligand, un domaine transmembranaire unique ancrant le récepteur à la surface cellulaire et enfin un domaine intracellulaire doté de l'activi-

RÉFÉRENCES

- Danielian S, Fagard R. *Protéines tyrosine kinase et signalisation cellulaire*. Paris : Editions Inserm, 1993.
- Suárez HG. Activated oncogenes in human tumors. *Anticancer Res* 1989; 9: 1331-44.
- Yarden Y, Ullrich A. Growth factor receptor tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem* 1988; 57: 443-78.
- Heldin CH. Dimerization of cell surface receptors in signal transduction. *Cell* 1995; 80: 213-23.
- Lamballe F. Les récepteurs tyrosine kinases Trk: récepteurs de forte affinité des neurotrophines. *médecine/sciences* 1995; 11: 1071-80.
- Comoglio P. Structure, biosynthesis and biochemical properties of the HGF receptor in normal and malignant cells. In: Goldberg I, Rosen EM, eds. *Hepatocyte growth factor-scatter factor (HGF-SF) and the c-Met receptor*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag, 1993: 131-65.
- Cooper CS, Park M, Blair DG, Tainsky MA, Huebner K, Croce CM, Vande Woude G. Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature* 1984; 311: 29-33.
- Park M, Dean M, Cooper CS, Schmidt M, O'Brien SJ, Blair DG, Vande Woude G. Mechanism of *MET* oncogene activation. *Cell* 1986; 45: 895-904.
- Park M, Dean M, Kaul K, Braun MJ, Gonda MA, Vande Woude G. Sequence of the *MET* proto-oncogene cDNA has features characteristic of the tyrosine kinase family of growth-factor receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6379-83.
- Rubin JS, Bottaro DP, Aaronson SA. Hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor, the *c-MET* proto-oncogene product. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1155: 357-71.
- Prat M, Crepaldi T, Gandino L, Giordano S, Longati P, Comoglio P. C-terminal truncated forms of Met, the hepatocyte growth factor receptor. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 5954-62.
- Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, Chan AML, Kmieciak TE, Vande Woude G, Aaronson SA. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the *c-MET* proto-oncogene. *Science* 1991; 251: 802-4.

té TK. Le domaine intracellulaire, peut activer des voies moléculaires qui servent à transmettre au reste de la cellule le message émis par la fixation du ligand. Ces voies sont réglées par la phosphorylation de certaines protéines, induite par l'activité TK de la région catalytique du récepteur. Parmi les récepteurs de facteurs de croissance présentant une activité PTK, on peut citer: les récepteurs de l'insuline, de l'IGF-1 (*insulin-like growth factor*), de l'EGF (*epidermal growth factor*), des PDGF-A et B (*platelet-derived growth factor*), du M-CSF (*colony-stimulating factor*), et des membres de la famille FGF (*fibroblast growth factor*) et ceux de la famille des récepteurs tyrosine kinases TRK (TRK, TRK B, TRK C, TRK D, TRK E) [5]. Cette liste n'est pas limitative: récemment le produit du proto-oncogène *c-MET* est venu s'y ajouter, en tant que

récepteur à forte affinité du HGF-SF (*hepatocyte growth factor-scatter factor*) [6].

Nous tentons ici de faire le point des connaissances actuelles portant sur le complexe HGF-SF/Met, les voies de transduction des signaux qu'il émet, ainsi que le rôle que jouent ceux-ci dans la croissance normale et pathologique des cellules, dans leur différenciation et dans certains processus de réparation tissulaire.

Isolement et identification du gène *c-MET*

Le gène *c-MET* a été découvert par Cooper *et al.* sous la forme d'un oncogène activé présent dans la lignée MNNG-HOS, une lignée cultivée *in vitro* de cellules dérivées d'un ostéosarcome humain et transformées par

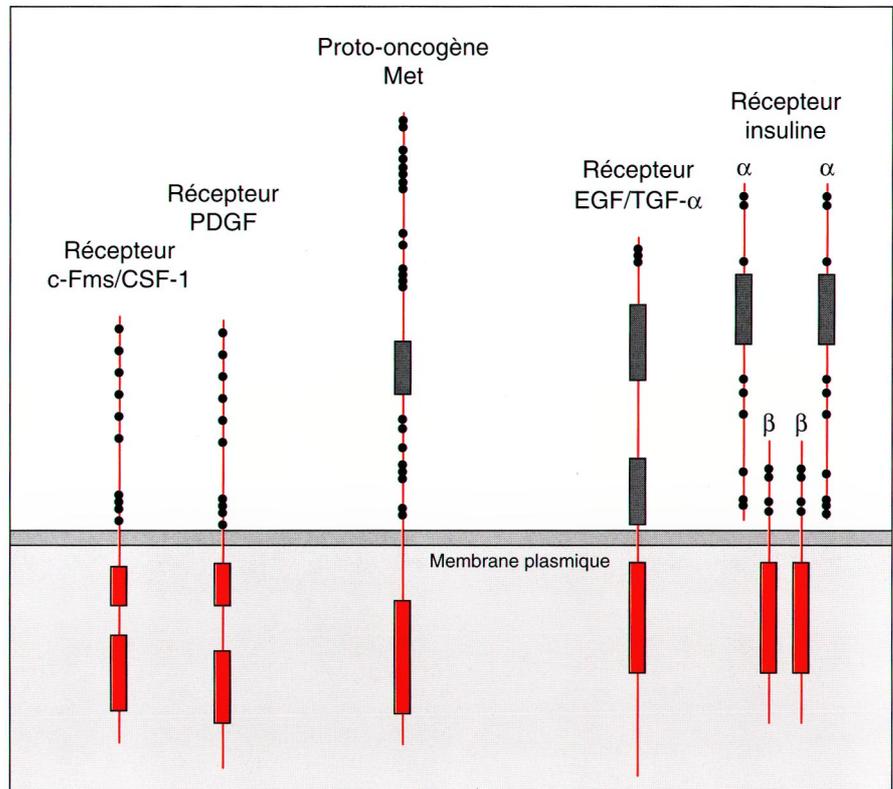


Figure 1. **Organisation structurale simplifiée du produit du proto-oncogène *c-MET* comparée à celle d'autres récepteurs TK de la surface cellulaire.** Les domaines particulièrement riches en cystéine sont identifiés par des rectangles gris. D'autres cystéines sont signalées par des cercles noirs. Des rectangles rouges localisent les domaines tyrosine kinases. CSF-1: colony-stimulating factor type 1; PDGF: platelet-derived growth factor; TGF- α : transforming growth factor type α .

