

EVENTOS DE SEÑALIZACIÓN ASOCIADOS AL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGF)

L. Morales-Álvarez, M. Ariza

*Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Bioquímica y Nutrición, Facultad de Ciencias,
Pontificia Universidad Javeriana, Cra. 7ª N° 43-82. Bogotá, Colombia
ludis.morales@javeriana.edu.co, martha.ariza@javeriana.edu.co*

RESUMEN

El Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), fue descubierto hace más de 20 años y aislado inicialmente a partir de los gránulos α de las plaquetas. Desde entonces existe un número considerable de artículos científicos que involucran a PDGF en diferentes vías de señalización asociándolo no sólo a condiciones fisiológicas normales, sino también a determinadas patologías. Se sabe que participa en procesos tales como: mitogénesis, diferenciación, angiogénesis y en procesos patológicos como angioplastia, aterosclerosis, glomerulonefritis y cáncer entre otros. A pesar del número creciente de literatura científica acerca de PDGF, no es fácil encontrar en un mismo documento, información actualizada sobre los eventos de señalización a los cuales se encuentra asociado este factor. Es así que esta revisión tiene como mayor propósito, recopilar lo que se conoce hasta la fecha con relación a la participación de PDGF en los diferentes procesos celulares.

Palabras clave: PDGF, PDGFR, mitogénesis, transducción de señales.

ABSTRACT

The Platelet-derived Growth Factor (PDGF) was discovered more than 20 years ago and initially isolated from α granules of platelets. Since then, a considerable number of scientific articles have reported that PDGF is involved in different signaling pathways not only associated with normal physiological conditions but also with certain pathologies. It is known that PDGF participates in processes such as: mitogenesis, differentiation, angiogenesis and pathological processes such as angioplasty, atherosclerosis, glomerulonephritis and cancer among others. In spite of the increasing amount of scientific literature about PDGF, it is not easy to find -in the same document- updated information on the signaling events with which this factor is associated. Therefore, the main purpose of this review is to compile what it is known up to the present about the participation of PDGF in the different cellular processes.

Key words: PDGF, PDGFR, mitogenesis, signal transduction.

1. Estructura del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF)

Los llamados Factores de Crecimiento son proteínas que estimulan el crecimiento y división celular. Se conocen varios factores de crecimiento que regulan los procesos de desarrollo, entre los cuales se encuentran el Factor de Crecimiento Epidermal (EGF), el Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF), el Factor de Crecimiento similar a la Insulina tipo I (IGF-I) y el Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF) (Alberts *et al.*, 2002).

PDGF juega un papel crítico en la proliferación y desarrollo celular (Levéen *et al.*, 1994; Soriano, 1994; Boström *et al.*, 1996; Fruttiger *et al.*, 1999; Karlsson *et al.*, 1999; Gnessi *et al.*, 2000; Karlsson *et al.*, 2000; Hoch y Soriano, 2003). Fue aislado por primera vez a partir de plaquetas (Antoniades *et al.*, 1975; Ross y Vogel, 1978) durante la degranulación, y se sabe hoy en día que también es producto de un amplio rango de tipos celulares dentro de los cuales se incluyen fibroblastos, músculo, hueso/cartílago, y células del tejido conectivo (Raines, 1993).

La forma biológicamente activa de PDGF es un dímero formado por dos cadenas polipeptídicas, unidas por puentes disulfuro (figura 1) (Heldin *et al.*, 2002). Puede estar presente como homodímero o como heterodímero y dependiendo del tipo de dímero formado muestra actividad diferencial. PDGF es el producto de cuatro diferentes genes que son ensamblados en cinco isoformas distintas conocidas como: AA, AB, BB, CC y DD, siendo las cadenas C y D las más recientemente identificadas. PDGF-C es también llamado "Spinal cord-derived growth factor (SCDGF/PDGF-C/fallotein) (Ding *et al.*, 2000; Hamada *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2000; Tsai *et al.*, 2000) y a PDGF-D se le conoce también como SCDEF-B (Bergsten *et al.*, 2001; Hamada *et al.*, 2001; LaRochelle *et al.*,

2001; Heldin *et al.*, 2002; Li y Eriksson, 2003). La principal característica de estas dos nuevas cadenas es la presencia de un dominio CUB, localizado en el extremo N-terminal que le confiere latencia o inactividad a PDGF y es necesario que sea clivado antes que PDGF se una al receptor y éste último sea biológicamente activo (Li *et al.*, 2000; Bergsten *et al.*, 2001; LaRochelle *et al.*, 2001).

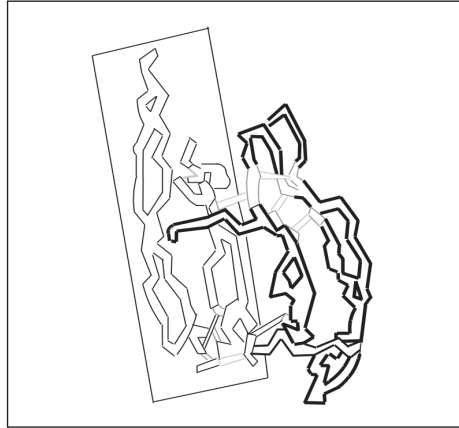


Figura 1.

Formación del homodímero. Las dos subunidades de PDGF forman el homodímero unido por puentes disulfuro formados entre cisteínas altamente conservadas. En cada círculo se muestra la estructura "cystine knot" característica para cada monómero. Tomado de The Journal of Biological Chemistry, 278 (20): 18330-18335, 2003.

Las isoformas de PDGF más conocidas son el producto de asociaciones de las cadenas A y B con aproximadamente 100 residuos de aminoácidos, cada una, de los cuales el 60% son conservados entre sí. A la fecha sólo se conoce la estructura de la isoforma AB humana, resuelta a partir de cristalografía de rayos X (3.0\AA). PDGF-AB humano, es una proteína homodímera de 25.5 KDa, compuesta de una cadena A de 13.2 KDa y una cadena B de 12.2 KDa (Heldin y Westermark, 1999). Antes de ser secretadas de la célula, las cadenas A y B deben sufrir modificacio-

nes en sus secuencias de aminoácidos. Tanto a la cadena A como a la B —sintetizados como precursores— les son removidos residuos de aminoácidos del extremo N-terminal, mientras que a la cadena B sólo le son removidos algunos residuos de aminoácidos del extremo C-terminal (Östman *et al.*, 1992).

Las subunidades de PDGF están dispuestas de forma antiparalela donde cada subunidad tiene una conformación de “Cystine Knot”, (figura 2). Esta estructura es encontrada también en otras proteínas relacionadas a PDGF

tales como el Factor de Crecimiento Epidermal Vascular (VEGF), Factor de Crecimiento Transformante β (TGF β) y Factor de Crecimiento Neural (NGF). La estructura “Cystine Knot” está conformada por 6 residuos de cisteína con un espaciamento entre cisteína y cisteína; cada uno de estos espaciamentos forma 3 protuberantes loops, dos de los cuales son cadenas β antiparalelas y el tercero está compuesto por hélices α . La estructura “Cystine Knot” es la responsable de la actividad funcional de las proteínas que la contienen (Oefner *et al.*, 1992; Vitt *et al.*, 2001).

