

Communication inter cellulaire : cytokines et facteurs de croissance

- petites molécules protéiques (à l'exception des prostaglandines)
 - solubles (peuvent aussi être liées à la matrice extracellulaire et aux membranes cellulaires)
 - agissent sur les cellules du voisinage et sur la matrice extracellulaire via les cellules
 - se lient à des récepteurs transmembranaire spécifiques

dénomination commune :

- cytokine : induisent un effet catabolique sur la matrice (Interleukines 1 et 6, TNF)
- facteurs de croissance : effet positif, anabolique

Principaux facteurs de croissance

- **Facteur de croissance dérivé des plaquettes : PDGF**
-
- **Insulin-like Growth factor I et II (somatomédine C et A) : IGF I et II**
-
- **Facteur de croissance fibroblastique : FGF**
-
- **Facteur de croissance transformant β : TGF β**

Principaux facteurs de croissance

- cellule cible = cellules mésenchymateuse, endothéliale
- Fonction : $\uparrow$ prolifération et $\pm$ diff. $\rightarrow \uparrow$ synthèse matrice
- cellule sécrétrice = plaquettes, monocytes, cellules endothéliale, mésenchymateuse

Principaux facteurs de croissance

-stockées dans les matrices extracellulaires

TGF β , FGF, IGF1

**-relargage des matrices extracellulaires lors de leur
dégradation → Permettent le remodelage normal des
matrices et la réparation des plaies**

En excès induisent fibroses :

cirrhose hépatique

glomérulosclérose (rein)

moelle hématopoïétique

(myelosclérose)

Principaux types de récepteurs

I SIGNALISATION PAR L'INTERMÉDIAIRE DE RECEPTEURS DE SURFACE LIES A DES PROTEINES G

II SIGNALISATION PAR L'INTERMÉDIAIRE DE RECEPTEURS DE SURFACE LIES A DES ENZYMES

- récepteurs à guanylate cyclase
- récepteurs à activité thyrosine kinase (PDGF, IGF, FGF)
- récepteurs associés à des thyrosines kinases (IL6)
- récepteurs à thyrosine phosphatases
- récepteurs à activité sérine-thréonine kinase (TGF β)

III SIGNALISATION PAR L'INTERMÉDIAIRE DE RECEPTEURS CANAUX IONIQUES

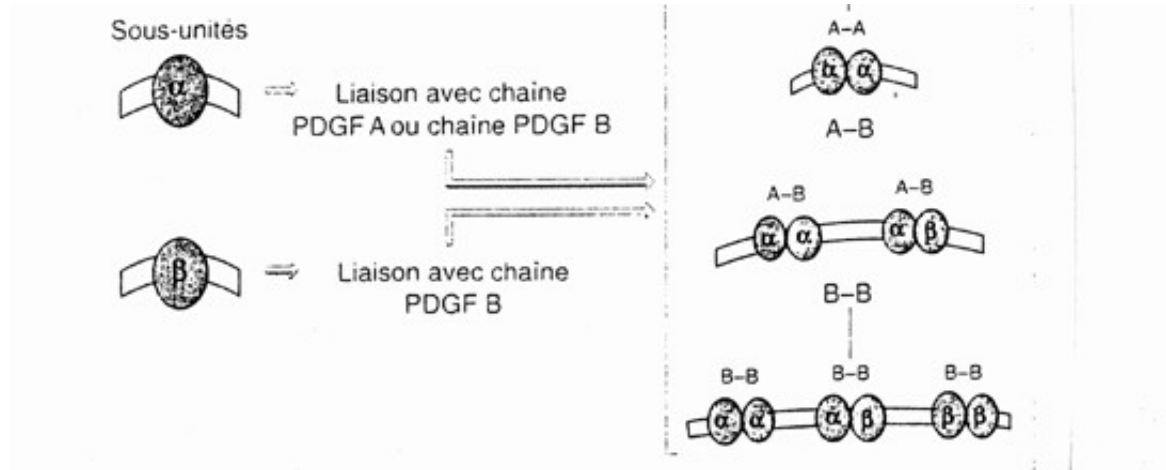
PATELET DERIVED GROWTH FACTOR : PDGF, Structure

**-2 chaines A et B (c-cis proto-oncogène)
encodées par deux gènes différents.**

hétérodimère AB et homodimères AA ou BB.

**sécrété par : plaquettes, monocytes,
fibroblastes, C Cancéreuses**

PATELET DERIVED GROWTH FACTOR : PDGF, Récepteurs



- Dimères, activité thyrosine kinase intrinsèque
- les 2 sous unités
 - α pour la chaîne A et B
 - β pour la chaîne B
- présent uniquement sur les C. mésenchymateuses

PATELET DERIVED GROWTH FACTOR : PDGF, rôle

Activité biologique particulière

induit la contraction et prolifération des c. musculaires lisses

Applications

Physiopathologie :

athérosclérose

présent dans l'infiltrat des plaques d'athérome.

fibrose : myélofibrose, fibrose pulmonaire

Cancers : sécrété par de nombreux cancers. Rôle dans la production du stroma tumoral.

FIBROBLAST GROWTH FACTOR :

FGF, Structure

famille de protéines d'environ 150 aa codés par des gènes différents : 9 FGF

famille de récepteur (thyrosine kinase) également : 4FGF-R pas de limitation récepteur-ligand, redondance

FIBROBLAST GROWTH FACTOR : FGF, Structure

Table 1

Receptor specificity of the different FGF ligands.

(Location) FGF receptor	FGF ligand		FGF1	FGF2	FGF3	FGF4	FGF5	FGF6	FGF7	FGF8b	FGF8c	FGF9
(8p12-p21) FGFR1												
IIIb	+++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IIIc	+++	+++	-	+++	++	++	-	-	-	-	-	+
(10q25-q26) FGFR2												
IIIb	+++	-	++	-	-	-	+++	-	-	-	-	-
IIIc	+++	++	-	+++	+	++	-	+	+	-	-	+++
(4p16) FGFR3												
IIIb	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
IIIc	+++	+++	-	++	-	-	-	-	+++	++	++	+++
(5q35) FGFR4 (IIIc)												
	+++	+++	-	+++	-	+++	-	++	+	+	+	+++

Relative mitogenic activity normalized to that of FGF1 (100%): +++, >70%; ++, 46-70%; +, 20-45%; -, <20% (data taken from [2] and [13]).
The chromosome locations for the receptor genes are given in brackets.

FIBROBLAST GROWTH FACTOR :

FGF, activité biologique

- augmente la prolifération des cellules du mésoderme : en particulier endothéliale,
- augmente la différenciation des cellules endothéliales
- diminue la différenciation des ostéoblastes chondrocytes et des cellules musculaires lisses
- facteur très angiogénique

FIBROBLAST GROWTH FACTOR :

