

M/S : médecine sciences



Les récepteurs à domaine discoïdine: une variété de récepteurs à activité tyrosine kinase se liant aux collagènes

Collagen receptors: discoidin domain family

Raymond Ardaillou

Volume 19, Number 6-7, juin-juillet 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/006818ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Ardaillou, R. (2003). Les récepteurs à domaine discoïdine: une variété de récepteurs à activité tyrosine kinase se liant aux collagènes. *M/S : médecine sciences*, 19(6-7), 651–653.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

The logo for Érudit, featuring the word 'Érudit' in a bold, red, sans-serif font.

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>



ducteurs sensibles à la chaleur (récepteurs TRPV1) présents dans les terminaisons périphériques. Soulignons que ce processus, affectant la traduction de TRPV1 sans affecter sa transcription, échappe à toute méthode de détection reposant sur la régulation différentielle de l'expression de gènes, comme les puces à ADN ♦

Heat hyperalgesia during inflammation: involvement of TRPV1

RÉFÉRENCES

1. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmall R, Woolf C. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 2002; 36: 57-68.
2. Ji RR, Befort K, Brenner GJ, Woolf CJ. ERK MAP Kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* 2002; 22: 478-85.
3. Ji RR, Baba H, Brenner GJ, Woolf CJ. Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. *Nat Neurosci* 1999; 2: 1114-9.

NOUVELLE

Les récepteurs à domaine discoïdine : une variété de récepteurs à activité tyrosine kinase se liant aux collagènes

Raymond Ardaillou

➤ C'est en recherchant des protéines à activité tyrosine kinase dans les cancers du sein qu'une nouvelle variété de récepteurs appartenant à cette famille fut identifiée [1]. Elle se distingue des autres récepteurs à tyrosine kinase par la présence dans la région amino-terminale extracellulaire d'un domaine homologue à la discoïdine, lectine initialement décrite chez l'amibe *Dictyostelium discoideum*. De tels domaines ont été également trouvés dans d'autres protéines sécrétées ou associées à la membrane cellulaire comme les facteurs de coagulation V et VIII, les neuropilines qui sont des récepteurs du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et la rétinoshisine présente dans la rétine. Il existe deux gènes distincts codant pour deux types de récepteurs, DDR1 et DDR2. Si au début de leur histoire, ces récepteurs furent considérés comme orphelins, le rôle connu du domaine discoïdine dans l'agrégation des amibes fit rapidement penser qu'ils devaient intervenir dans l'adhérence à la matrice extracellulaire, ce qui fut confirmé par la

démonstration que le collagène était leur ligand physiologique [2]. Les DDR s'ajoutent donc aux intégrines comme deuxième famille de récepteurs du collagène, mais s'en différencient par leur activité tyrosine kinase. DDR1 lie les collagènes I à V ainsi que le collagène VIII alors que DDR2 reconnaît seulement les collagènes fibrillaires I et III. DDR1 se présente sous plusieurs isoformes issues d'un épissage alternatif. Les isoformes a et b diffèrent par la présence dans DDR1b de 37 acides aminés supplémentaires dans la région juxta-membranaire. Les isoformes d et e sont dépourvues d'activité tyrosine kinase et, de ce fait, ne sont pas fonctionnelles. DDR1 est exprimé dans l'ectoderme chez l'embryon, dans les épithéliums, les fibroblastes et les macrophages chez l'adulte. L'expression de DDR2 est restreinte aux muscles, cœur, vaisseaux et tissu conjonctif. Les récepteurs DDR comportent, en plus du domaine discoïdine extracellulaire amino-terminal qui lie le collagène, un domaine transmembranaire, un domaine de glycosylation intermédiaire

Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France.
raymond.ardaillou@tnm.ap-hop-paris.fr

entre les deux précédents et un domaine intracellulaire porteur de l'activité tyrosine kinase [3]. DDR1 et DDR2 sont détectés sous la forme de protéines glycosylées de 125 et 130

kDa, respectivement. Le traitement par la tunicamycine ramène leur poids moléculaire à 102 et 106 kDa. La liaison du collagène à DDR1 est suivie du détachement d'une protéine soluble de 54 kDa d'une protéine de 63 kDa restant ancrée à la membrane. Ce processus résulte de l'activation d'une endoprotéase présente dans la structure même du récepteur ou d'une protéase de voisinage [4].