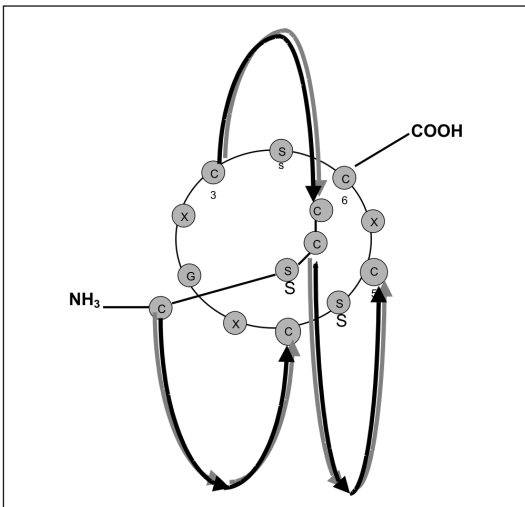


Figura 2.

Conformación de “Cystine Knot”. La estructura está formada por puentes disulfuro formados entre las cisteínas 3 y 6, 2 y 5 y 1 y 4: esta estructura forma un anillo estable por la interacción entre los aminoácidos localizados entre cisteínas C2–C3 y C5–C6. Tomado de Molecular Endocrinology 15 (5):681-694, 2001.

2. Estructura del receptor de PDGF (PDGFR)

PDGFR es también un dímero que puede formarse de la combinación de las cadenas llamadas alpha (α) y beta (β) en cualquier orden ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\beta$) (figura 3A). El receptor dímérico (figura 3B) se forma solamente luego de la unión del ligando y se une con distinta afinidad a las diferentes isoformas de PDGF. Se sabe que el receptor β se une con alta especificidad a las cadenas A y B, mientras que el receptor α se une sólo a cadenas A (Heldin *et al.*, 2002).

Los estudios de rayos X sobre la estructura de PDGFR muestran que es una proteína con tres dominios: uno extracelular, uno transmembranal y uno citosólico (figura 3). El dominio extracelular similar al de inmunoglobulina, posee cinco sitios específicos, tres de ellos están involucrados con la unión al ligando (Heidaran *et al.*, 1990; Yu *et al.*, 1994), otro tiene que ver con la estabilización de la interacción entre receptores y el último cuya función se desconoce (Lokker *et al.*, 1997; Omura *et al.*, 1997; Shulman *et al.*, 1997).

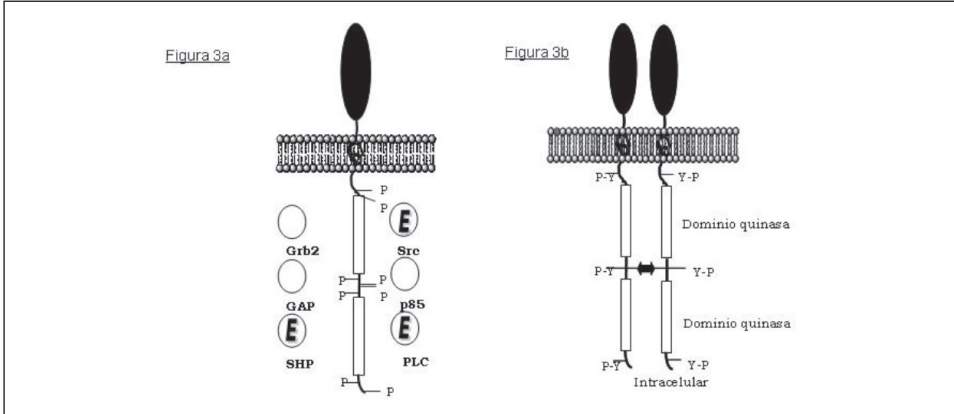


Figura 3. Estructura del receptor. En 3A se muestra una cadena con los dominios extracelular, transmembranal y citosólico. En este último se observan los sitios de fosforilación y de unión a proteínas. En 3B se esquematiza la formación y estabilización del dímero posterior a la unión del ligando.

En secuencias específicas del dominio citosólico recae la actividad tirosina quinasa del receptor (Yarden *et al.*, 1986; Claesson-Welsh *et al.*, 1989; Matsui *et al.*, 1989). En esta porción intracelular del receptor se encuentra un loop que se une mediante puentes de hidrógeno al sitio catalítico y que es desplazado causando un cambio conformacional en la proteína como evento posterior de la unión del ligando al receptor.

3. Activación de PDGFR

En el proceso de activación del receptor, la isoforma se une de manera específica a dos monómeros en la membrana plasmática, cercanos uno del otro atrayéndolos y provocando su dimerización. Como consecuencia, el loop que obstruye el sitio catalítico del dominio quinasa (Y849 en el receptor $\alpha\alpha$ y Y857 en el receptor β) (Heldin *et al.*, 1989a; Fantl *et al.*, 1989; Kazlauskas y Cooper, 1989) es desplazado a causa de la autofosforilación de estos residuos de tirosina causando un cambio conforma-

cional y la creación de sitios “docking” para proteínas involucradas con la transducción de señales, que conducen a la expresión de genes y a la síntesis de proteínas (figura 4).

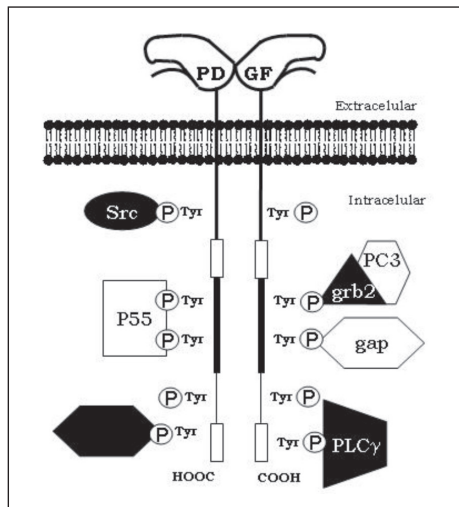


Figura 4. Activación del Receptor. El receptor activado deja expuestos sitios de acoplamiento a proteínas con dominios de reconocimiento a fosfotirosinas que llevan al desencadenamiento de cascadas de señalización intracelular.