RÉFÉRENCES

13. Naldini L, Vigna E, Narsimhan RP, Gaudino G, Zarnegar R, Michalopoulos G, Comoglio P. Hepatocyte growth factor (HGF) stimulates the tyrosine kinase activity of the receptor encoded by the proto-oncogene *c-MET*. *Oncogene* 1991; 6: 501-4.
 14. Bhargava M, Joseph A, Knesel J, Halaban R, Li Y, Pang S, Goldberg I, Setter E, Donovan MA, Zarnegar R, Michalopoulos A, Nakamura T, Faletto D, Rosen EM. Scatter factor and hepatocyte growth factor: activities, properties and mechanism. *Cell Growth Differ* 1992; 3: 11-20.
 15. Matsumoto K, Nakamura T. Roles of HGF as a pleiotropic factor in organ regeneration. In: Goldberg ID, Rosen EM, eds. *Hepatocyte growth factor-scatter factor (HGF-SF) and the c-MET receptor*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag, 1993: 225-49.
 16. Stoker M, Perryman M. An epithelial scatter factor released by embryo fibroblasts. *J Cell Sci* 1985; 77: 209-23.
 17. Furlong RA. The biology of hepatocyte growth factor/scatter factor. *BioEssays* 1992; 14: 613-7.
 18. Chan AML, Rubin JS, Bottaro DP, Hirschfield DW, Chedid M, Aaronson SA. Identification of a competitive HGF antagonist encoded by an alternative transcript. *Science* 1991; 254: 1382-5.
 19. Tsarfaty I, Rong S, Resau JH, Rulong S, da Silva PP, Vande Woude G. The Met proto-oncogene: mesenchymal to epithelial cell conversion. *Science* 1994; 263: 98-101.
 20. Boccaccio C, Gaudino G, Gambarotta G, Galimi F, Comoglio P. Hepatocyte growth factor (HGF) receptor expression is inducible and is part of the delayed-early response to HGF. *J Biol Chem* 1994; 269: 12846-51.
 21. Gambarotta G, Pisto S, Giordano S, Comoglio P, Santoro C. Structure and inducible regulation of the human *MET* promoter. *J Biol Chem* 1994; 269: 12852-7.
 22. Ferracini R, Longati P, Naldini L, Vigna E, Comoglio P. Identification of the major autophosphorylation site of the Met/hepatocyte growth factor receptor tyrosine kinase. *J Biol Chem* 1991; 266: 19558-64.
 23. Zioncheck TF, Richardson L, Liu J, Chang L, King KL, Bennet GL, Fügedi P, Chamow SM, Schwall RH, Stack RJ. Sulfated oligosaccharides promote hepatocyte growth factor association and govern its mitogenic activity. *J Biol Chem* 1995; 270: 16871-8.
- un carcinogène chimique, la N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MN-NG) [7]. Cet oncogène a été isolé à partir de colonies de cellules murines de la lignée NIH-3T3 transformées après avoir été transfectées par de l'ADN extrait de cellules MNNG-HOS [8]. Sa caractérisation a montré qu'il résultait d'un réarrangement entre un fragment du chromosome 1 humain portant un gène jusqu'alors inconnu, le gène *TPR* (pour *translocated promoter region*) et une forme tronquée du gène humain *c-MET* localisé, lui, sur le chromosome 7 (7q21-31) [7-9]. Le *locus* génomique du gène *c-MET* s'étend sur environ 100 kb.
- Le proto-oncogène *c-MET* a été cloné et séquencé. Il code pour une protéine dont la séquence évoque directement celles des récepteurs membranaires à activité TK (*figure 1*) [6, 9]. De fait, bien que l'on n'ait pas tout de suite identifié son ligand, il est apparu que le produit de *c-MET* possédait tous les caractères d'un récepteur de ce type: la localisation à la surface cellulaire, la structure en trois domaines - extracellulaire, transmembranaire, intracytoplasmique -, et l'activité TK du domaine cytoplasmique [9]. Au cours du réarrangement observé dans les cellules MNNG-HOS, un fragment de l'extrémité amino-terminale du gène *TPR* s'est substitué aux domaines extracellulaires et transmembranaires du proto-oncogène *c-MET*, fusionnant avec le domaine intracytoplasmique de celui-ci et activant de façon constitutive son activité TK [7-9].
- Après traduction, un précurseur p160-170 de la protéine c-Met fonctionnelle subit une maturation au cours de laquelle le domaine extracellulaire est d'abord glycosylé, puis clivé en une sous-unité α de 50 kDa et une sous-unité β de 140-145 kDa, qui restent associées par des ponts disulfures (formés dès avant le clivage) créant ainsi un dimère $\alpha\beta$ de Mr 190 kDa [6]. Alors que la sous-unité α est exclusivement extracellulaire, la sous-unité β présente les trois domaines et c'est elle qui porte le site catalytique intracytoplasmique (*figure 2*). La dimérisation $\alpha\beta$ de la molécule ne semble pas toutefois être indispensable pour que le ligand puisse se fixer [6]. Toutefois, elle est nécessaire à l'activation moléculaire du ré-
- cepteur et à l'expression d'une réponse biologique complète [10]. Outre ces modifications post-traductionnelles, les ARN transcrits du gène *c-MET* (8 kb, 7 kb et 6 kb) peuvent subir des épissages alternatifs et coder pour deux protéines isoformes dont les domaines extracellulaires diffèrent par une séquence de 18 acides aminés [6-9,11]. L'isoforme la plus longue dérive d'un ARN transcrit mineur ne représentant en quantité que 10 % de l'ARN transcrit principal (*figure 2*) [6]. Ces formes présentes à la surface cellulaire sont des molécules monomères d'une taille d'environ 170 kDa. Les rôles biologiques joués respectivement par les différentes protéines issues d'épissages alternatifs, sont pour l'instant inconnus tout comme ceux de formes tronquées décrites par Prat *et al.* [11]. Ces auteurs ont montré en effet qu'un processus de maturation post-traductionnel réglé par l'activation de la protéine kinase C pouvait couper la partie carboxy-terminale de la sous-unité β . Les formes tronquées qui en résultent sont donc dépourvues du domaine TK, voire du domaine transmembranaire et, dans ce dernier cas n'étant plus ancrées dans la membrane, les molécules sont libérées dans le milieu extérieur (*figure 2*).

Le produit du gène *c-MET*, récepteur du HGF-SF

C'est l'observation selon laquelle le HGF-SF (voir plus bas) stimulait la phosphorylation d'une protéine de 145 kDa, qui a permis d'identifier le récepteur de ce facteur de croissance. En effet, la taille de la protéine, sa localisation membranaire, la rapidité et la spécificité de la réaction de phosphorylation, suggéraient l'existence d'un processus d'autophosphorylation caractéristique des récepteurs membranaires à activité TK. En utilisant des anticorps dirigés spécifiquement contre différentes TK, Bottaro *et al.* [12] ont montré que cette protéine de 145 kDa était la sous-unité β de c-Met. D'autres expériences ont ultérieurement confirmé ce résultat et indiqué, en outre, que l'interaction entre le HGF-SF et c-Met avait des effets pléiotropiques, variables selon les types cellulaires impliqués (*m/s n° 5, vol. 7, p. 515*) [10,