FGF, liaison à la matrice

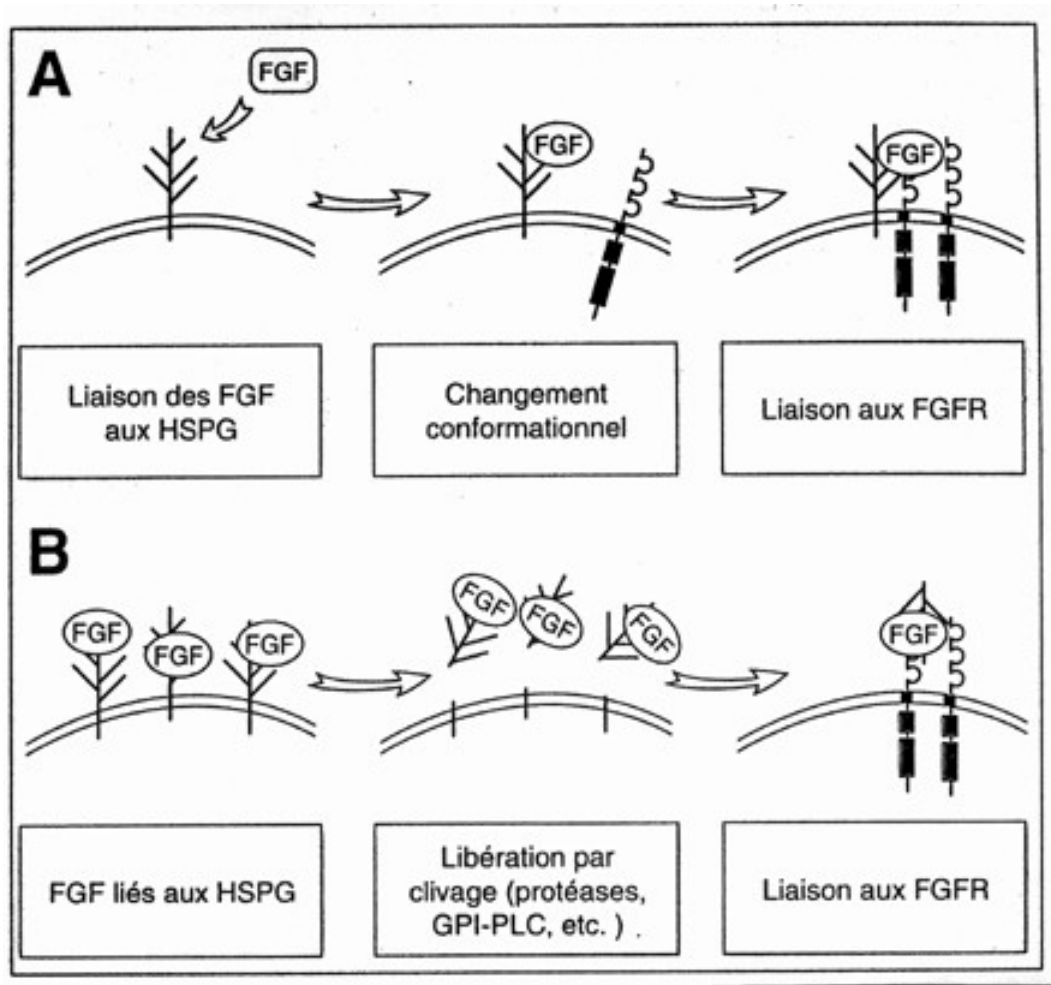
FGF : liaison aux protéoglycannes

- dans les matrices liaison à des héparanes sulfates**

- récepteur de faible affinité = protéoglycane trans-membranaire : syndécan**

FIBROBLAST GROWTH FACTOR :

FGF : syndécan



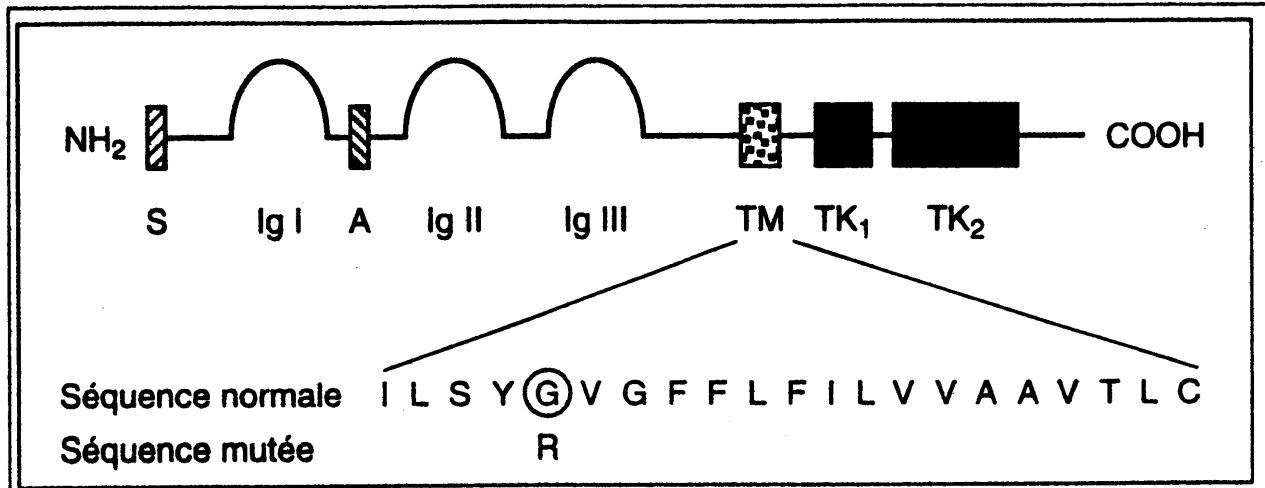
Achondroplasie



Achondroplasie

Achondroplasie = nanisme le plus fréquent (prévalence= 4/1000)

Mutation activatrice dans le domaine trans-membranaire du FGFR 3 : pas de différenciation des chondrocytes de la plaque de croissance



INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS 1 ET 2

Polypeptides de 7,5 kD ayant 70% d'homologie , IGF1 et2

IGF1 :

Synthétisé par le foie

forme majoritaire circulante chez l'adulte

hormone

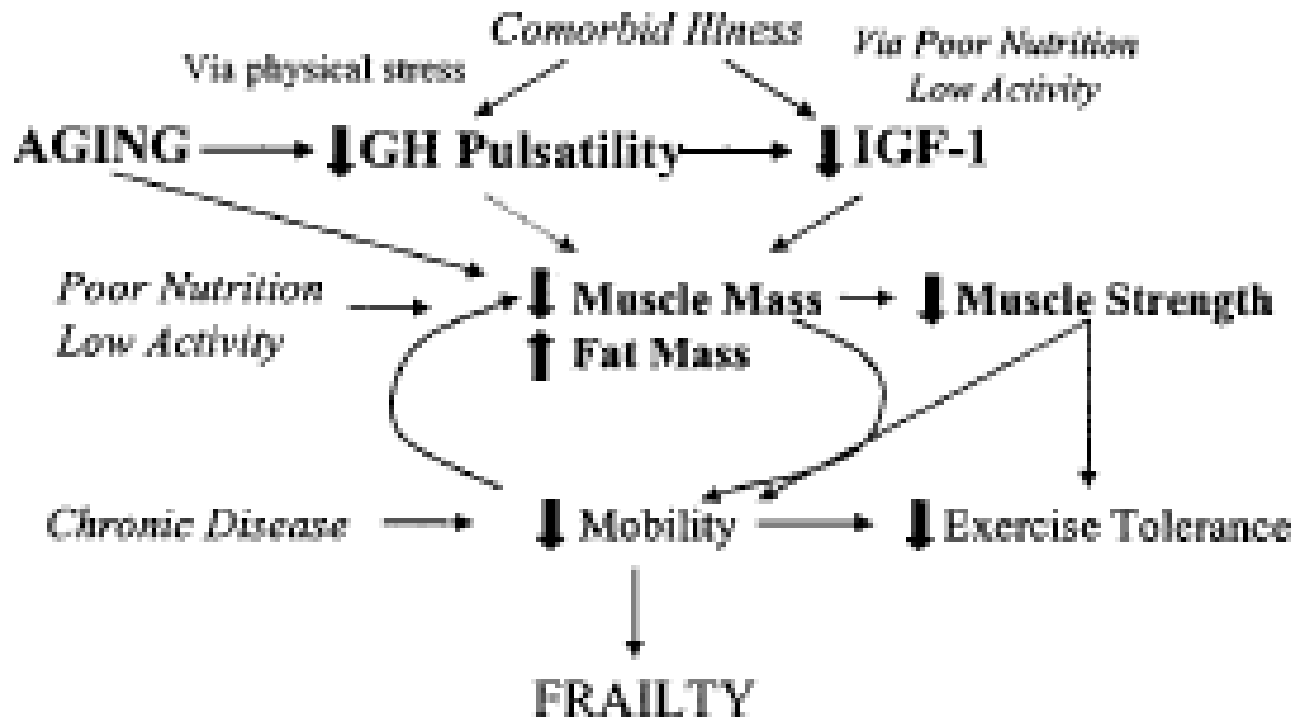
synthèse régulée au niveau du foie par :

- hormone de croissance GH ++**
- état nutritionnel : (protides)**
- insuline**
- activité physique**

circule à une concentration du ng/ml

peut être dosé par dosage radioimmuno.