4. Vías de señalización asociadas a PDGF

Debido a las diferencias en cantidad de expresión de PDGFR y a la variabilidad en isoformas de PDGF que se pueden unir a los receptores, los diferentes tipos celulares pueden mostrar un rango amplio de posibilidades para desencadenar respuestas biológicas diversas. Esto se refleja en al menos cuatro sistemas experimentales en donde las diferentes isoformas de PDGF producen diferentes resultados:

Se sabe que las células musculares lisas (CML) y los fibroblastos expresan ambos tipos de receptor, α y β . Sobre CML, PDGF-AA inicia hipertrofia celular (síntesis proteica incrementada), mientras que PDGFBB induce hiperplasia (mitosis) (Inui *et al.*, 1994). Sobre fibroblastos, la isoforma PDGFBB inicia quimiotaxis, mientras que PDGFAA la inhibe (Siegbahn *et al.*, 1990). Sobre neuronas dopaminérgicas, PDGFAA promueve el desarrollo de la fibra neuronal embrionaria, mientras que la isoforma BB sirve sólo como un factor de mantenimiento de la supervivencia (Gaicobini *et al.*, 1993). Finalmente, dentro del desarrollo pulmonar, PDGFBB regula el crecimiento y número de células epiteliales del túbulo respiratorio, mientras que la isoforma AA dirige la formación de las ramificaciones que crecen a partir de los túbulos respiratorios (Souza *et al.*, 1995). Es así que, claramente se ve que la interpretación de cualquier estudio experimental depende del tipo celular empleado y de la isoforma de PDGF aplicada. En la tabla 1 se resume los tipos celulares que expresan los receptores para PDGF (Heldin y Westermark, 1999).

En general se puede decir que las isoformas de PDGF son mitógenos potentes para las células del tejido conectivo, incluyendo fibroblastos cutáneos (Lubinus *et al.*, 1994), células arteriales del músculo liso (Bornfeldt *et al.*, 1994), condrocitos (Guene *et al.*, 1994) y algunas células epiteliales y endoteliales (Brewitt y Clark,

1988). Además de su actividad mitogénica, PDGF es quimiotáctico para fibroblastos y células musculares lisas (Siegbahn *et al.*, 1990; Bornfeldt *et al.*, 1994). Hay evidencia considerable que indica que PDGF derivado de macrófagos, actúa como un agente mito-génico y quimiotáctico para células musculares lisas y contribuye al engrosamiento de las paredes arteriales característico de arterioesclerosis (Ross *et al.*, 1990; Liu *et al.*, 2005).

Otras actividades reportadas para PDGF incluyen: la estimulación de la liberación de granulocitos por neutrófilos y monocitos (Tzeng *et al.*, 1985), la modulación de la expresión y secreción de trombospodina (Krishnaswami *et al.*, 2002), una sobre-regulación de ICAM-1 en células musculares lisas, así como la inducción transitoria de secreción de IL-2 por células T acompañada de una disminución de la producción de IL-4 e IFN- γ que lleva a la expansión clonal de linfocitos T helper y linfocitos B activados por antígeno, previo a la diferenciación (Wiedmeier *et al.*, 1994). También se ha demostrado que PDGF juega un papel en el sistema nervioso central, particularmente en la supervivencia y regeneración neuronal y en la mediación de la proliferación de células gliales, diferenciación y migración (Gaicobini *et al.*, 1993; Gard *et al.*, 1995; Erlandsson *et al.*, 2001; Wolswijk, 2002; Milenkovic *et al.*, 2003).

Algunas de las señales resultantes de la activación de los receptores de PDGF α y β en respuesta al estímulo del ligando se resumen en la tabla 2 (Heldin y Westermark, 1999). Estas respuestas son el producto de la amplificación de señales a través de cascadas intracelulares en las cuales intervienen proteínas con dominios SH2-SH3 —homólogos a Src— así como proteínas con dominios de unión a fosfotirosina (PTB) y aquellas con dominios de unión a proteínas adaptadoras tales como Grb2, Shc y Crk. Los dominios SH2 son secuencias conservadas de aproxi-

madamente 100 residuos de aminoácidos los cuales se unen a residuos de tirosina fosforilados (Waksman *et al.*, 1992). El dominio PTB fue encontrado entre los residuos 150-160 en la proteína adaptadora Shc (Kavanaugh y Williams, 1994) y se demostró que discrimina entre diferentes fosfotirosinas. El dominio SH3 es una secuencia de 50 a 70 residuos de aminoácidos que se une a secuencias ricas en prolina (Sparks *et al.*, 1996).

Como se ha expresado, los receptores PDGF α y β activan muchas vías que se traslapan; no obstante, se conoce un pequeño número de moléculas que son exclusivamente activadas por un receptor y no por otro. Por (Bazenet y Kazlauskas, 1994) por el contrario, sustratos específicos como Src, “GTPase Activating Protein” (GAP), Fosfolipasa C gamma (PLC γ) y Fosfatidilinositol-3-K (PI3-K) (Claesson-Welsh, 1994; Kinashi *et al.*, 1995; Foster *et al.*, 2003) se unen tanto a PDGF α como a PDGF β , aunque con afinidades distintas. Esto refuerza la idea que la respuesta particular de una célula depende del tipo de receptor que ésta expresa y el tipo de dímero de PDGF al cual el receptor es expuesto. Sin embargo, la forma como los diferentes dímeros de PDGF son únicos en la señal que conducen aún no se conoce, y la identificación de los genes que son regulados únicamente por homodímeros PDGF $\alpha\alpha$ y PDGF $\beta\beta$, así como por el heterodímero PDGFR $\alpha\beta$ es objeto de permanente investigación. En términos generales se puede afirmar que las rutas comunes que involucran a PDGF son la vía Ras/MAPK; PI3-K, PLC γ y PKC.

4.1. Vía de señalización Ras/MAPK

Los miembros de la familia Ras son pequeñas GTPasas, identificadas inicialmente como potentes oncogenes virales que en el 30% de los cánceres se encuentran consti-

tutivamente activas (Lowy y Wi-llumsen, 1993). Son proteínas asociadas a lípidos de membrana plasmática (farnesilación) mediante su extremo C-terminal. Estas proteínas funcionan como un “switch” en dos conformaciones: una activa cuando está unida a GTP (Ras-GTP) y otra inactiva cuando GTP es hidrolizado a GDP (Ras-GDP). La transición de forma inactiva a activa es controlada por el “Factor Intercambiador de Nucleótidos de Guanosina” (GEFs).

Los receptores PDGF activan Ras mediante el reclutamiento de pequeñas proteínas adaptadoras citosólicas como Grb-2. Esta proteína adaptadora tiene un dominio SH2 y dos dominios SH3; mediante su dominio SH2 puede unirse directamente con el receptor fosforilado o mediante sustratos intermedios como SHP-2 (Li *et al.*, 1994; Capodici *et al.*, 1998). De manera constitutiva, Grb2 se asocia con Sos (factor intercambiador de nucleótidos guanina-Ras) —mediante sus dominios SH3— y convierte Ras-GDP inactivo a Ras-GTP activo. La actividad de Ras es regulada por enzimas que promueven la hidrólisis de GTP (proteínas activadoras de GTPasas o GAPs) y por enzimas que están involucradas en el intercambio de GDP por GTP, como el Factor Intercambiador de Guanosina (GEF); el balance entre GAPs y GEF en la célula determina la actividad de la célula.

Una vez activada Ras es iniciada una cascada de señalización mediante la fosforilación de residuos de serina y treonina en diferentes proteínas como Raf-1. Aunque no se ha podido dilucidar muy bien el mecanismo por el cual Raf-1 es activada, se ha sugerido que la defosforilación del residuo de Ser-259 es esencial para su activación (Dhillon *et al.*, 2002). Raf-1 al ser activada es traslocada a la membrana plasmática y puede fosforilar quinasas específicas Mek1

y Mek2 (Kyriakis *et al.*, 1992). Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) —Erk 1 y Erk 2— son serina/treonina quinasas que son activadas por fosforilación por Mek 1 y Mek2 (Crews *et al.*, 1992).