RÉFÉRENCES

24. Graziani A, Gramaglia D, Cantley LC, Comoglio PM. The tyrosine-phosphorylated hepatocyte growth factor/scatter factor receptor associates with phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 1991; 266: 22087-90.
25. Ponzetto C, Bardelli A, Zhen Z, Maina F, dalla Zonca P, Giordano S, Graziani A, Panayotou G, Comoglio PM. A multifunctional docking site mediates signaling and transformation by the hepatocyte growth factor/scatter factor receptor family. *Cell* 1994; 77: 261-71.
26. Bardelli A, Maina F, Gout I, Fry MJ, Waterfield MD, Comoglio P, Ponzetto C. Auto-phosphorylation promotes complex formation of recombinant hepatocyte growth factor receptor with cytoplasmic effectors containing SH2 domains. *Oncogene* 1992; 7: 1973-8.
27. Michelin S, Daya-Grosjean L, Sureau F, Said S, Sarasin A, Suárez HG. Characterization of a c-MET proto-oncogene activated in human xeroderma pigmentosum cells after treatment with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG). *Oncogene* 1993; 8: 1983-91.
28. Testa JR, Park M, Blair DG, Kalbakji A, Arden K, Vande Woude G. Analysis by pulsed field gel electrophoresis reveals complex rearrangements in two MET alleles in a chemically-treated human cell line, MNNG-HOS. *Oncogene* 1990; 5: 1565-71.
29. Gonzatti-Haces M, Seth A, Park M, Copeland T, Oroszlan S, Vande Woude G. Characterization of the TPR-MET oncogene p65 and the MET protooncogene p140 protein-tyrosine kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 21-5.
30. Byrd DA, Sweet DJ, Panté N, Konstantinov KN, Guan T, Saphire ACS, Mitchell PJ, Cooper CS, Aebi U, Gerace L. Tpr, a large coiled coil protein whose amino terminus is involved in activation of oncogenic kinases, is localized to the cytoplasmic surface of the nuclear pore complex. *J Cell Biol* 1994; 127: 1515-26.
31. Cooper CS, Tempest PR, Beckman PM, Heldin CH, Brookes P. Amplification and overexpression of met gene in spontaneously transformed NIH3T3 mouse fibroblasts. *EMBO J* 1986; 5: 2623-8.
32. Iyer A, Kmiecik TE, Park M, Daar I, Blair P, Dunn KJ, Suttrave P, Ihle JN, Bodescot M, Vande Woude G. Structure, tissue-specific expression and transforming activity of the mouse met proto-oncogene. *Cell Growth Differ* 1990; 1: 87-95.
33. Rong S, Bodescot M, Blair D, Dunn J, Nakamura T, Mizuno K, Park M, Chan A, Aaronson S, Vande Woude G. Tumorigenicity of the MET proto-oncogene and the gene for hepatocyte growth factor. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 5152-8.

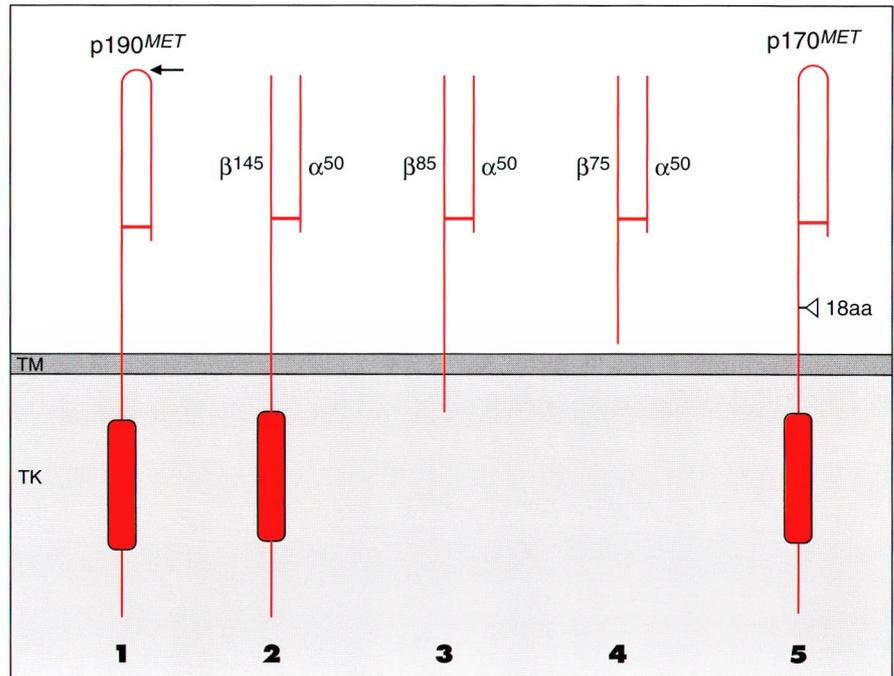


Figure 2. **Présentation schématique du produit du gène c-MET et de quelques isoformes résultant d'épissages alternatifs ou de modifications post-traductionnelles.** L'ARN messager de c-MET transcrit majoritairement (8 kb) code pour un polypeptide monomère à localisation transmembranaire qui, après glycosylation et formation de ponts disulfures intrachaîne donne la p190^{MET} (1). Une protéolyse spécifique transforme celle-ci en un hétérodimère αβ qui unit par des ponts disulfures une sous-unité α extracellulaire (α⁵⁰) à une sous-unité β (β¹⁴⁵) transmembranaire, portant du côté cytoplasmique le site catalytique TK (2). Sont également représentées des formes tronquées dans leur partie C-terminale par un processus dépendant de l'activité PKC. Selon l'importance de la délétion, ces formes demeurent ancrées dans la membrane (3) ou sont libérées dans le milieu extracellulaire (4). Il existe enfin une forme transmembranaire de 170 kDa (p170, [10]) codée par un ARNm minoritaire et dotée dans son domaine extracellulaire de 18 acides aminés supplémentaires. Cette forme n'est pas dimérisée et diffère du pré-curseur de p190^{MET} en ce qu'elle est incomplètement glycosylée et ne forme qu'un nombre réduit de ponts disulfures (5). TM: domaine transmembranaire; TK: domaine à activité de tyrosine kinase.

13-15]. De plus, il a été établi par la suite que le HGF pouvait se fixer à deux types de récepteurs: l'un de faible capacité mais de forte affinité (200-5 000 sites/cellule, $K_d = 5-25$ pM) correspond à c-Met, l'autre de forte capacité mais de faible affinité (10^6 sites/cellule, $K_d = 0,2-5$ nM) est un protéoglycane pseudo-héparinique [10, 14].

Le HGF-SF, facteur de croissance actif sur les cellules épithéliales

Le ligand du récepteur c-Met a été lui-même découvert par deux ap-

proches indépendantes. Sous le nom de HGF (pour *hepatocyte growth factor*) ou aussi d'hépatopoiétine A, il a été identifié une première fois dans les plaquettes et dans le plasma de rats partiellement hépatectomisés [15]. Ce facteur s'est révélé être un puissant mitogène pour les hépatocytes adultes en culture. Il a été isolé, purifié et son gène a été cloné par le groupe de Nakamura *et al.* [6, 10, 15] qui a déterminé la plupart de ses propriétés biologiques. Au début, on a pensé que son effet était limité aux hépatocytes, mais il s'est avéré qu'il agissait aussi sur de nombreux autres types cellulaires, suscitant les réponses les plus diverses. La multiplicité des