Evolution des taux plasmatiques d'IGF1 durant la vie



INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS 1 ET 2

IGF2

**Synthétisé par la plus part des cellules
mésenchymateuses de l'organisme**

Facteur autocrine-paracrine

régulation idem IGF1

**peut en outre être stimulé par d'autres facteurs
endocriniens différents dans chaque tissu**

**IGF 1 et 2 Rôle de médiateur de l'effet anabolique
des autres hormones +++**

INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS 1 ET 2

Protéines de liaison : Insulin like growth factor binding protein = IGF-BP

6 différentes ont été décrites :

IGFBP3 = principale forme de liaison dans le sérum humain

IGFBP5 = principale forme de liaison dans les matrices extracellulaires

-modifient l'action en + ou- des IGF

-ont leur propre régulation endocrinienne

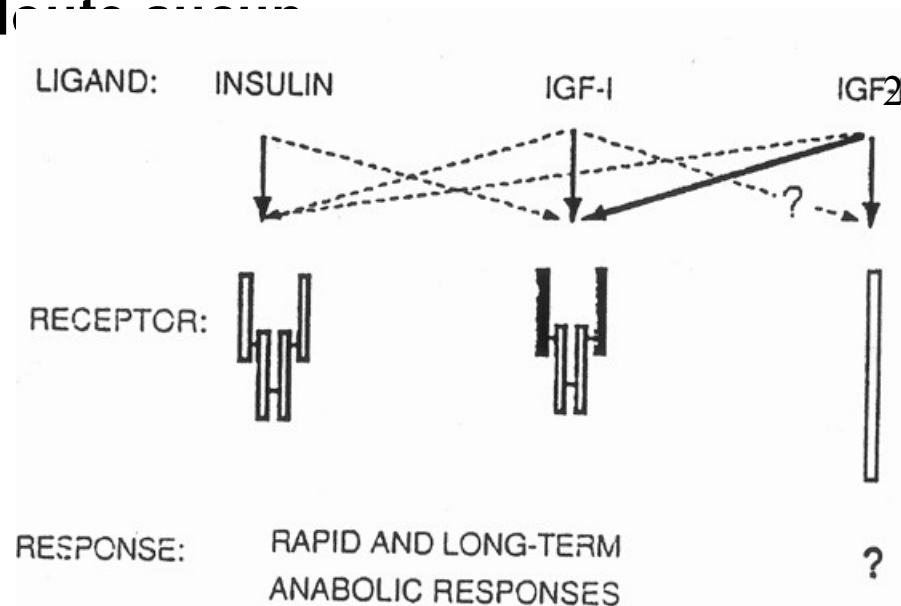
INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS 1 ET 2

2 types de récepteurs

récepteur de type 1 : similaire à celui de l'insuline : activité tyrosine kinase

lie IGF1>IGF2>insuline.

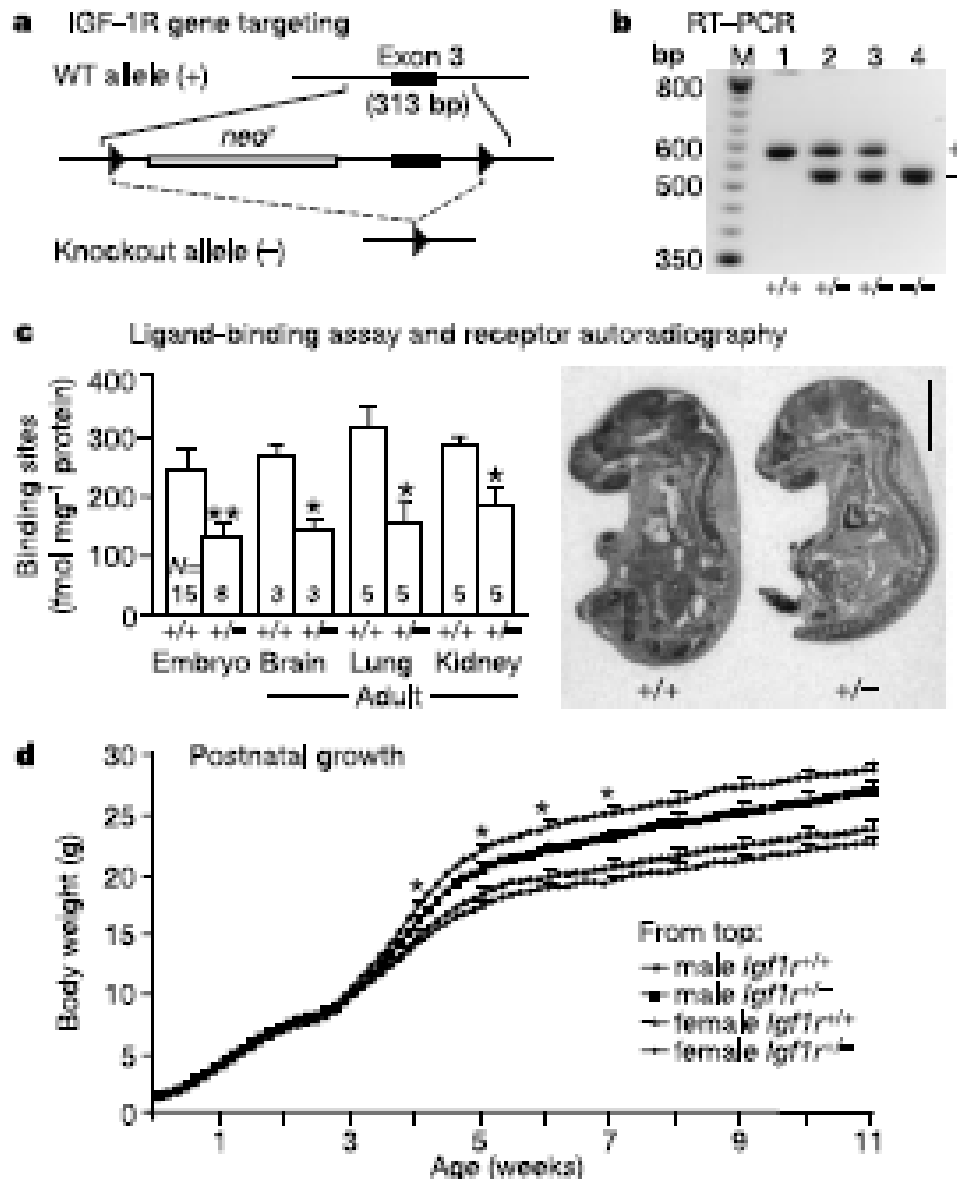
récepteur de type 2 : identique au récepteur pour le mannose 6 phosphate. Rôle dans la transduction du signal ? sans doute crucial



Fonction biologique des IGF

- Augmentent prolifération + et différenciation des cellules mésenchymateuses et synthèse de matrice