Las MAPK son las quinasas más importantes en la respuesta mitogénica generada por el estímulo de PDGF. Esta cascada de señalización serina/treonina culmina con la fosforilación de Erk, la cual se trasloca a núcleo e induce a la transcripción de genes relacionados con crecimiento tales como *c-fos* y *c-jun*. Estos dos factores de transcripción forman heterodímeros dando lugar a un complejo llamado AP1 que se une al DNA mediante secuencias consenso (Ridley *et al.*, 1992). AP1 controla la proliferación regulando la expresión de ciclinas como D1 y de reguladores como p53 e inhibidores tales como p21, p19 y p16.

La cascada que involucra Ras/Erk lleva al incremento del mRNA de ciclina D1 (Albanese *et al.*, 1995; Lavoie *et al.*, 1996; Winston *et al.*, 1996; Kerkhoff y Rapp, 1997; Peeper *et al.*, 1997; Cheng *et al.*, 1998; Reusch *et al.*, 2001; Kim *et al.*, 2003), que se une a Cdk 2,4 ó 6 y forma complejos que llevan a la fosforilación del complejo Retino-blastoma (Rb) asociado al Factor de Transcripción E2F, expresado constitutivamente y localizado en el núcleo. Posterior a la fosforilación del complejo Rb-E2F, se produce la disociación de E2F. Este evento conduce a la formación de ciclina E, formando complejos con Cdk 2 fosforilando Rb y liberando más E2F lo que lleva a la transcripción de genes que inician la transición hacia la fase S, permitiendo la proliferación celular (Pullmann *et al.*, 2005) (figura 5).

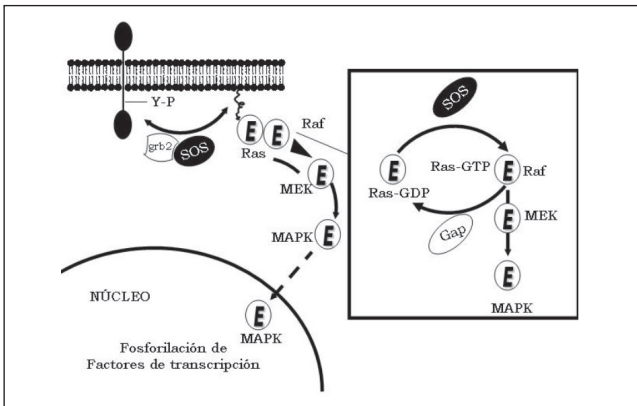


Figura 5. Vía Ras/MAPK. Esta ruta está involucrada en diferenciación, mitogénesis y proliferación celular.

4.2. Vía PI3-K, PLC β y PKC

PI3-K (fosfatidilinositol-3-kinasa) es un complejo compuesto de una subunidad reguladora (p85) y una subunidad catalítica p110. La subunidad p85 contiene un dominio SH2 mediante el cual interactúa con el receptor activado, y un dominio SH3 a través del cual interactúa con proteínas del citoesqueleto. Al unirse la subunidad p85 al receptor activado permite que la subuni-

dad p110 sea reclutada quedando activada PI3-K. Esta kinasa se trasloca a la membrana citoplasmática y cataliza la fosforilación del grupo hidroxilo de la posición 3 de los fosfatidil-inositoles (PtdIns) 3,4 y 5, resultando en la formación de: fosfatidilinositol 3 fosfato [PtdIns(3)P], fosfatidilinositol 3,4 bifosfato [PtdIns(3,4)P₂] y fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato [PtdIns (3,4,5)P₃] (Boucher *et al.*, 2002; Vantler *et al.*, 2005) (figura 6).

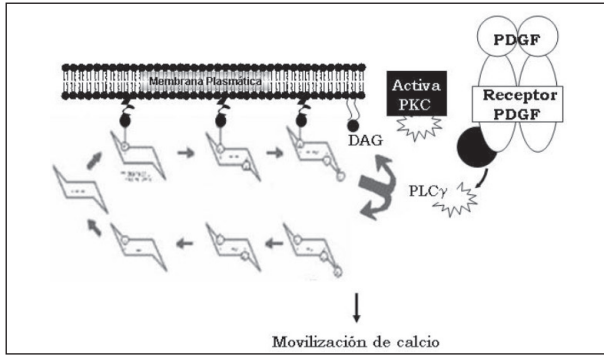


Figura 6. Vía PI3-K, PLCγ y PKC. Esta vía lleva a la fosforilación de derivados de inositol y en consecuencia a movilización de calcio.

[PtdIns(3)P] está constitutivamente presente en las células eucariotas y se piensa que está involucrado en la regulación del tráfico de membrana (Vanhaesebroeck *et al.*, 2001). Por el contrario, [PtdIns(3,4)P2] y [PtdIns(3,4,5)P3] están generalmente ausentes en células en reposo, pero aumentan significativamente después de la activación del receptor actuando como segundos mensajeros. [PtdIns(3,4)P2] es hidrolizado por la isoenzima fosfolipasa C gamma (PLCγ) generando Diacilglicerol (DAG) y [PtdIns(3,4,5)P3]; éste último se une a receptores específicos en el retículo endoplasmático provocando la liberación de calcio. El calcio, en asociación con Diacilglicerol (DAG) el cual se encuentra anclado a membrana plasmática, activa a la proteína kinasa C (PKC).

Tabla 2 Algunos efectos celulares mediados por los homodímeros de los receptores PDGF-α y PDGF-β (Heldin y Westermark, 1999)

Efecto	Receptor α	Receptor β
Mitogénesis	Estimulación	Estimulación
Reorganización actina	Formación de "edge ruffling" y pérdida de fibras de estrés	Formación de "edge and circular ruffles" y pérdida de fibras de estrés
Quimiotaxis	Estimulación o inhibición dependiendo del tipo celular	Estimulación
Movilización Ca ²⁺	Estimulación débil	Estimulación
Comunicación a través de "GAP junctions"	?	Inhibición
Apoptosis	?	Inhibición

Tabla 1 Tipos celulares que expresan los receptores de PDGF (Heldin y Westermark, 1999)

Tipo celular	Receptor α	Receptor β
Fibroblastos	+	+
Macrófagos		+
Células Leydig	+	+
Células endoteliales sinusoidales de hígado		+
Pericitos		+
Células endoteliales de capilares		+
Células mesangiales del riñón	+	+
Células Itoh (hígado)		+
Células epiteliales mamarias		+
Células del epitelio pigmentario (retina)	+	+
Células mieloides hematopoyéticas		+
Mioblastos		+
Células musculares lisas	+	+
Plaquetas / megacariocitos	+	
Células T		+
Células Schwann	+	+
Astroцитos	+	
Neuronas	+	+

PLCγ, contiene un dominio de unión, el cual se une al residuo de tirosina fosforilada en posición 1021 sobre el receptor de PDGF; se ha sugerido que este sitio de unión sobre el receptor para PLCγ, es un regulador positivo de quimiotaxis y se han postulado mecanismos que explican esta regulación positiva, tales como (i) nucleación de actina por efecto del DAG (Shariff y Luna, 1992); (ii) asociación de [PtdIns(2)P2] con proteínas de unión a actina que llevan a reorganización de actina y motilidad (O'Brien, *et al.*, 2003); (iii) la simple activación de PLCγ, es suficiente para generar una respuesta mitogénica pero no para mediar por sí misma la respuesta quimiotáctica a PDGF (Janmey y Stossel, 1989; Stossel, 1994; Olivera *et al.*, 1999).