Caractéristiques fonctionnelles des récepteurs DDR

Le récepteur se dimérise après sa liaison au collagène. Seul, le collagène natif dans sa configuration de triple hélice est reconnu. Le collagène est actif qu'il soit soluble ou immobilisé. La dimérisation entraîne un réarrangement structural qui se transmet à travers la membrane et provoque l'activation des domaines tyrosine kinases intracellulaires. Il en résulte la phosphorylation de résidus tyrosine qui vont constituer des sites de liaison pour des protéines adaptatrices, première étape de la signalisation. À la différence des autres récepteurs à tyrosine kinase reconnaissant les facteurs de

croissance, tels le facteur de croissance épidermique (EGF) ou le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), activés en quelques secondes, les DDR s'activent lentement. Leur phosphorylation n'est détectable qu'après une exposition prolongée au collagène et se maintient plus de 16 heures. Les étapes suivantes de la signalisation sont maintenant mieux connues. La tyrosine kinase Src est nécessaire pour obtenir une phosphorylation maximale de DDR2 et son association à Shc, une molécule adaptatrice. De même, DDR1 après activation se lie au domaine amino-terminal PTB (*phosphotyrosine binding*) de Shc (Figure 1). L'activation en aval d'autres kinases a été recherchée. Dans les cellules mésangiales de souris, le collagène exerce un effet stimulateur direct sur les kinases ERK1 et ERK2 (*extracellularly-regulated kinases*) et sur la kinase p38. De façon inattendue, ces trois kinases sont stimulées spontanément dans les cellules mésangiales de souris invalidées pour le gène DDR1 (*DDR1*^{-/-}). L'absence de récepteurs fait qu'elles répondent peu ou pas à l'addition de collagène [5]. Les effets biologiques des récepteurs DDR ont été étudiés chez l'animal entier en utilisant des animaux invalidés pour l'un ou l'autre des deux gènes et *in vitro* sur des cultures cellulaires. Les souris *DDR1*^{-/-} sont viables, mais plus petites que les témoins. Les femelles sont peu fécondes du fait de troubles de l'implantation de l'œuf fécondé et ont un déficit de développement mammaire. Les souris *DDR2*^{-/-} sont également des souris naines dont la peau cicatrise lentement après blessure cutanée. Les études *in vitro* ont porté pour l'essentiel sur les interactions de cellules provenant de souris invalidées pour chacun des deux gènes et de souris sauvages avec la matrice extracellulaire (MEC), c'est-à-dire l'attachement des cellules, leur capacité de migration et la dégradation de la matrice par l'activation des métalloprotéases matricielles (MMP). Des effets sur la prolifération cellulaire sont également observés. Le degré d'attachement au collagène et de migration

vers du collagène des cellules musculaires lisses vasculaires *DDR1*^{-/-} est moindre que celui des cellules *DDR1*^{+/+}. Les activités des MMP-2 et -9 sont simultanément réduites. La transfection des cellules déficitaires par l'ADNc *DDR1b* restaure un phénotype normal alors que la transfection par l'ADNc d'une isoforme sans activité tyrosine kinase est sans effet [6]. De même, les cellules mésangiales de souris *DDR1*^{-/-} adhèrent moins au collagène, mais de façon inattendue prolifèrent plus rapidement que les cellules témoins [5]. La prolifération de fibroblastes *DDR2*^{-/-} et leur capacité à migrer dans un gel de collagène en réponse à un stimulus chimiotactique sont fortement diminuées. L'expression et l'activité de la MMP-2 sont également réduites. Tous ces déficits sont corrigés par la réintroduction du gène *DDR2* dans les cellules [7]. Des cellules hépatiques étoilées (cellules de Kupffer) surexprimant *DDR2* prolifèrent plus vite et migrent plus facilement que des cellules provenant de souris sauvages. L'expression de MMP-2 est augmentée dans ces cellules et l'inhibition de l'activité de MMP-2 par l'ajout de TIMP-2 (*tis-*

sue inhibitor of metalloproteases) bloque la prolifération, suggérant que l'effet mitogène de *DDR2* dépend de l'activation de MMP-2 [8].