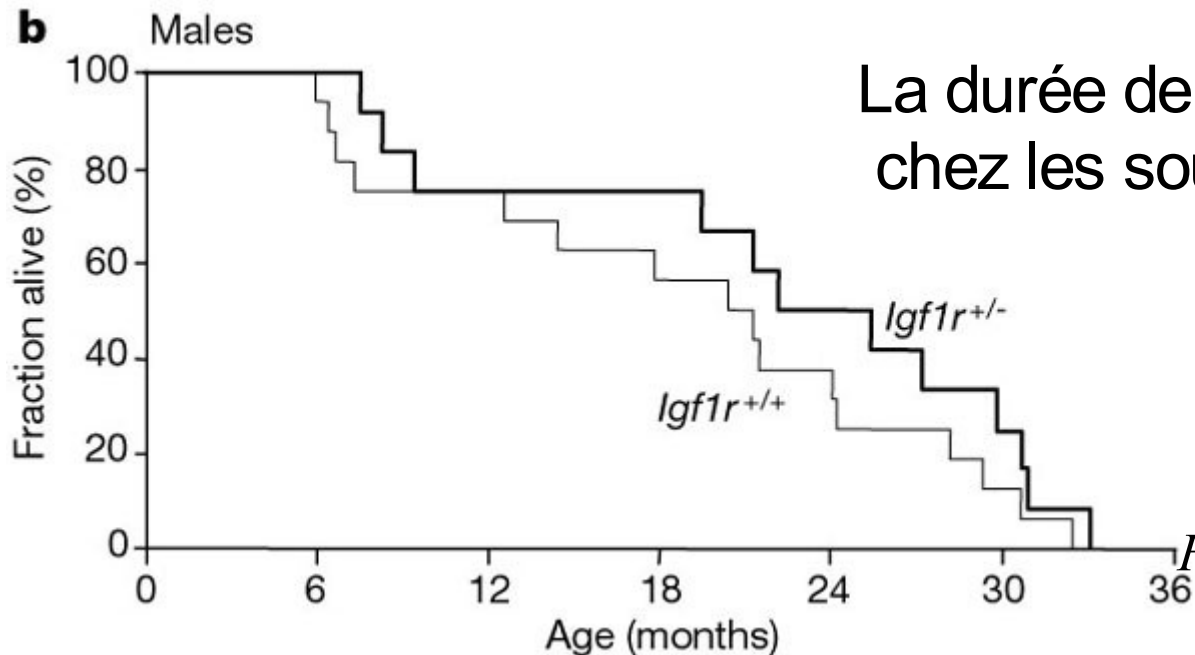
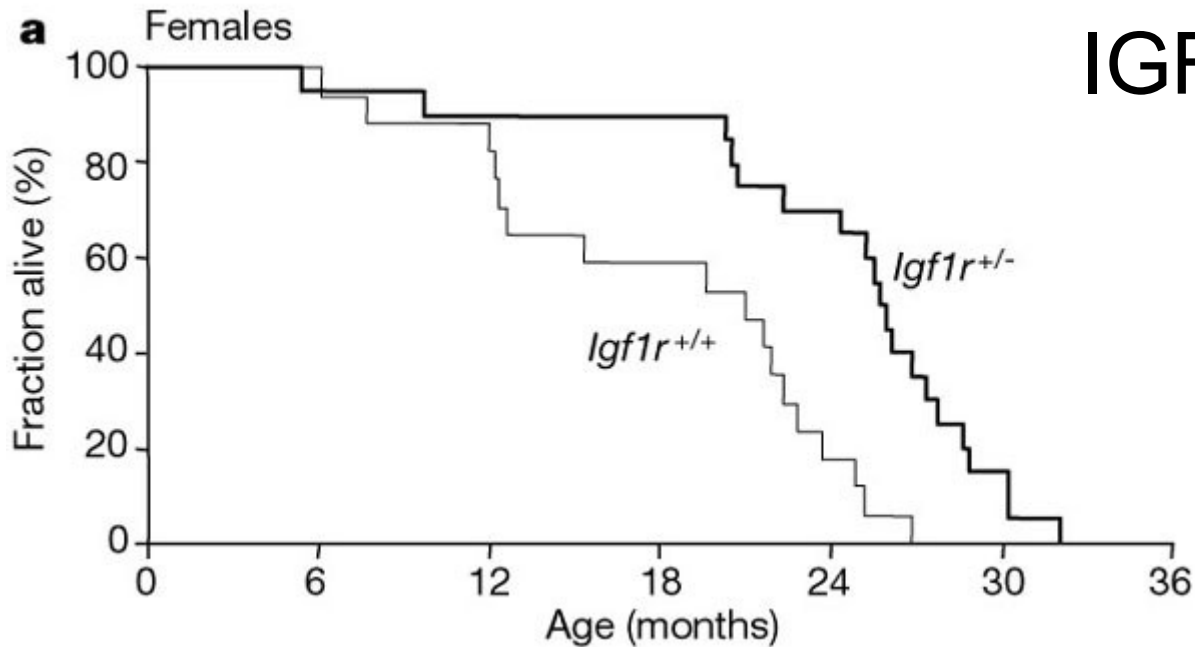
IGF1 et mortalité



Création de souris
Invalidée hétérozygote
Pour le récepteur IGF1

Holzenberger Nature 2003

IGF1 et mortalité

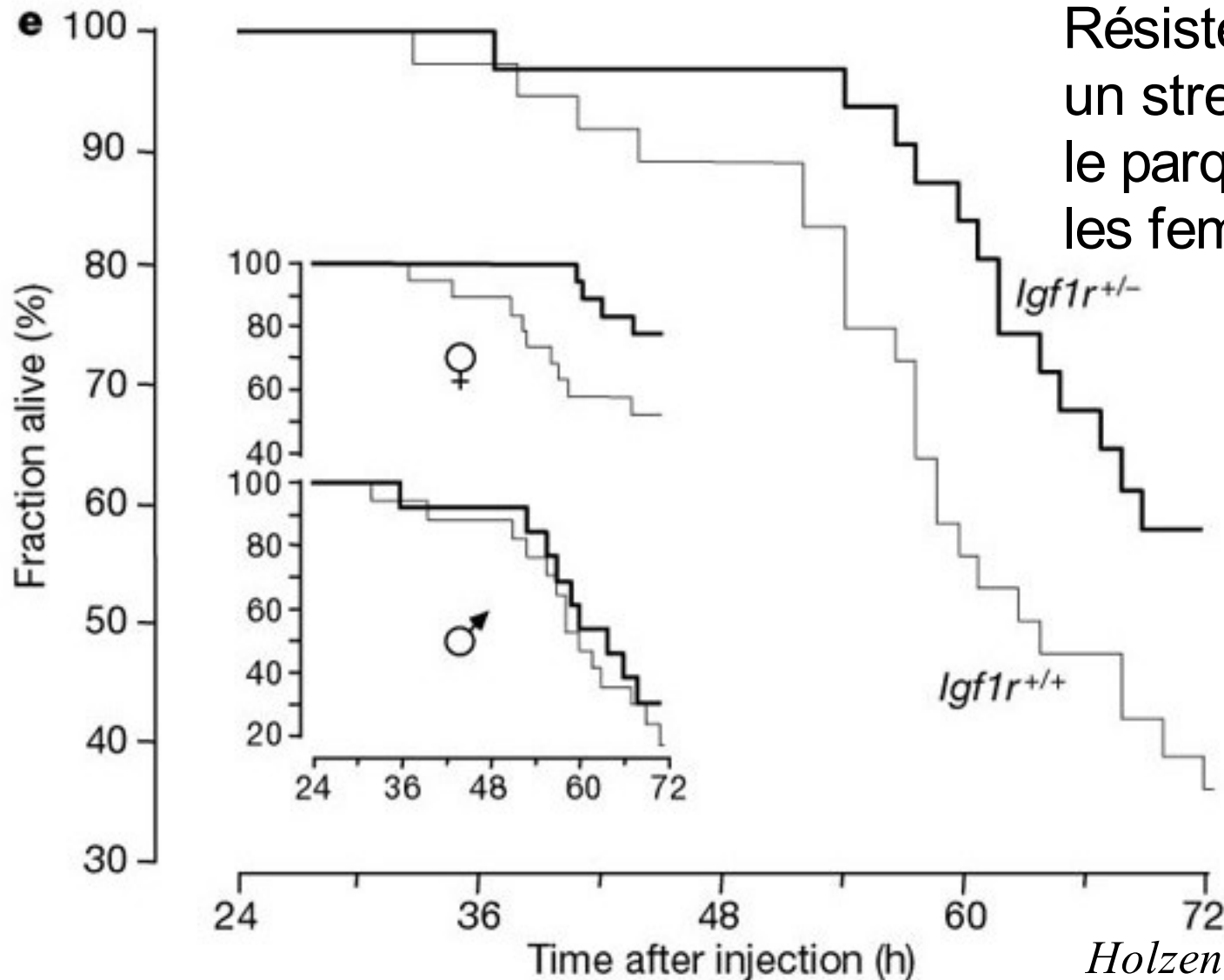


La durée de vie est augmentée
chez les souris femelle IGF-R1-/+

Holzenberger Nature 2003

IGF1 et mortalité

Les souris IGF-R1-/+
Résistent mieux à
un stress oxydant par
le parquat surtout
les femelles



INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS 1 ET 2

Rôle biologique particulier des IGF

augmente le transport intracellulaire du glucose et des acides aminés (hypoglycémiant).

Applications

Au cours du vieillissement les taux sériques et tissulaires d'IGF diminuent (hormone de croissance aussi).

Diminution parallèle à la synthèse de matrice avec le vieillissement.

L'utilisation thérapeutique est freinée par l'effet hypoglycémiant.

Risque d'augmentation de la tumorigénèse

Transforming growth factor β : TGF β

Une familles de facteurs

-TGF β 1...6 (1 à 3 chez l'homme) 70% homologie, BMP (Bone Morphogenic protein), hormone anti-mullérienne

Dimère de 25kd, synthétisés sous forme latente

synthétisé par toutes les cellules, en particulier plaquettes et ostéoblastes.

TGF β

stocké:

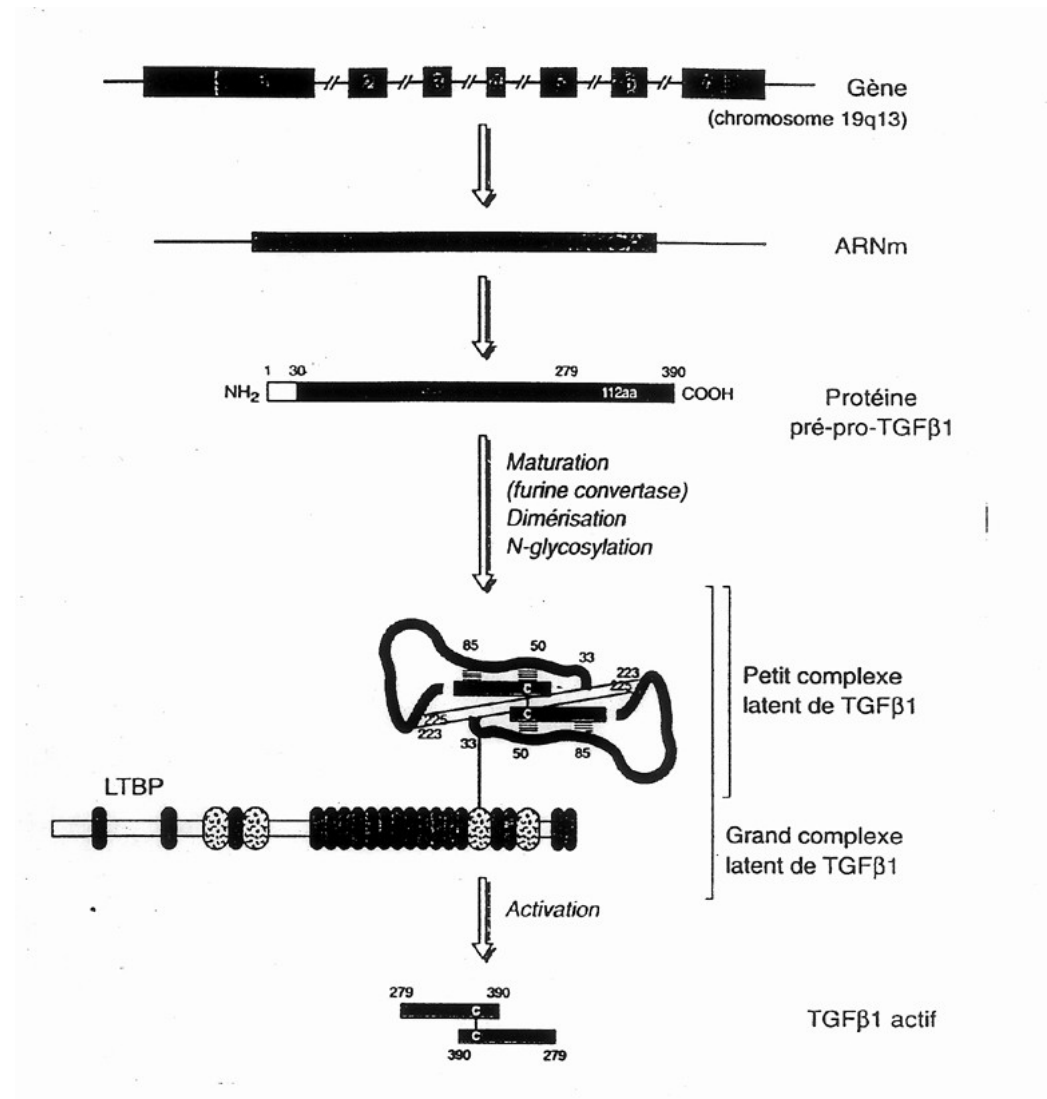
- dans les matrices extracellulaires, lié à de petits protéoglycannes : *décorine et biglycan*.**
- sur la membrane des c. lié à un autre protéoglycanne transmembranaire, *le betaglycane (récepteur de type III)***

récepteurs sur toutes les cellules.

La régulation (control) de son activité biologique se fait par son activation.