RÉFÉRENCES

34. Rong S, Oskarsson M, Faletto D, Tsarfaty I, Resau JH, Nakamura T, Rosen E, Hopkins III RF, Vande Woude GF. Tumorigenesis induced by coexpression of human hepatocyte growth factor and the human *MET* protooncogene leads to high levels of expression of the ligand and receptor. *Cell Growth Differ* 1993; 4: 563-9.
35. Chardin P. Domaines SH2 et SH3: un nouveau paradigme pour la transmission du signal. *médecine/sciences* 1994; 10: 709-12.
36. Chardin P. Protéines Ras et transmission des signaux mitogènes. *médecine/sciences* 1994; 10: 657-64.
37. Chatani Y, Itoh A, Tanaka E, Hattori A, Nakamura T, Kohno M. Hepatocyte growth factor rapidly induces the tyrosine phosphorylation of 41-kDa and 43-kDa proteins in mouse keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 185: 860-6.
38. Cantley LC, Auger KR, Carpenter C, Duckworth B, Graziani A, Kapeller R, Soltoff S. Oncogenes and signal transduction. *Cell* 1991; 64: 281-302.
39. Okano Y, Mizuno K, Osada S, Nakamura T, Nozawa Y. Tyrosine phosphorylation of phospholipase C γ in *c-met*/HGF receptor-stimulated hepatocytes: comparison with HepG₂ hepatocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 190: 842-8.
40. Rodriguez GA, Park M. Autophosphorylation modulates the kinase activity and oncogenic potential of the Met receptor tyrosine kinase. *Oncogene* 1994; 9: 2019-27.
41. Huff JL, Jelinek MA, Borgman C, Lansing TJ, Parsons JT. The proto-oncogene *c-sea* encodes a transmembrane protein-tyrosine kinase related to the Met/hepatocyte growth factor/scatter factor receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6140-4.
42. Ronsin C, Muscatelli F, Mattei MG, Breathnach R. A novel putative receptor protein tyrosine kinase of the Met family. *Oncogene* 1993; 8: 1195-202.
43. Wang MH, Ronsin C, Gesnel MC, Couppey L, Skeel A, Leonard EJ, Breathnach R. Identification of the *ron* gene product as the receptor for the human macrophage stimulating protein. *Science* 1994; 266: 117-9.
44. Stern CD, Ireland GW, Herrick SE, Gherardi E, Gray J, Perryman M, Stoker M. Epithelial scatter factor and development of the chick embryonic axis. *Development* 1990; 110: 1271-84.
45. Selden C, Jones M, Wade D, Hodgson H. Hepatotropin mRNA expression in human foetal liver development and in liver regeneration. *FEBS Lett* 1990; 270: 81-4.

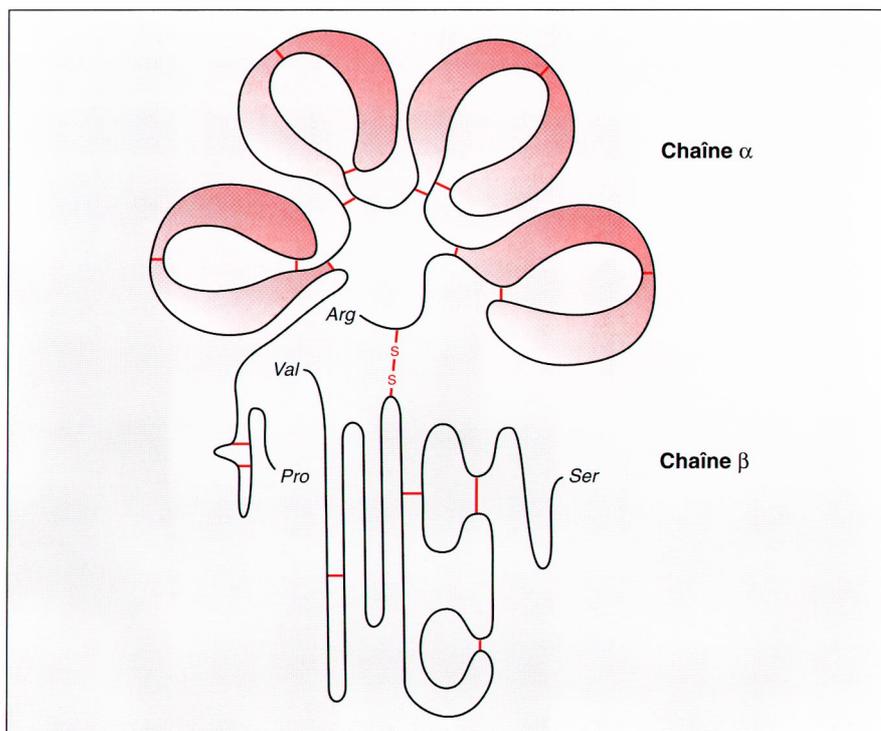


Figure 3. **Schéma structural de la molécule du HGF-SF**, tel qu'il a été proposé par Nakamura et al. [57]. La sous-unité α du HGF-SF (69 kDa) possède quatre domaines kringle (structures en boucle formées par trois liaisons disulfures intrachânes, indiquées en rose sur le schéma) qui seraient impliqués dans la liaison du HGF-SF à son récepteur. La chaîne β est reliée à la sous-unité α par un pont disulfure. Sa masse molaire est de 34 kDa.

cibles du HGF s'explique par le fait que de nombreuses cellules d'origine épithéliale ou endothéliale présentent à leur surface le récepteur c-Met. De son côté Stoker en 1985, identifiait un facteur « dispersant » (*scatter factor* ou SF), qui avait la propriété d'accroître considérablement la motilité *in vitro* des cellules d'origine épithéliale, provoquant la dispersion des colonies formées par ces cellules [16]. Des recherches plus poussées ont montré que le HGF et le facteur SF de Stoker n'étaient en fait qu'une seule et même molécule [6, 10, 15-17]. Le HGF est désormais désigné comme le HGF-SF, abréviation qui rappelle la double origine de sa découverte. Nous savons maintenant qu'outre les hépatocytes adultes, il stimule la prolifération des cellules de nombreuses lignées épithéliales telles que les cellules des tubules du rein, les kératinocytes, les mélanocytes et les hépatocytes embryonnaires. De leur côté, les cellules endothéliales vasculaires en culture

sont, elles aussi, sensibles à son action dispersante [6, 10, 14, 15]. Enfin, et cette fonction n'est probablement pas la dernière, le HGF-SF exerce un contrôle morphogénétique sur les tissus parenchymateux [6, 17-19].

Le HGF-SF est une protéine hétérodimérique de 82 kDa composé d'une sous-unité α de 69 kDa et d'une sous-unité β de 34 kDa. Nakamura *et al.* ont montré qu'elles dérivent d'un précurseur commun de 728 acides aminés qu'une protéolyse spécifique transforme en molécule hétérodimérique fonctionnelle. La séquence en acides aminés du HGF-SF présente 38 % d'analogie avec celle du plasminogène, ce qui pourrait traduire une origine commune. La sous-unité α du HGF-SF possède quatre domaines *kringle* (structures en boucle formées par trois liaisons disulfures intrachânes) qui seraient impliqués dans la liaison du HGF-SF à son récepteur (figure 3) [6, 10, 14-17]. Il existe plusieurs variantes naturelles du HGF-SF

RÉFÉRENCES

46. Di Renzo MF, Bertolotto A, Olivero M, Putzolu P, Crepaldi T, Schiffer D, Pagni CA, Comoglio P. Selective expression of the Met/HGF receptor in human central nervous system microglia. *Oncogene* 1993; 8: 219-22.
47. Montesano R, Matsumoto K, Nakamura T, Orci L. Identification of a fibroblast-derived epithelial morphogen as hepatocyte growth factor. *Cell* 1991; 67: 901-8.
48. Noji S, Tashiro K, Koyama E, Nohno T, Ohyama K, Taniguchi S, Nakamura T. Expression of the hepatocyte growth factor gene in endothelial and Kupffer cells of damaged rat livers, as revealed by *in situ* hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 42-7.
49. Yanagita K, Nagaïke M, Ishibashi H, Niho Y, Matsumoto K, Nakamura T. Lung may have an endocrine function producing hepatocyte growth factor in response to injury of distal organs. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182: 802-9.
50. Nagaïke M, Hirao S, Tajima H, Noji S, Taniguchi S, Matsumoto K, Nakamura T. Renotropic functions of hepatocyte growth factor in renal regeneration after unilateral nephrectomy. *J Biol Chem* 1991; 266: 22781-4.
51. Ponzetto C, Giordano S, Peverali F, Della Valle G, Abate ML, Vaula G, Comoglio PM. *C-met* is amplified but not mutated in a cell line with an activated *met* tyrosine kinase. *Oncogene* 1991; 6: 553-9.
52. Prat M, Narsimhan RP, Crepaldi T, Nicotra MR, Natali PG, Comoglio PM. The receptor encoded by the human *c-MET* oncogene is expressed in hepatocytes, epithelial cells and solid tumors. *Int J Cancer* 1991; 49: 323-8.
53. Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Kitadai Y, Tahara E. Aberrant expression of *c-MET* mRNA in human gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1993; 55: 72-5.
54. Liu C, Park M, Tsao MS. Overexpression of *c-MET* proto-oncogene but not epidermal growth factor receptor or *c-ERBB-2* in primary human colorectal carcinomas. *Oncogene* 1992; 7: 181-5.
55. Wullich B, Müller HW, Fischer U, Zang KD, Meese E. Amplified *MET* gene linked to double minutes in human glioblastoma. *Eur J Cancer* 1993; 29: 1991-5.
56. Adams JC, Furlong RA, Watt FM. Production of scatter factor by ndk, a strain of epithelial cells, and inhibition of scatter factor activity by suramin. *J Cell Sci* 1991; 98: 385-94.
57. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sugimura A, Tashiro K, Shimizu S. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature* 1989; 342: 440-3.