La vía de señalización mediada por PI3-K y PKC converge con la cascada de las MAPK, a través de Ras, lo que en últimas conduce a una respuesta mitogénica. De igual manera se ha demostrado que la vía PI3K/Akt parece estar involucrada en la activación transcripcional de ciclinas D1 (Guille y Downward, 1999; Tallquist *et al.*,

2000a) y que la quinasa serina/treonina Akt/PKB lleva a efectos antiapoptóticos (Heldin y Westermark, 1999) (figura 7). En resumen, las asociaciones con PI3-K son importantes para generar respuestas como migración celular, reorganización de actina, mitogénesis y antiapoptosis.

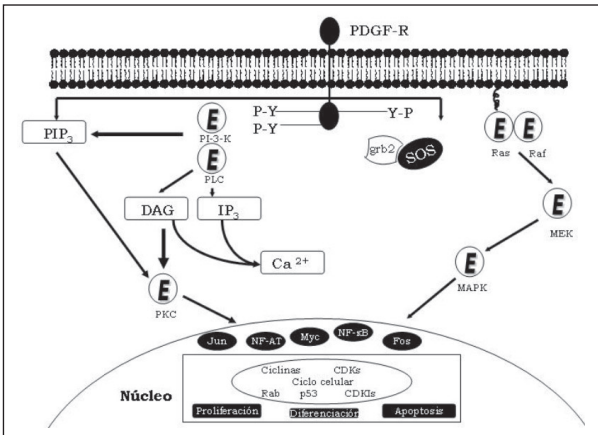


Figura 7. Vía Ras/Erk. Ruta convergente con PI3-K /PKC; conduce a la activación de la transcripción de ciclinas.

En conclusión, las isoformas de PDGF ejercen sus efectos celulares a través de la inducción de complejos homo o heterodiméricos de receptores tirosina quinasa α y β , que resultan en crecimiento celular, quimiotaxis, reorganización de actina y prevención de apoptosis. Los receptores PDGF son expresados en distintos tipos ce-

lulares, dando origen a cascadas mediadas por diferentes moléculas señalizadoras y adaptadoras (Heldin y Westermark, 1999; Klinghoffer *et al.*, 2002) (tabla 3), que se modulan de forma positiva o negativa entre sí, formando una red intracelular de vías de señalización (figura 8).

Tabla 3
Moléculas de transducción de señal que se unen a los receptores de PDGF y que generan diversas cascadas de señalización (Heldin *et al.*, 2002).

Molécula	Tipo de molécula	Receptor α	Receptor β	Señalización
Src, Yes, Fyn	Tirosina quinasa citoplasmática	Tyr-572 Tyr-574	Tyr-579 Tyr 581	Mitogénesis
PI-3 quinasa	Quinasa de lípidos	Tyr-731 Tyr-742	Tyr-740 Tyr-751	Mitogénesis, quimiotaxis
RasGAP	Proteína GTPasa inactivadora de Ras	No se une	Tyr-771	Mitogénesis, quimiotaxis
SHP-2	Tirosina fosfatasa	Tyr-720 Tyr-754	Tyr-763 Tyr-1009	Mitogénesis, quimiotaxis
PLC- β 1	Lipasa	Tyr-998 Tyr-1018	Tyr-1009 Tyr-1021	Mitogénesis, quimiotaxis
Grb2	Molécula adaptadora	No se une	Tyr-716	Mitogénesis, quimiotaxis
Nck	Molécula adaptadora	No se une	Tyr-751	?
Grb10	Molécula adaptadora	?	Tyr-771	Mitogénesis
Shc	Molécula adaptadora	No se une	Tyr-579, Tyr-740 Tyr-751	Mitogénesis, quimiotaxis
Grb7	Molécula adaptadora	No se une	Tyr-775	?
Crk	Molécula adaptadora	Tyr-762	No se une	?
Stat5	Factor de transcripción	?	Tyr-579, Tyr-581 Tyr-775	?

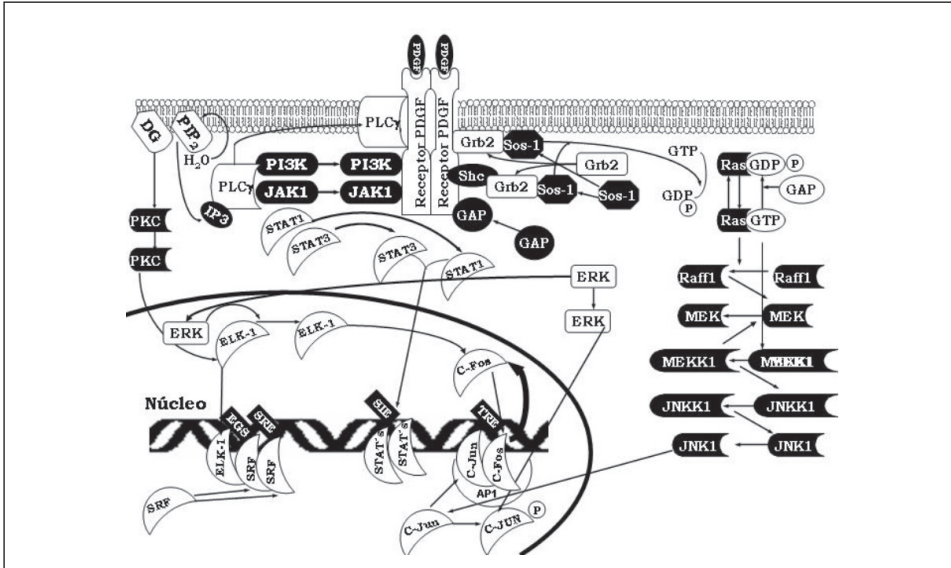


Figura 8. Esquema simplificado de las principales vías de señalización mediadas por PDGF. Se muestra la asociación de factores de transcripción de la familia STAT que interactúan directamente con el receptor fosforilado y se traslocan al núcleo.