Les DDR en pathologie

Les DDR semblent impliqués dans le développement tumoral et la pathologie vasculaire. *DDR1* est surexprimé dans une variété de tumeurs humaines dont les cancers du sein, de l'ovaire, du poumon, de l'œsophage et du cerveau. *DDR2* est exprimé dans les cellules du stroma entourant les tumeurs. Ces deux récepteurs interviennent vraisemblablement dans la migration des cellules tumorales et la dissémination métastatique en induisant l'expression et la sécrétion des MMP [9].

Bien qu'il n'existe aucune anomalie patente du système cardiovasculaire chez les souris *DDR1*^{-/-} et *DDR2*^{-/-}, la preuve a été apportée du rôle de ces deux récepteurs dans le remaniement de la paroi artérielle lésée. L'ARNm et la protéine *DDR1* sont exprimés en abondance dans les cellules musculaires lisses de la média dès le deuxième jour

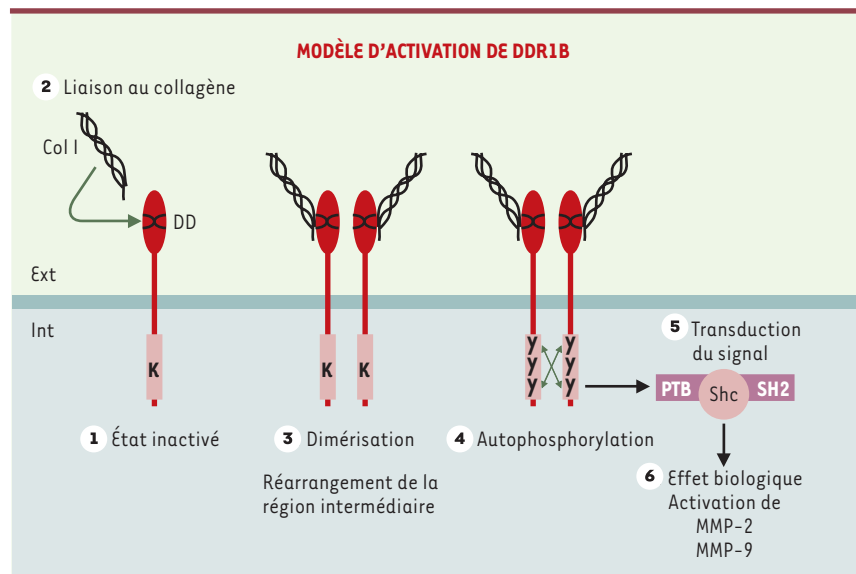


Figure 1. Liaison du collagène I au récepteur *DDR1b* et étapes initiales de la signalisation. Les étapes ultérieures aboutissant à l'activation des MMP ne sont pas connues avec précision. Col I : collagène I ; DD : domaine discoïdine ; TK : tyrosine kinase ; MMP : métalloprotéases matricielles ; PTB : *phosphotyrosine binding* ; Shc : *Src homology and collagen homology* ; SH2 : *Src homology region 2*.



après l'introduction d'un ballonnet dans la carotide du rat. Il en est de même dans la néo-intima à partir du quatorzième jour. Le rôle de DDR1 dans la progression des lésions est démontré par la moindre épaisseur de la *neointima* dans des carotides de souris *DDR1^{-/-}* par rapport aux carotides de souris *DDR1^{+/+}* après abrasion de l'endothélium [10]. Ces observations sont en accord avec la diminution des capacités de prolifération, migration et adhérence au collagène des cellules musculaires lisses vasculaires *DDR1^{-/-}* observées *in vitro* [6]. DDR2 est surexprimé dans les cellules étoilées du foie de rat après intoxication par le chlorure de carbone ou ligature du cholédoque [9], résultats à rapprocher du rôle mitogène de ce récepteur sur ces mêmes cellules *in vitro* [8].