dont certaines inhibent de manière compétitive la fixation de ce dernier à son récepteur [17, 18]. Le *locus* génomique du HGF/SF s'étend sur 70 kb et comprend dix-huit exons et dix-sept introns [17]. Il est transcrit sous forme d'un ARNm d'environ 6 kb. Mais l'analyse par *Northern blot* des produits de transcription et le séquençage de différents clones d'ADNc, ont montré l'existence de plusieurs formes d'ARNm (6 kb, 3 kb, 2,2 kb) codant pour des protéines qui présentent des altérations dans leurs séquences. Il a même été décrit une forme tronquée de HGF-SF, dénommée HGF/NK2, traduite d'un ARNm de 1,3 kb [10, 17, 18]. Cette forme réagit avec des sérums dirigés contre le HGF-SF, et inhibe de manière compétitive la fixation de celui-ci au récepteur de forte affinité. Toutefois, elle n'a pas d'activité mitogène intrinsèque et seulement une faible activité dispersante. Alors que le gène *c-MET* est exprimé dans la plupart des tissus épithéliaux, le HGF-SF est produit surtout par les cellules mésenchymateuses. Des résultats publiés récemment par le laboratoire de G. Vande Woude, suggèrent que le complexe HGF-SF/*c-Met* jouerait un rôle de médiateur dans les interactions épithélio-mésenchymateuses [19].

Comment l'interaction HGF-SF/*c-Met* règle l'activité TK de *Met*

Dans les cellules épithéliales cultivées *in vitro*, le taux d'expression du gène *c-MET* varie en fonction des conditions de culture. Il est réduit dans les cellules confluentes et en inhibition de contact, et maximal dans les cellules en phase de croissance exponentielle. Les cellules en inhibition de contact accumulent l'ARNm du gène *c-MET* quand elles sont stimulées par le HGF-SF (mais aussi par le sérum ou le TPA (*12-O-teradecanoylphorbol-13-acetate*). Cette accumulation transitoire dépend de la dose de HGF-SF et du temps écoulé après stimulation [20]. L'accumulation de l'ARNm *c-MET* est suivie de l'apparition du précurseur de la protéine fonctionnelle qui subira ensuite une maturation lui donnant sa structure définitive. Dans le laboratoire de P. Comoglio, il a été montré qu'un promoteur contrôlait spécifi-

quement la réponse transcriptionnelle des cellules au repos lorsqu'elles sont traitées par le sérum, le TPA ou par le HGF-SF. Il se présente sous la forme d'une séquence de 300 pb située en amont du site de démarrage de la transcription [21]. Les auteurs ont pu établir que le gène *c-MET*, quand il est stimulé par le HGF-SF se comporte comme un gène précoce à réponse retardée et que cette réponse s'autoamplifie après induction.

Comme pour la plupart des TK, l'autophosphorylation de *c-Met* prélude à l'activation de sa fonction enzymatique vis-à-vis de substrats exogènes [22]. Aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* les principaux sites d'autophosphorylation sont des tyrosines situées sur la séquence aux positions 1234 et 1235 (Y*₁₂₃₄ et Y*₁₂₃₅). Ces tyrosines, d'après leur situation, correspondent à celles des sites principaux d'autophosphorylation décrits pour d'autres PTK. Il est important de noter que cette autophosphorylation résulte d'une réaction intermoléculaire. Elle requiert pour s'exercer l'appariement de deux molécules *c-Met* et leur dimérisation, selon un processus qui semble général pour ce type de récepteur [4] mais dont le mécanisme moléculaire, dans le cas qui nous occupe, est encore inconnu. Des travaux très récents suggèrent que pourraient intervenir à ce stade les récepteurs du HGF-SF à faible affinité présents en grand nombre dans les matrices extracellulaires. Ces protéoglycanes sulfatés de type héparinique fixeraient et stabiliseraient à la surface des cellules les molécules de HGF-SF sous forme de structures oligomériques faciliteraient le rapprochement physique et la dimérisation (voire l'oligomérisation?) des récepteurs *c-Met* avec lesquelles elles réagiraient par ailleurs [23]. Le signal que constitue la formation du complexe HGF-SF/*Met* peut être transmis par des voies différentes (voir plus loin). En bref, quand il est stimulé par son ligand, dimérisé puis autophosphorylé, *c-Met* est susceptible de se lier à la phosphatidylinositol 3 kinase (Pt Ins 3K), la phospholipase C γ et la pp60^{src}, et donc de les activer. Il peut aussi agir sur la voie de Ras en se liant au complexe Grb2/Sos [24-26]. Les propriétés TK de *c-Met* peuvent être activées de façon constitutive à la

suite d'un réarrangement chromosomique, d'une maturation défectueuse des produits du gène et/ou de sa surexpression [6-8, 27-31]. Le réarrangement *TPR-MET* présente un intérêt particulier. Nous l'avons vu: sa découverte par le groupe de Vande Woude est à l'origine de celle du récepteur c-Met. Le gène *TPR-MET* des cellules MNNG-HOS résulte de l'insertion dans la séquence génomique de *c-MET* située sur le chromosome 7, d'un fragment de 500 kb du chromosome 1 portant une partie de la séquence d'un gène appelé *TPR* encore mal connu (figure 4) [7, 8, 29]. Ce phénomène de recombinaison illégitime donne naissance à un nouveau gène contrôlé par le promoteur du gène *TPR*. Il est constitué par 142 codons de l'extrémité 5' du gène *TPR*, fusionnés à la séquence codant pour la partie carboxy-terminale intracytoplasmique de *c-MET*. Cette dernière est notamment porteuse du domaine TK du récepteur de l'HGF [27-29]. Ce gène qui a perdu les séquences codant pour les domaines extra et intramembranaire de c-Met demeure localisé dans le cytoplasme sous la forme d'un homodimère phosphorylé de façon constitutive. A ce jour, bien qu'ayant été