Dilucidar el(los) mecanismo(s) de transducción de señales generado(s) por los receptores PDGF activados, y conectar las vías de señalización individuales con los efectos celulares provocados, seguirán siendo de interés, dada la participación de este factor de crecimiento en condiciones celulares normales y patológicas. Su alto potencial terapéutico se debe entre otras, a sus acciones sobre el tejido conectivo y de reparación y curación de heridas, por la estimulación de la mitogénesis y quimiotaxis de fibroblastos y células musculares lisas (Heldin y Westermarck, 1999; Kole *et al.*, 2005), así como a su actividad incrementada en diferentes enfermedades tales como aterosclerosis y en condiciones fibróticas de pulmón, riñón e hígado. El monitoreo de los niveles y de la actividad de PDGF y de su receptor en tejidos blanco de terapias anticancerígenas es objeto de constante desarrollo y estudio, dada su asociación con procesos que incluyen estimulación autocrina del creci-

miento, estimulación de fibroblastos tumorales y promoción de angiogénesis tumoral (Cao *et al.*, 2002; Brat y Mapstone, 2003; Meuillet *et al.*, 2003).

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la doctora Magdalena Anguiano, PhD por la revisión crítica de este documento, y a Francy Saavedra, MSc por su colaboración en la elaboración de las figuras.

LITERATURA CITADA

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. 2002. *Molecular Biology of the Cell*. Fourth edition. Published by Garland Science. New York, NY. 1616 p.

ALBANESE, C.; JOHNSON, G.; WATANABE, N.; EKLUND, D.; VU, A.; ARNOLD, R.; PESTELL, D. 1995. Transforming p21^{ras} mutants

- and c-Ets-2 activate the cyclin D1 promoter through distinguishable regions. *J Biol Chem*, 270: 23589-23597.
- ANTONIADIS, H.; STATHAKOS, D.; SCHER, C. 1975. Isolation of a cationic polypeptide from human serum that stimulates proliferation of 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 72: 2635.
- BAZENET, C Y KAZLAUSKAS, A. 1994. The PDGF receptor alpha subunit activates p21ras and triggers DNA synthesis without interacting with rasGAP. *Oncogene*. 9 (2): 517-525.
- BERGSTEN, E.; UUTELA, M.; LI, X.; PIETRAS, K.; ÖSTMAN, A.; HELDIN, C.; ALITALO, K.; ERIKSSON, U. 2001. PDGF-D is a specific, protease-activated ligand for the PDGF receptor. *Nature Cell Biol*, 3: 512-516.
- BORNFELDT, K.; RAINES, E.; NAKANO, T.; GRAVES, L.; KREBS, E.; ROSS, R. 1994. Insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor-BB induced directed migration of human arterial smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation. *J Clin Invest*, 93: 1266-1274.
- BOSTROM, H.; WILLETTS, K.; PEKNY, M.; LEVEEN, P.; LINDAHL, P.; HEDSTRAND, H.; PEKNA, M.; HELLSTROM, M.; GEBRE-MEDHIN, S.; SCHALLING, M. 1996. PDGF-A signaling is a critical event in lung alveolar myofibroblast development and alveogenesis. *Development*, 124: 2691-2700.
- BOUCHER, P.; LIU, P.; GOTTHARDT, M.; HIESBERGER, T.; ANDERSON, R.; HERZ, J. 2002. Platelet-derived Growth Factor Mediates Tyrosine Phosphorylation of the Cytoplasmic Domain of the Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein in Caveolae. *J Biol Chem*, 277: 15507-15513.
- BRAT, D.; MAPSTONE, T. 2003. Malignant glioma physiology: cellular response to hypoxia and its role in tumor progression. *Ann Intern Med*, 138: 659-668.
- BREWITT, B.; CLARK, J. 1988. Growth and transparency in the lens, an epithelial tissue, stimulated by pulses of PDGF. *Science*. 242: 777-779.
- CAO, R.; BRAKENHIELM, E.; XURILI, M.; PIETRAS, K.; WIDENFALK, J.; ÖSTMAN, A.; ERIKSSON, U.; CAO Y. 2002. Angiogenesis stimulated by PDGF-CC, a novel member in the PDGF family, involves activation of PDGFR α and β receptors. *The FASEB Journal*, 16: 1575-1583.
- CAPODICI, C.; HANFT, S.; FEOKTISTOV, M.; PILLINGER, M. 1998. Phosphatidylinositol 3-Kinase Mediates Chemoattractant-Stimulated, CD11b/CD18-Dependent Cell-Cell Adhesion of Human Neutrophils: Evidence for an ERK-Independent Pathway. *The Journal of Immunology*, 160: 1901-1909.
- CHENG, A.; SAXTON, T.; SAKAI, R.; KULKARNI, S.; MBAMALU, G.; VOGEL, W.; TORTORICE C, CARDIFF, R.; CROSS, J.; MULLER, W.; PAWSON, T. 1998. Mammalian Grb2 regulates multiple steps in embryonic development and malignant transformation. *Cell*, 95 (6): 793-803.
- CLAESSON-WELSH, L.; ERIKSSON, A.; WESTERMARK, B.; HELDIN, C. 1989. cDNA cloning and expression of the human A-type platelet-derived growth factor (PDGF) receptor establishes structural similarity to the B-type PDGF receptor. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 86: 4917-4921.
- CLAESSON-WELSH, L. 1994. Platelet-derived growth factor receptor signals. *J Biol Chem*, 269: 32023-32026.
- CREWS, C.; ALESSANDRINI, A.; ERIKSON, R. 1992. The primary structure of MEK, a protein kinase that phosphorylates the ERK gene product. *Science*. 258: 478-480.
- DHILLON, S.; MEIKLE, S.; YAZICI, M.; EULITZ, M.; KOLCH, W. 2002. Regulation of Raf-1 activation and signalling by dephosphorylation. *The EMBO Journal*, 21 (1-2): 64-71.