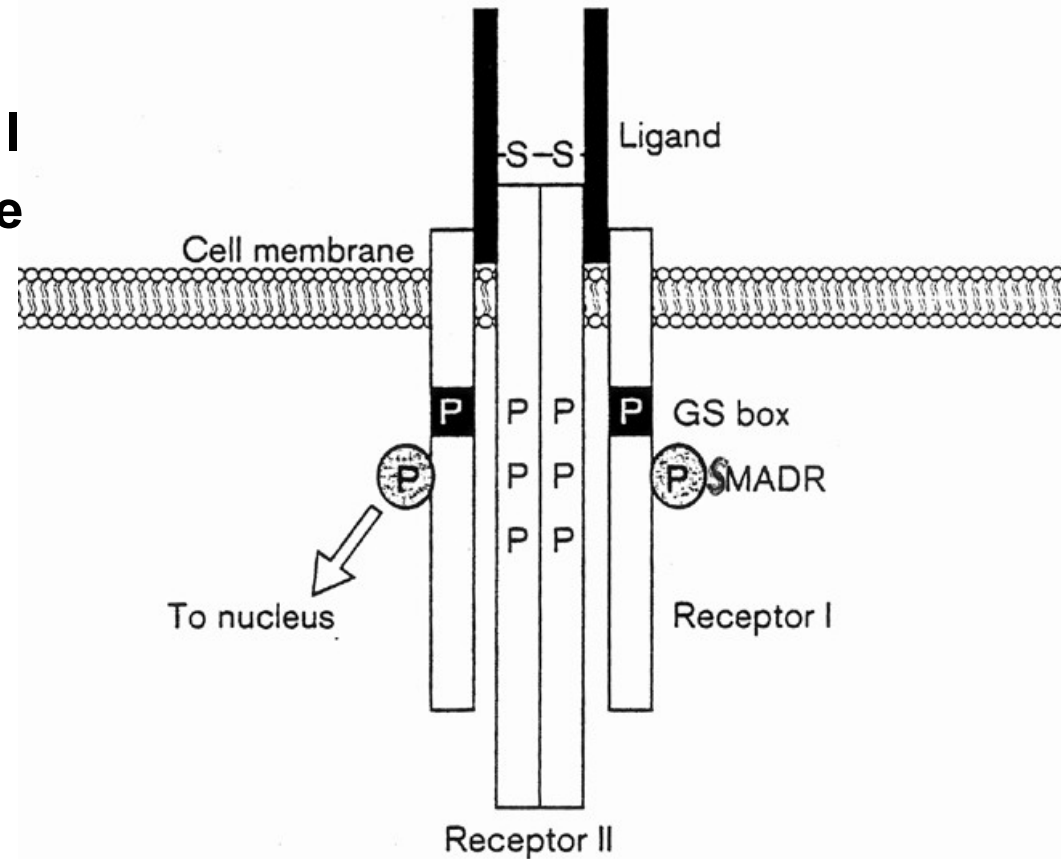
Activation du TGF β

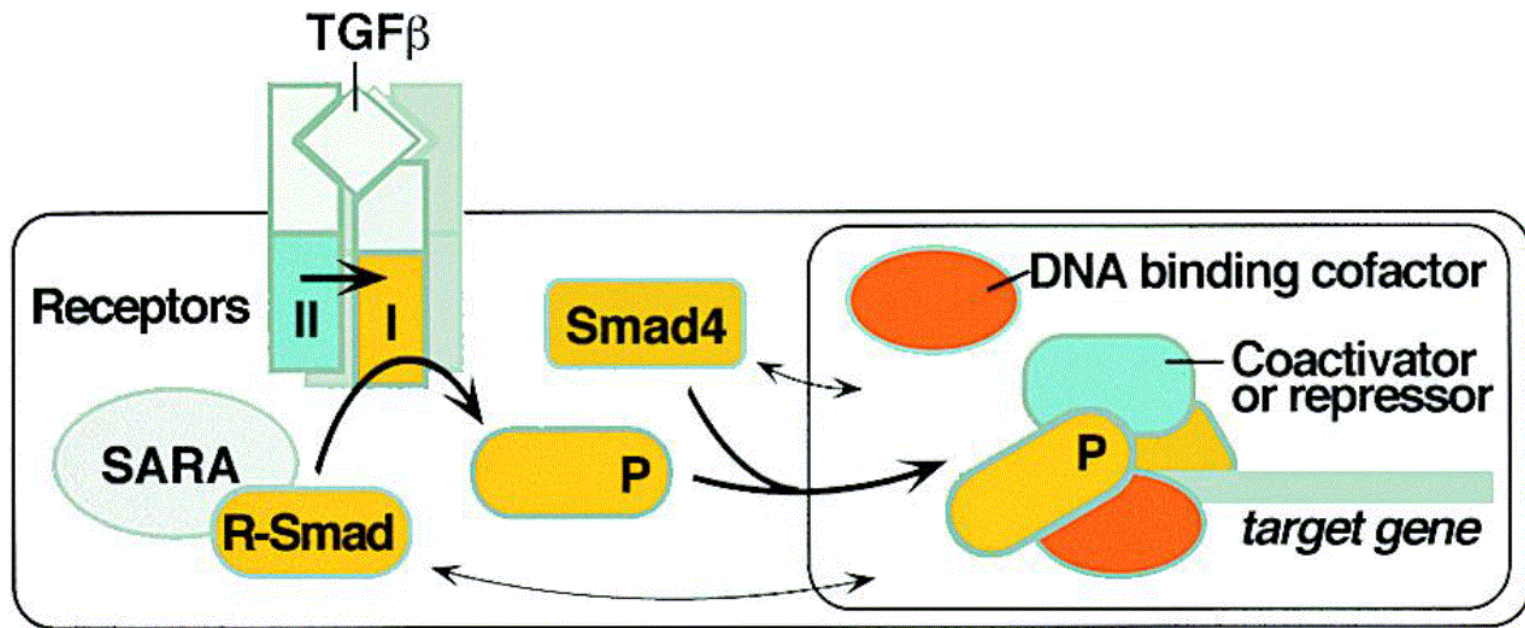
Mode d'activation :
pH acide (ostéoclaste)
protéolyse : plasmine++,
cathépsine



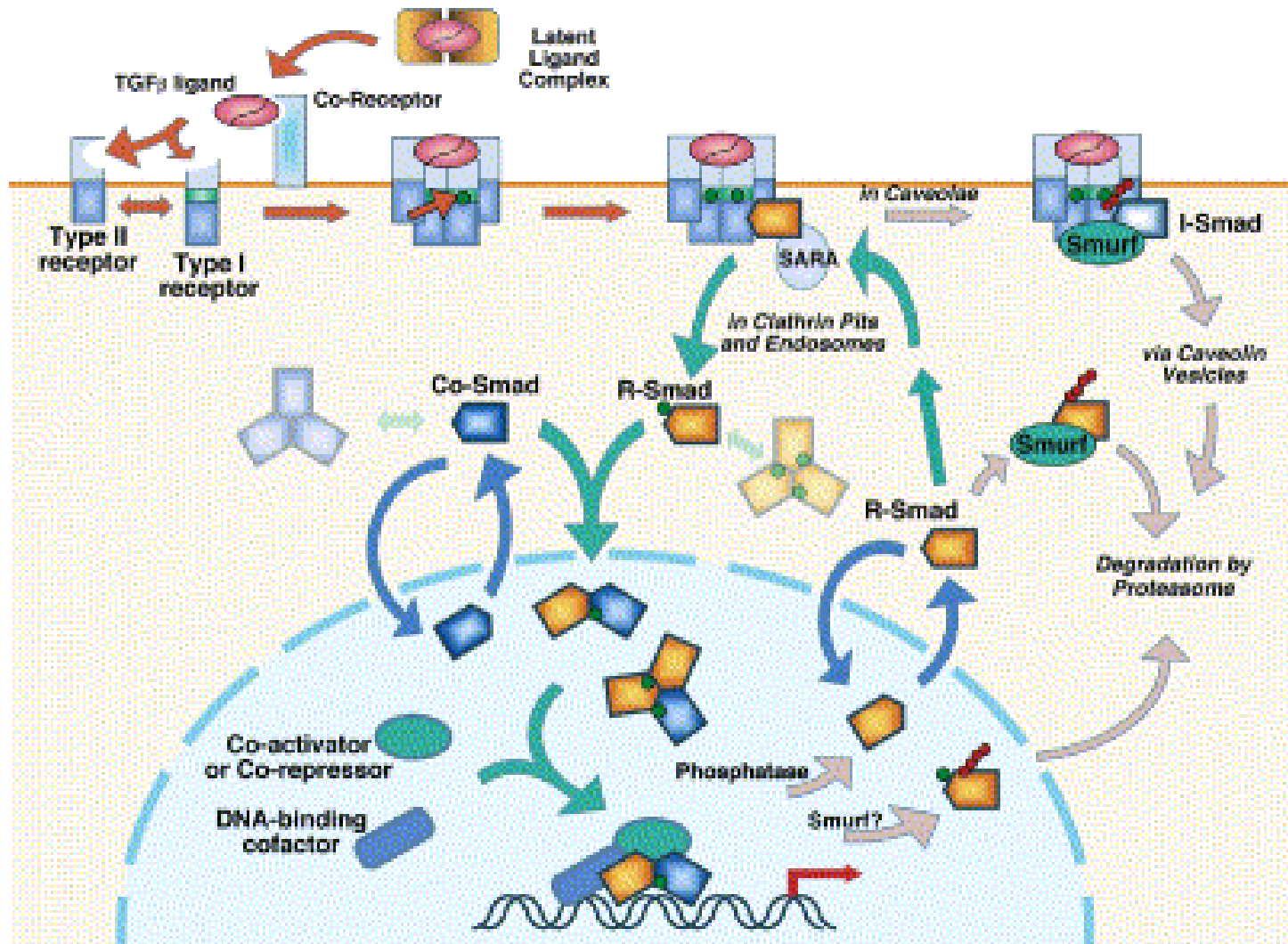
Récepteurs du TGF β

**Liaison ligand récepteur II →
recrutement du récepteur type I
→ Formation d'hétérotétramère
phosphorylation du récepteur
type 1 → phosphorylation des
protéines "smad »
(facteurs de transcription) →
passage dans le noyau et
activations de certains gènes**