activement recherché, ce réarrangement n'a été identifié qu'en une seule autre occasion, et cette fois dans notre laboratoire. Dans les deux cas, il a été décelé dans des cellules humaines cultivées *in vitro* qui avaient subi un traitement par la MNNG entraînant leur transformation. Chez Vande Woude, il s'agissait des cellules MNNG-HOS dérivées d'un ostéosarcome humain. La lignée ASKMN que nous avons isolée, provient de fibroblastes de la peau prélevés sur un patient atteint de Xeroderma pigmentosum [27]. A part la nature humaine de leur origine et le fait d'avoir été, à un moment donné, traitées par la MNNG, ces deux lignées ont donc des histoires totalement indépendantes. Elles portent d'ailleurs des marqueurs génétiques qui les distinguent. Les deux réarrangements *TPR-MET* présentent une ressemblance remarquable aussi bien au niveau des séquences du point de fusion des gènes *TPR-MET* que des séquences codant pour leurs protéines respectives ([27], Wicker *et al.*, sous presse). (Le point de fusion génomique est localisé dans une région intronique et le segment *TPR* raccordé à *MET* en ce point, présente toutes les caractéristiques d'un site

chromosomique fragile.) Une telle similitude ne paraît pas accidentelle. Elle pourrait être due à un mécanisme consécutif à l'action de la MNNG sur le matériel génétique de cellules humaines immortalisées – mais non malignes – cultivées *in vitro*. La protéine de fusion Tpr-Met qui résulte du réarrangement pourrait conférer à ce type de cellules un avantage sélectif décisif conduisant à leur transformation.

La caractérisation de la protéine Tpr commence à peine. Dans les cellules de rat la protéine homologue de Tpr a été localisée dans le cytoplasme à la périphérie immédiate des pores nucléaires. Cette localisation et ce que l'on déduit de sa séquence concernant sa structure suggère qu'elle serait l'un des composants des fibres cytoplasmiques associées aux pores. De ce fait, elle pourrait être impliquée dans le transport actif des macromolécules vers le noyau [30]. Il est, par ailleurs, intéressant de noter que le gène *TPR* participe à l'activation par réarrangement du proto-oncogène *TRK* dans des carcinomes papillaires de la thyroïde humaine et à celle du proto-oncogène *raf* chez le rat [27]. Le produit de *TRK* est le récepteur à activité TK du NGF (*nerve growth factor*) [4], tandis que celui du gène *raf* est une kinase qui phosphoryle spécifiquement les sérines et les thréonines.

On retrouve assez fréquemment un proto-oncogène *c-met* murin surexprimé dans les cellules 3T3-NIH transformées spontanément [31-33]. Cette transformation pourrait résulter d'un mécanisme autocrine, étant donné que les cellules 3T3-NIH non transformées synthétisent l'ARNm du HGF-SF murin [33]. De fait, il est possible de transformer ces cellules en les transfectant simultanément par des vecteurs d'expression porteurs d'ADNc *HGF-SF* et *MET* d'origine humaine. La coexpression des deux gènes entraîne l'autophosphorylation de c-Met et conduit à l'apparition du phénotype transformé [33, 34].

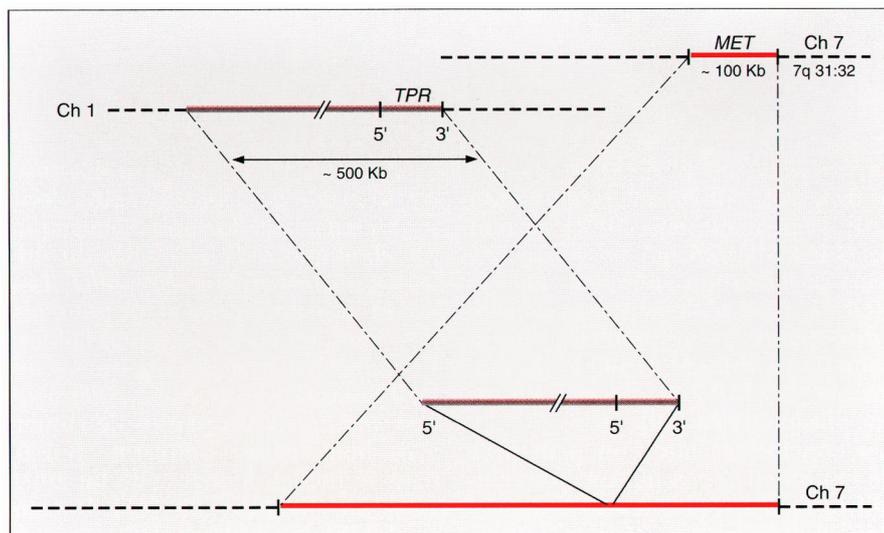


Figure 4. **Mécanisme supposé d'activation oncogénique du proto-oncogène c-MET donnant naissance à l'oncogène TPR-MET par réarrangement avec le gène TPR.** Le gène TPR-MET résulterait de l'insertion, dans la séquence génomique de *c-MET* située sur le chromosome 7, d'un fragment de 500 kb du chromosome 1 portant une partie de la séquence d'un gène appelé *TPR* encore mal connu. La protéine de fusion Tpr-Met qui résulte de ce réarrangement pourrait conférer aux cellules un avantage sélectif décisif conduisant à leur transformation.

Facteurs inhibant l'activité TK de Met

Certaines protéines kinases auraient un effet inhibiteur sur les signaux transmis par c-Met. Ainsi, la stimulation de la protéine kinase C (PKC)

par les esters de phorbol promoteurs de la tumorigénèse, réduit le degré de phosphorylation des tyrosines portées par la chaîne β de c-Met et augmente de façon concomitante la phosphorylation des sérines [6, 20]. Un certain nombre de travaux ont montré qu'une partie importante de la protéine Met localisée à la surface cellulaire, est tronquée selon un mécanisme encore mal connu mais dépendant de la PKC (*figure 2*) [6, 10, 11]. Celle-ci aurait un effet semblable sur le produit du gène *c-FMS* [10]. Les résultats des expériences portant sur l'inactivation par troncature du gène *c-MET*, suggèrent que la transmission des signaux émis par le HGF-SF à travers cette voie, peut être atténuée (ou inhibée) par suite de l'action de la PKC. Ces formes anormales du récepteur seraient capables de lier le ligand, mais non de transmettre le signal. Le fait que des inhibiteurs augmentent l'effet « dispersant » du HGF-SF sur les cellules MDCK, conforte cette hypothèse [10]. Enfin le calcium pourrait inhiber l'autophosphorylation de c-Met [10].

Les voies de transduction de signaux à partir de c-Met

La diversité des réponses fournies par les multiples systèmes cellulaires que stimule le HGF-SF complique l'étude du mode de transmission des signaux émis par c-Met. *In vitro*, après autophosphorylation, la protéine c-Met se lie à des substrats contenant des domaines SH2 (*src-homology domain*) [35] selon un mécanisme qui semble différent de celui mis en œuvre par d'autres récepteurs. L'information est essentiellement transmise après phosphorylation d'un site unique très proche de l'extrémité carboxy-terminale de la molécule qui présente une séquence Y*₁₃₄₉VHVNATY*₁₃₅₆VNV [25, 26]. Un élément de cette séquence (Y*V[H/N]V) correspond à une séquence consensus qui, bien que « dégénérée », n'en fixe pas moins les motifs SH2 avec une affinité comparable à celle escomptée de la part d'un motif plus canonique. Des récepteurs homologues de Met (par exemple Sea) possèdent eux aussi cette séquence dont la conservation laisse supposer que tous les

membres de la famille des récepteurs du HGF-SF, utilisent un site multifonctionnel commun pour la transmission des signaux [25]. Des expériences réalisées dans le laboratoire de P. Comoglio, suggèrent que les signaux transmis par le complexe HGF-SF/Met sont susceptibles d'emprunter deux voies: une voie « mitogène » en activant la MAP-2 kinase (*mitogen-activated protein kinase*) (ERK-2) (*extracellularly regulated kinase-2*) et une (ou deux) voie(s) « motogène(s) » en activant la phosphatidyl inositol Pt Ins 3K et des facteurs contenant des motifs SH inconnus (Shc) (*figure 5*) [10, 22, 24-26]. Dans le cas de la voie mitogène, c-Met se lie au complexe Grb-2/Sos qui active Ras en favorisant considérablement la fixation de GTP sur cette molécule (*m/s n° 10, vol. 8, p. 1097*) [36]. L'activité de Ras s'exercera alors sur MAP déclenchant des phosphorylations en cascade qui, lorsqu'elles atteindront leurs protéines cibles nucléaires, entraîneront une augmentation de l'activité mitotique. Ainsi, il a été observé que la MAP-2 kinase était activée dans les kératinocytes et les mélanocytes humains stimulés par le HGF-SF [10, 37, 38].