- ERLANDSSON, A.; ENARSSON, M.; FORSBERG-NILSSON, K. 2001. Immature neurons from CNS stem cells proliferate in response to Platelet-Derived Growth Factor. *The Journal of Neuroscience*, 21 (10): 3483-3491.
- FANTL, W.; ESCOBEDO, J.; WILLIAMS, L. 1989. Mutations of the platelet-derived growth factor receptor that cause a loss of ligand-induced conformational change, subtle changes in kinase activity, and impaired ability to stimulate DNA synthesis. *Mol Cell Biol*, 9: 4473-4478.
- FOSTER, F.; TRAER, C.; ABRAHAM, S.; FRY, M. 2003. The phosphoinositide (PI)3-kinase family. *Journal of Cell Science*, 116: 3037-3040.
- FRUTTIGER, M.; KARLSSON, L.; HALL, A.; ABRAMSSON, A.; CALVER, A.; BOSTROM, H.; WILLETTS, K.; BERTOLD, C.; HEATH, J.; BETSHOLTZ, C. 1999. Defective oligodendrocyte development and severe hypomyelination in PDGF-A knockout mice. *Development*, 126: 457-467.
- GARD, A.; BURRELL, M.; PFEIFFER, S.; RUDGE, J.; WILLIAMS, W. 1995. Astroglial control of oligodendrocyte survival mediated by PDGF and leukemia inhibitory factor-like protein. *Development*, 121: 2187-2197.
- GIACOBINI, M.; ALSTRÖM, S.; FUNA, K.; OLSON L. 1993. Differential effects of platelet-derived growth factor isoforms on dopamine neurons in vivo. I. Supports cell survival. II. Enhances fiber formation. *Neuroscience*. 57: 923-929.
- GNESSI, L.; BASCIANI, S.; MARIANI, S.; ARIZZI, M.; SPERA, G.; WANG, C.; BONDIERS, C.; KARLSSON, L.; BETSHOLTZ, C. 2000. Leydig cell loss and spermatogenic arrest in platelet-derived growth factor (PDGF)-A-deficient mice. *J Cell Biol*, 149: 1019-1025.
- GUERNE, P.; SUBLET, A.; LOTZ, M. 1994. Growth factor responsiveness of human articular chondrocytes: distinct profiles in primary chondrocytes, subcultured chondrocytes, and fibroblasts. *J Cell Physiol*, 158: 476-484.
- GUILLE, H.; DOWNWARD, J. 1999. Multiple Ras Effector Pathways Contribute to G1 Cell Cycle Progression. *J Biol Chem*, 274: 22033-22040.
- HAMADA, T.; UI-TEI, K.; IMAKI, J.; MIYATA, Y. 2001. Molecular cloning of SCDGF-B, a novel growth factor homologous to SCDGF/PDGF-C/fallotin. *Biochem Biophys Res Commun*, 280: 733-737.
- HAMADA, T.; UI-TEI, K.; MIYATA, Y. 2000. A novel gene derived from developing spinal cords, SCDGF, is a unique member of the PDGF/VEGF family. *FEBS Lett*, 475: 97-102.
- DING, H.; WU, X.; NAGY, A. 2002. Mice With Cre Recombinase Activatable PDGF-C Expression. *Genesis*. 32: 181-183.
- HEIDARAN, M.; PIERCE, J.; JENSEN, R.; MATSUI, T.; AARONSON, S. 1990. Chimeric α - and β -platelet-derived growth factor (PDGF) receptors define three immunoglobulin-like domains of the α -PDGF receptor that determine PDGF-AA binding specificity. *J Biol Chem*, 265: 18741-18744.
- HELDIN, C.; WESTERMARK. 1999. Mechanism of action and In Vivo Role of Platelet-Derived growth factor. *Physiological Reviews*. 79 (4): 1284-1300.
- HELDIN, C.; ERNLUND, A.; RORSMAN, C.; RÖNNSTRAND, L. 1989a. Dimerization of B type platelet-derived growth factor receptors occurs after ligand binding and is closely associated with receptor kinase activation. *J Biol Chem*, 264: 8905-8912.
- HELDIN, C.; ÖSTMAN, A.; ERIKSSON, U. 2002. New members of the platelet-derived growth factor family of mitogens Archives of Biochem and Biophysics, 398: 284-290.
- HOCH, R.; SORIANO, P. 2003. Roles of PDGF in animal development. *Development*, 130: 4769-4784.
- INUI, H.; KITAMI, Y.; TANI, M.; KONDO, T.; INAGAMI T. 1994. Differences in signal

- transduction between platelet-derived growth factor (PDGF) α and β receptors in vascular smooth muscle cells: PDGF-BB is a potent mitogen, but PDGF-AA promotes only protein synthesis without activation of DNA synthesis. *J Biol Chem*, 269: 30546-30552.
- JANMEY, P.; STOSSEL, T. 1989. Gelsolin-polyphosphoinositide interaction. Full expression of gelsolin-inhibiting function by polyphosphoinositides in vesicular form and activation by dilution, aggregation, or masking of the inositol head group. *J Biol Chem*, 264: 4825-4831.
- KARLSSON, L.; BONDJERS, C.; BETSHOLTZ, C. 1999. Roles for PDGF-A and sonic hedgehog in development of mesenchymal components of the hair follicle. *Development*, 126: 2611-2621.
- KARLSSON, L.; LINDAHL, P.; HEATH, J.; BETSHOLTZ, C. 2000. Abnormal gastrointestinal development in PDGF-A and PDGFR- α deficient mice implicates a novel mesenchymal structure with putative instructive properties in villus morphogenesis. *Development*, 127: 3457-3466.
- KAVANAUGH, W.; WILLIAMS, L. 1994. An alternative to SH2 domains for binding tyrosine-phosphorylated proteins. *Science*. 266: 1862-1865.
- KAZLAUSKAS, A.; COOPER, J. 1989. Autophosphorylation of the PDGF receptor in the kinase insert region regulates interactions with cell proteins. *Cell*, 58(6): 1121-1133.
- KERKHOFF, E.; RAPP, U. 1997. Induction of cell proliferation in quiescent NIH-3T3 cells by oncogenic c-Raf-1. *Mol Cell Biol*, 17: 2576-2586.
- KIM, D.; YANG, K.; YANG, B. 2003. Biochemical characterizations reveal different properties between CDK4/cyclin D1 and CDK2/cyclin A. *Experimental and Molecular Medicine*, 35 (5), 421-430.
- KINASHI, T.; ESCOBEDO, J.; WILLIAMS, L.; TAKATSU, K.; SPRINGER, T. 1995. Receptor Tyrosine Kinase Stimulates Cell-Matrix Adhesion by Phosphatidylinositol 3 Kinase and Phospholipase C- γ Pathways. *Blood*, 86 (6): 2086-2090.
- KLINGHOFFER, R.; HAMILTON, T.; HOCH, R.; SORIANO P. 2002. An allelic series at the PDGF α R locus indicates unequal contributions of distinct signaling pathways during development. *Dev Cell*, 2 (1): 103-113.
- KOLE, T.; TSENG, Y.; JIANG, I.; KATZ, J.; WIRTZ, D. 2005. Intracellular mechanisms of migrating fibroblasts. *Molecular Biology of the Cell*, 16: 328-338.
- KRISHNASWAMI, S.; LY, Q.; ROTHMAN, V.; TUSZYNSKI, G. 2002. Thrombospondin-1 promotes proliferative healing through stabilization of PDGF. *J Surg Res*, 107: 124-130.
- KYRIAKIS, J.; APP, X.; ZHANG, P. BANERJEE, D.; BRAUTIGAN, U.; RAPP, J.; AVRUCH. (1992). Raf-1 activates MAP kinase-kinase. *Nature*, 358: 417-421.
- LAROCHELLE, W.; JEFFERS, M.; McDONALD, W.; CHILLAKURU, R.; GIESE, N.; LOKKER, N.; SULLIVAN, C.; BOLDOG, F.; YANG, M.; VERNET, C. 2001. PDGF-D, a new protease-activated growth factor. *Nature Cell Biol*, 3: 517-521.
- LAVOIE, J.; L'ALLEMAIN, G.; BRUNET, A.; MÜLLER, R.; POUYSSÉGUR, J. 1996. Cyclin D1 expression is regulated positively by the p42/p44^{MAPK} and negatively by the p38/HOG^{MAPK} pathway. *J Biol Chem*, 271: 20608-20616.
- LEVEEN, P.; PEKNY, M.; GEBRE-MEDHIN, S.; SWOLIN, B.; LARSSON, E.; BETSHOLTZ, C. 1994. Mice deficient for PDGF B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities. *Genes Dev*, 8: 1875-1887.
- LI, X.; ERIKSSON, U. 2003. Novel PDGF family members: PDGF-C and PDGF-D. *Cytokine Growth Factor Rev*, 14: 91-98.
- LI, X.; PONTEN, A.; AASE, K.; KARLSSON, L.; ABRAMSSON, A.; UUTELA, M. 2000. PDGF-C is a new protease-activated ligand for the PDGF α receptor. *Nat Cell Biol*, 2: 302-309.