- L'activation du récepteur type I conduit à la phosphorylation des R-smad (smad 2 et 3....).
- Elles se détachent donc des SARA qui les maintenaient dans le cytoplasme
- La Co-smad (smad 4) est recrutée
- L'ensemble des smad passe dans le noyau et lie
- des co répresseurs ou activateurs sur le promoteur des gènes cibles

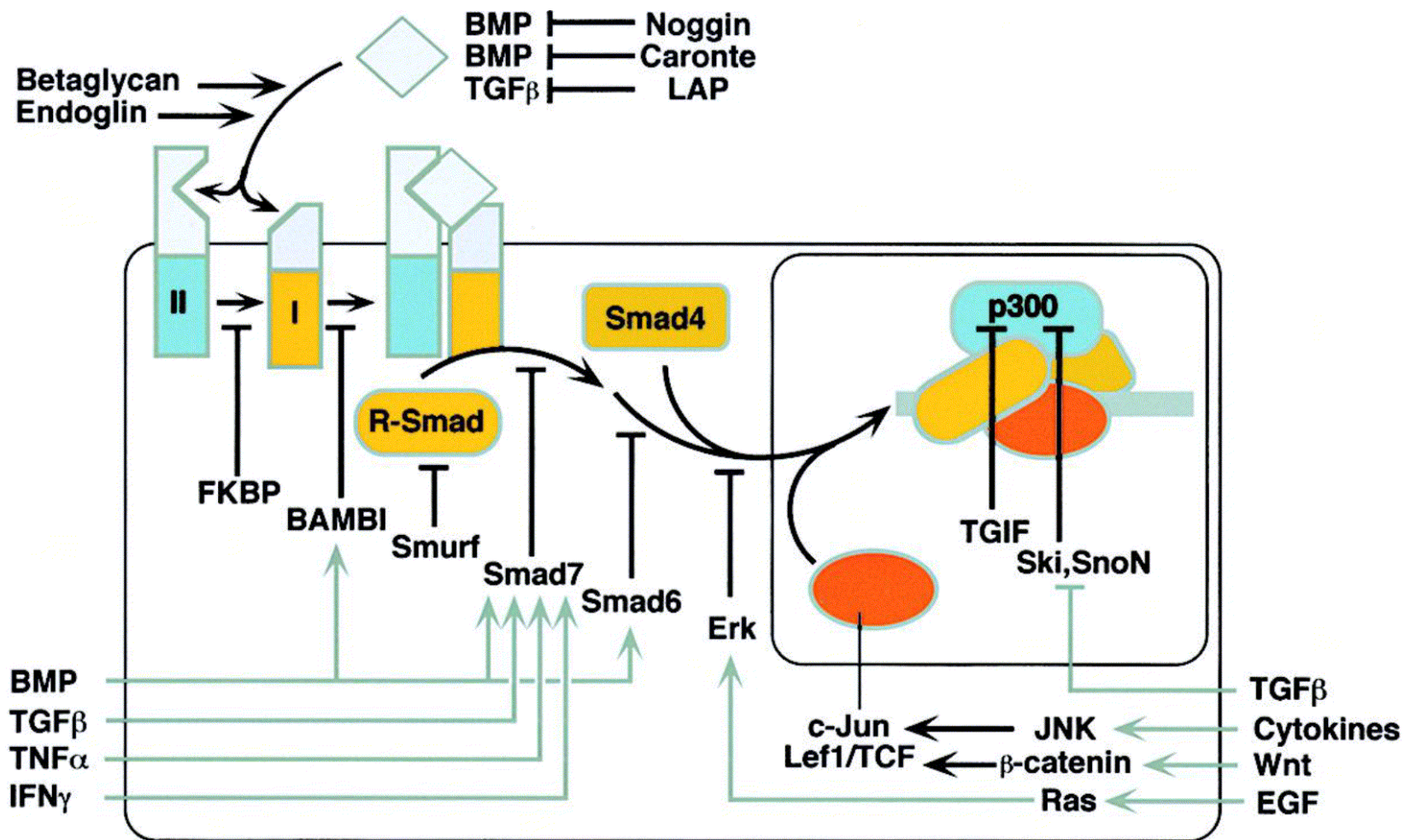


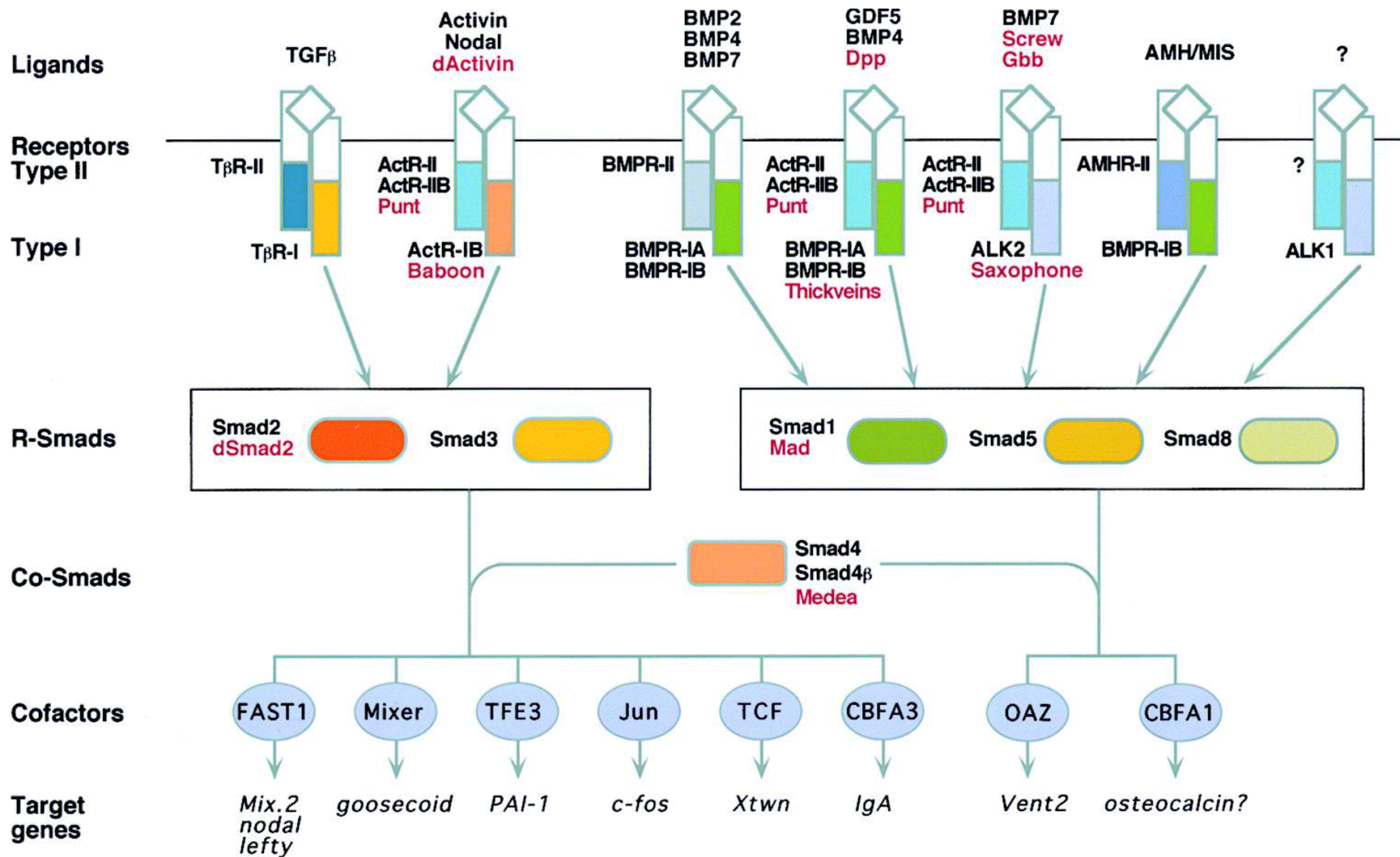
La famille du TGF- β et la signalisation