Les DDR interviennent ainsi dans la réparation des lésions artérielles et probablement dans les remaniements secondaires à la formation des plaques d'athérosclérose. De plus, l'ensemble

des résultats expérimentaux peut faire considérer les DDR comme des détecteurs de la masse de collagène dont l'activation entraîne un processus correcteur pour la destruction de la MEC par activation des MMP. ♦

Collagen receptors: discoidin domain family

RÉFÉRENCES

1. Johnson JD, Edman JC, Rutter WJ. A receptor tyrosine kinase found in breast carcinoma cells has an extracellular discoidin-like domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5671-81.
2. Vogel W, Gish GD, Alves F, Pawson T. The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen. *Mol Cell* 1997; 1: 13-23.
3. Curat CA, Eck M, Dervillez X, Vogel WF. Mapping of epitopes in discoidin domain receptor 1 critical for collagen binding. *J Biol Chem* 2001; 49: 45952-8.
4. Vogel WF. Ligand-induced shedding of discoidin domain receptor 1. *FEBS Lett* 2002; 514: 175-80.
5. Curat CA, Vogel WF. Discoidin domain receptor 1 controls growth and adhesion of mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2648-56.
6. Hou G, Vogel WF, Bendeck MP. The discoidin domain receptor tyrosine kinase DDR1 in arterial wound repair. *J Clin Invest* 2001; 107: 727-35.
7. Olaso E, Labrador JP, Wang LH, et al. Discoidin domain receptor 2 regulates fibroblast proliferation and migration through the extracellular matrix in association with transcriptional activation of matrix metalloprotease-2. *J Biol Chem* 2002; 277: 3606-13.
8. Olaso E, Ikeda K, Eng FJ, et al. DDR2 receptor promotes MMP-2-mediated proliferation and invasion by hepatic stellate cells. *J Clin Invest* 2001; 108: 1369-78.
9. Vogel WF. Discoidin domain receptors: structural relations and functional implications. *FASEB J* 1999; 13: S77-S82.
10. Franco CD, Hou G, Bendeck MP. Collagens, integrins, and the discoidin domain receptors in arterial occlusive disease. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 143-8.

NOUVELLE

Les cellules souches de la lignée germinale mâle : de l'approche fondamentale aux nouvelles technologies de transgénèse

François Cuzin, Minoou Rassoulzadegan

Inserm U.470,
Université de Nice,
Parc Valrose, 06108 Nice
Cedex 2, France.
fcuzin@unice.fr

► Au cours des 20 dernières années, les recherches en génétique moléculaire des mammifères, et bon nombre de leurs applications, ont développé et utilisé des technologies pour manipuler le génome des organismes supérieurs en général et de la souris en particulier. Il s'agit d'inscrire une modification du génome dans la lignée germinale, par une intervention à une étape très précoce du développe-

ment, avant la première mise en place des précurseurs de la gamétogenèse. Trois voies sont utilisées, la microinjection d'ADN dans un œuf fécondé, le transfert dans les cellules souches embryonnaires (lignées ES), et plus récemment, le « clonage reproductif » par reprogrammation du noyau d'une cellule somatique injecté dans un œuf énucléé. Un nouvel accès au génome de l'em-

bryon très précoce est aujourd'hui ouvert par les progrès de nos connaissances sur les cellules germinales, en particulier les cellules germinales mâles plus facilement accessibles. Modifier de manière permanente les gamètes, cellules à vie courte constamment renouvelées, exige une intervention sur les cellules souches dont ils dérivent. Or, jusqu'à une date récente, peu de choses était connu de la biologie