L'activité motogène du complexe HGF-SF/Met passerait par l'association de la protéine Met à la sous-unité PI-3 de 85 kDa (*figure 5*) [10, 22]. Les produits résultant de cette association sont soupçonnés ne pas avoir exclusivement des effets motogènes, car on les retrouve en grande quantité dans des cellules en prolifération [10]. Cependant, les cellules de rein de chien MDCK8 qui ne voient pas leur prolifération stimulée par le HGF-SF, mais seulement leur activité « dispersante », accumulent beaucoup de produits Met/p85 PI3K, tandis que la MAP-2 kinase est peu ou pas phosphorylée [10].

Les conclusions que l'on peut tirer de ces observations ne sont pas définitives et d'autres voies de transmission pourraient se révéler importantes dans l'avenir. Ainsi, d'après un travail récent, le HGF-SF activerait la phospholipase C stimulant la voie de l'inositol 1,4,5-triphosphate et du diacylglycérol [39]. L'apparente multiplicité des voies utilisées pour transmettre les signaux émis par le complexe HGF-SF/Met rend

compte du caractère pléiotropique de ses effets. Le choix des voies utilisées dépendrait du système cellulaire cible, du ligand et/ou d'autres paramètres [39]. L'identification précise des différents composants moléculaires impliqués dans la transmission par le récepteur c-Met du signal émis par le HGF-SF, devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes régissant les réponses spécifiques données par les divers types cellulaires.

Les tyrosines codées par l'oncogène *TPR-MET*, homologues des codons tyrosines Y*₁₂₃₄ et Y*₁₂₃₅ de *c-MET* et qui sont situées dans le domaine kinase de la protéine, doivent être phosphorylées pour que cette dernière exprime son activité catalytique et transformante [40]. Cependant, l'oncogène *TPR-MET* ne perd complètement le pouvoir de transformer les cellules 3T3 de souris, que lorsque les codons tyrosines de l'extrémité carboxy-terminale qui correspondent aux codons tyrosines Y*₁₃₄₉ et Y*₁₃₅₆ de *c-MET* sont simultanément mutés ou subissent une délétion. Des deux, c'est Y*₁₃₅₆ qui semble contribuer le plus au processus de transformation [40].

Quelques molécules analogues à c-Met

Des molécules ont été décrites qui présentent une identité plus ou moins forte, mais indéniable avec *c-MET*. Ainsi, un oncogène isolé du rétrovirus S13 de l'érythroblastose aviaire, code pour une protéine dont la séquence du domaine catalytique est identique à 72 % à celle du domaine correspondant de *c-MET*. Les autres domaines présentent toutefois des similitudes beaucoup plus faibles. La caractérisation de cet oncogène viral nommé *v-sea* (*sarcoma erythroblastosis and anemia*), a permis de cloner son homologue cellulaire (*c-sea*) dans le poulet, lequel code lui aussi pour un récepteur TK [41]. Ronsin *et al.* [42] ont isolé de leur côté un autre gène de récepteur PTK humain qu'ils ont appelé *RON* et qui présente une analogie très forte avec *c-MET* et, dans une moindre mesure, avec *c-sea* aviaire. Son ligand (MSP: *macrophage stimulating protein*), vient d'être identifié. Il montre, pour sa part, une grande analogie structurale avec le

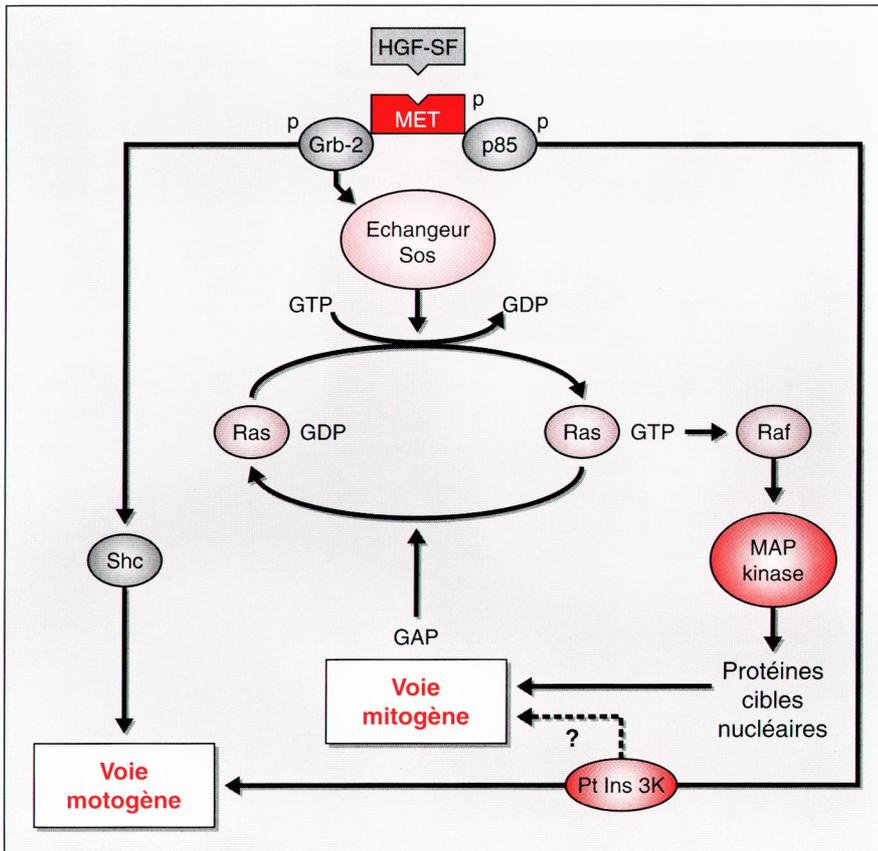


Figure 5. **État actuel des connaissances portant sur la transmission dans les voies mitogènes et motogènes des signaux émis par le produit du gène c-MET quand il est stimulé par son ligand HGF-SF.** Les signaux transmis emprunteraient deux voies: une voie dite mitogène, voie classique passant par Grb-2/Sos (motifs SH2 et SH3), Ras et la MAPkinase 2, et une voie dite motogène, passant par une activation de la phosphatidyl inositol 3-kinase (Pt Ins 3K) et/ou de facteurs aux motifs SH encore inconnus (Shc). La protéine p85 est la sous-unité régulatrice de la Pt Ins 3K.

HGF. Toutefois, les deux ligands n'ont pas d'effet croisé sur leurs récepteurs respectifs. Pour l'instant, il semble que les deux complexes ligands-récepteurs soient impliqués dans des interactions entre systèmes cellulaires distincts [43].