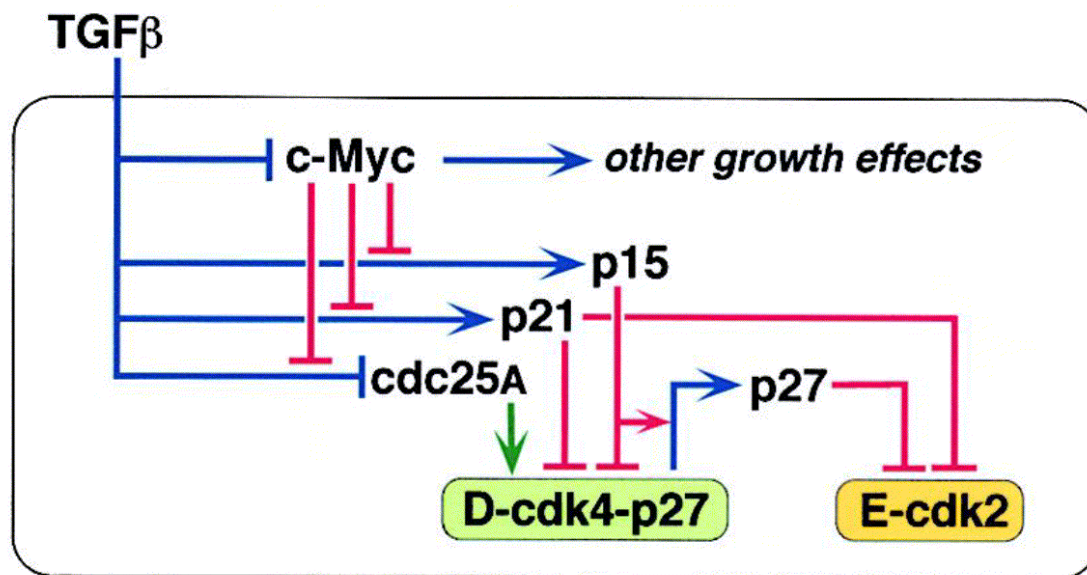
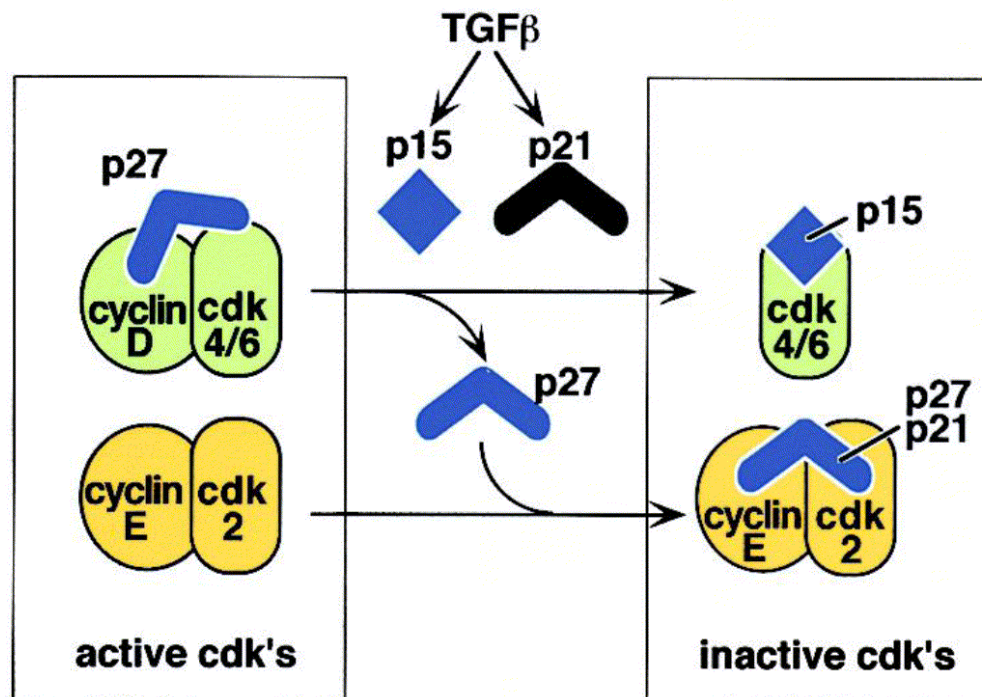
- En fonction des ligands la structure des récepteurs I et II est différente (Ex BMP-RI et BMP-RII)
- Les R-Smad sont aussi différentes
- Co smad identique
- Cofacteurs différents

Activation du TGF β : control

- Nombreux contrôles physiologiques possibles :
 - inhibiteurs de l'accès au récepteur
 - inhibiteurs de l'activation du récepteur,
 - Inhibiteurs des smad,
 - corépresseurs





A**B**

Effet anti-prolifératif du TGF- β

Le TGF- β arrête les cellules en G1 (effet réversible si on l'enlève)

Le TGF- β augmente l'expression de la **CDI p27 qui se lie à CDK2-cycline E +++**

Le TGF- β en inhibant ces complexes empêche la phosphorylation de Rb et donc la progression du cycle.

Dans les cellules épithéliales :

hépatiques

coliques

kératinocytes

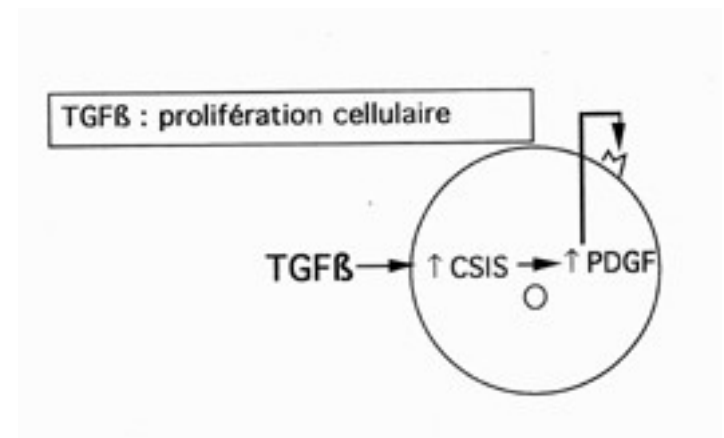
certaines cellules tumorales

Effet prolifératif du TGF- β

cellules mésenchymateuses
fibroblastes
ostéoblastes

Mécanisme :

↑ de la production de cis $\Rightarrow$ ↑
prolifération des cellules qui
possèdent un récepteur pour le
PDGF par effet autocrine



TGF- β : rôle physiopathologique

**Arguments expérimentaux animaux et humain
en faveur d'un rôle dans la pathogénie des fibroses**

TGF β et Immunorégulation

**diminution de la prolifération des lymphocytes et
monocytes :les souris knock out ont une
inflammation multifocale**

Cancerologie réparation des plaies

Grande variété de maladies héréditaires dues à des mutations dans la voie du TGF-beta