Un motif Y-hydrophobe-X-hydrophobe-(X)₃-Y-hydrophobe-N-hydrophobe, est conservé dans Sea et Ron et des phosphopeptides dérivés de ces deux molécules bloquent la liaison des domaines SH₂ de la PI-3K, la PLCγ et pp60^{src}, aux phosphotyrosines 1349 et 1356 de Met [41, 42]. La phosphorylation de ces deux tyrosines entraînée par la fixation du ligand, pourrait constituer le principal signal transductionnel de tous les membres de la famille Met, et ce phénomène aurait lieu dans un

domaine commun à tous ces récepteurs.

Intérêt du complexe HGF-SF/Met en clinique

Nos connaissances actuelles touchant le complexe HGF-SF/Met sont par trop incomplètes pour que l'on puisse mesurer précisément l'importance des retombées qu'elles sont susceptibles d'avoir en clinique. Toutefois, elles fournissent déjà quelques indications intéressantes en faveur d'applications possibles en matière de diagnostic, de pronostic, voire de thérapeutique.

L'expression du ligand et de son récepteur dans différents organes au cours du développement, mais aussi à l'âge adulte [44-48], ouvre le

champ à un large spectre d'applications possibles. Ainsi, les études portant sur les interactions entre le HGF-SF et c-Met dans le foie soumis à des agressions de nature physique ou chimique, suggèrent que le complexe participe activement à la régénération hépatique. En effet, au cours de ce processus on a constaté que la production du HGF-SF était induite, ce qui se traduisait par l'élévation de sa concentration plasmatique [45]. L'administration systématique de HGF-SF aux animaux ayant subi les effets d'agents hépatotoxiques stimule la prolifération de leurs hépatocytes et diminue l'étendue des lésions [47]. Il a été montré également que la concentration de HGF-SF circulant constitue un élément de pronostic péjoratif à considérer dans les hépatites aiguës [48]. Le HGF-SF pourrait aussi contribuer à la reconstruction tissulaire d'autres organes tels que le rein [49, 50]. Comme pour le foie, il a été observé que la production de HGF-SF était induite pendant la prolifération compensatrice que l'on observe après une néphrectomie unilatérale ou une insuffisance rénale aiguë [50].

D'autres publications traitent de l'impact que le complexe HGF-SF/Met est susceptible d'avoir au cours de la carcinogénèse. On sait que c-MET est surexprimé dans des carcinomes du poumon, du pancréas, de la thyroïde, du côlon, de l'estomac et aussi dans des glioblastomes [51-55]. Environ 50 % des carcinomes papillaires de la thyroïde présentent une surexpression de c-MET, à laquelle est associé un pronostic défavorable (Suárez *et al.*, résultats non publiés). Cependant TPR-MET, la forme oncogénique réarrangée de c-MET n'a jamais été identifiée à ce jour de façon probante dans des tumeurs humaines ou animales.

Les effets mitogènes du HGF-SF, sa capacité de stimuler la motilité des cellules et leur dispersion, suggèrent que son interaction avec c-Met pourrait contribuer à la formation de métastases au moins dans le cas de certaines tumeurs d'origine épithéliale. La détection du HGF-SF dans les épanchements pleuraux provoqués par le développement de tumeurs métastasiées d'origine pulmonaire, mésothéliale ou mammaire, plaide en faveur de cette hypothèse [52].

Perspectives

Les interactions possibles du HGF-SF et de son récepteur c-Met peuvent être modulées à tous les stades, depuis le niveau d'expression propre à chacun des deux gènes, jusqu'aux maturations variées subies par leurs produits respectifs après traduction, en passant par l'épissage différentiel des ARNm transcrits. Il y a là, matière à un large éventail de régulations possibles (et de dysfonctionnements), dont l'activation constitutive du récepteur – ou au contraire son inhibition – par des isoformes antagonistes dérivées de l'un ou de l'autre gène ne représentent que les aspects les plus extrêmes.

Sur le plan fondamental une bonne connaissance de ces régulations paraît essentielle pour mieux discerner le rôle joué par le HGF-SF dans les relations qu'établissent les épithéliums avec leurs mésenchymes au cours du développement embryonnaire, de la différenciation et de la régénération tissulaire, enfin de la progression des cancers d'origine épithéliale, cancers les plus fréquemment rencontrés en pathologie humaine.

En clinique humaine et plus particulièrement en cancérologie, les perspectives d'applications – autres que diagnostiques – de ce que nous savons de l'interaction du HGF-SF avec c-Met paraissent encore bien incertaines. Pourtant, il existe déjà quelques indications encourageantes. Ainsi, la suramine, inhibiteur non spécifique du complexe HGF-SF/c-Met, peut induire la réversion vers un phénotype normal de kératinocytes humains anormalement différenciés [56]. D'autre part, le HGF-SF exerce un effet cytotoxique très net sur des cellules tumorales cultivées *in vitro*. Cela permet d'envisager la recherche d'un effet analogue *in vivo* sur des tumeurs issues du même type cellulaire ■

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Mlle Michelle Chaker qui a assuré la dactylographie et la présentation matérielle du manuscrit. Les résultats personnels mentionnés dans cette revue ont bénéficié du soutien financier de l'ARC (Contrat n° 3003).

Summary

The hepatocyte growth factor HGF-SF and its receptor c-Met: biological functions and oncogenic activation

The *c-MET* proto-oncogene encodes the transmembrane tyrosine kinase receptor for the hepatocyte growth factor-scatter factor (HGF-SF). This gene is widely expressed in adult and embryonic tissues as well as in many primary cell cultures and continuous cell lines, mostly of epithelial origin. The HGF-SF, a growth factor of mesenchymatous origin, was first considered as a mitogen for hepatocytes and a scatter factor for epithelial cells in culture. Actually, through the c-Met receptor signal transduction pathway, the HGF-SF interacts with a variety of epithelial or endothelial cells promoting such pleiotropic effects as: stimulation or inhibition of cell proliferation, chemotaxis, chemokinesis, invasiveness and capillary-like tubulogenesis *in vitro*, endothelial cell migration *in vivo*, developmental as well as tumoral angiogenesis. The c-Met/HGF-SF complex is also capable of mediating mesenchymal to epithelial cell transition. The stimulation of c-Met by HGF-SF activates several intracellular signalling cascades: a "mitogenic" one including MAP2 kinase and one or two others with "motogenic" effects comprising (PI)-3-kinase and still unknown SH factors (Shc). The oncogenic activation of c-MET can be achieved through different

mechanisms. Indeed, this gene was originally identified as an oncogene (*TPR-MET*) in transfected NIH-3T3 cells. In this case the activation was the consequence of a chromosomal rearrangement which substituted for the extracellular and transmembrane domains of *MET*, the N-terminal region of an unrelated gene denominated *TPR* (for translocated promoter region). Only two examples of a *MET* proto-oncogene activated by rearrangement have been reported until now, in two different human cell lines transformed *in vitro* after treatment by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG). In naturally occurring tumors and *in vitro* cultivated cancer cells, the *c-MET* proto-oncogene has been frequently found amplified and/or overexpressed. Transfection of a foreign *c-MET* gene can also lead NIH-3T3 cells to transformation by creating an autocrine loop involving ectopic *met* expression and endogenous murine HGF-SF production. Finally, spontaneously transformed NIH-3T3 cells often exhibit an endogenous *c-met* amplification and overexpression. The pleiotropic activity of the c-Met/HGF-SF complex, may result in different preventive and therapeutic applications.