- LIU, Z.; ZHANG, CH.; NAGADHARA, D.; LI, Q.; RAO, G. 2005. Blockade of Nuclear Factor of Activated T Cells Activation Signaling Suppresses Balloon Injury-induced Neointima Formation in a Rat Carotid Artery Model. *J Biol Chem*, 280 (15): 14700-14708.
- LOKKER, N.; O'HARE, J.; BARSOUMIAN, A.; TOMLINSON, J.; RAMAKRISHNAN, V.; FRETTO, L.; GIESE, N. 1997. Functional importance of platelet-derived growth factor (PDGF) receptor extracellular immunoglobulin-like domains. Identification of PDGF binding site and neutralizing monoclonal antibodies. *J Biol Chem*, 272: 33037-33044.
- LOWY, D.; WILLUMSEN, B. 1993. Function and regulation of Ras. *Ann Rev Biochem*, 62: 851-891.
- LUBINUS, M.; MEIER, K.; SMITH, E.; GAUSE, K.; LEROY, C.; TROJANOWSKA, M. 1994. Independent effects of platelet-derived growth factor isoforms on mitogen-activated protein kinase activation and mitogenesis in human dermal fibro-blasts. *J Biol Chem*, 269: 9822-9825.
- MATSUI, T.; HEIDARAN, M.; MIKI, T.; TORU, M.; POPESCU, N.; LA ROCHELLE, W.; KRAUS, M.; PIERCE, J.; AARONSON, S. 1989. Isolation of a novel receptor cDNA establishes the existence of two PDGF receptor genes. *Science*, 243: 800-803.
- MEUILLET, E.; MAHADEVAN, D.; VANKAYA-LAPATI, H.; BERGGREN, R.; COON, A.; KOZIKOWSKI, A.; POWIS, G. 2003. Specific Inhibition of the Akt1 Pleckstrin Homology Domain by D-3-Deoxy-Phosphatidylnovo-Inositol Analogues. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2: 389-399.
- MILENKOVIC, I.; WEICK, M.; WIEDEMANN, P.; REICHENBACH, A.; BRINGMANN, A. 2003. P2Y Receptor-Mediated Stimulation of Müller Glial Cell DNA Synthesis: Dependence on EGF and PDGF Receptor Transactivation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44: 1211-1220.
- MULLER, C.; RICHTER, S.; RINAS, U. 2003. Kinetics control preferential heterodimer formation of Platelet-derived Growth Factor from Unfolded A- and B-chains. *The Journal of Biological Chemistry*, 278 (20): 18330-18335.
- O'BRIEN, K.; ARGETSINGER, L.; DIAKONOVA, M.; CARTER-SU, C. 2003. YXXL Motifs in SH2 are Phosphorylated by JAK2, JAK1, and Platelet-derived Growth Factor Receptor and Are Required for Membrane Ruffling. *J Biol Chem*, 14: 11970-11978.
- OEFNER, A.; D'ARCY, F.; WINKLER, B.; EGGIMANN, M. 1992. Biology Organization Crystal structure of human platelet-derived growth factor BB. *The EMBO Journal*, 11: 3921-3926.
- OLIVERA, A.; EDSALL, L.; POULTON, S.; KAZLAUSKAS, A.; SPIEGEL, S. 1999. Platelet-derived growth factor-induced activation of sphingosine kinase requires phosphorylation of the PDGF receptor tyrosine residue responsible for binding of PLC β . *FASEB J*, 13: 1593-1600.
- ÖSTMAN, A.; THYBERG, J.; WESTERMARK, B.; HELDIN, C. 1992. PDGF-AA and PDGF-BB biosynthesis: Proprotein processing in the Golgi complex and lysosomal degradation of PDGF-BB retained intracellularly. *J Cell Biol*, 118: 509-519.
- PEEPER, D.; UPTON, M.; LADHA, E.; NEUMAN, J.; ZALVIDE, R.; BERNARDS, J.; M.E.; EWEN. 1997. Ras signalling linked to the cell-cycle machinery by the retinoblastoma protein. *Nature* 386: 177-181.
- PULLMANN, R.; JUHASZOVA, M.; LOPEZ, I.; KAWAI, T.; MAZAN, K.; HALUSHKA, M.; GOROSPET, M. 2005. Enhanced Proliferation of Cultured Human Vascular Smooth Muscle Cells Linked to Increased Function of RNA-Binding Protein HuR. *J Biol Chem*, 10, 1-29.
- RAINES, E. 1993. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis.. Review. *Br Heart J*, 60 (1): S30-37.

- REUSCH, H.; ZIMMERMANN, S.; SCHAEFER, M.; PAUL, M.; MOELLING, K. 2001. Regulation of Raf by Akt Controls Growth and Differentiation in Vascular Smooth Muscle Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 276 (36): 33630-33637.
- RIDLEY, A.; PATERSON, C.; JOHNSTON, D.; DIEKMANN, Y. 1992. The small GTP-binding protein rac regulates growth factor-induced membrane ruffling. *Cell*, 70: 401-410.
- ROSS, R.; MASUDA, J.; RAINES, E.; GOWN, A.; KATSUDA, S.; SASAHARA, M.; MALDEN, L.; MASUKO, H.; STAO, H. 1990. Localization of PDGF-B protein in macrophages in all phases of atherosclerosis. *Science*, 248: 1009-1012.
- ROSS, G.; VOGEL, A. 1978. The platelet-derived growth factor. *Cell*, 14: 203-210.
- SHULMAN, T.; SAUER, F.; JACKMAN, R.; CHANG, C.; LANDOLFI, N. 1997. An antibody reactive with domain 4 of the platelet-derived growth factor α receptor allows BB binding while inhibiting proliferation by impairing receptor dimerization. *J Biol Chem*, 272: 17400-17404.
- SIEGBAHN, A.; HAMMACHER, A.; WESTERMARK, B.; HELDIN, C. 1990. Differential effects of the various isoforms of platelet-derived growth factor on chemotaxis of fibroblasts, monocytes, and granulocytes. *J Clin Invest*, 85:916-920
- SORIANO, P. 1994. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF α -receptor mutant mice. *Genes Dev*, 8: 1888-1896.
- SOUZA, P.; KULISZEWSKI, M.; WANG, J.; TSEU, I.; TANSWELL, A.; POST, M 1995. PDGF-AA and its receptor influence early lung branching via an epithelial-mesenchymal interaction. *Development*. 121: 2559-2567.
- SPARKS, A.; HOFFMAN, S.; MCCONNELL, D.; FOWLKES, B. 1996. Cloning of ligand targets: systematic cloning of functional SH3 domains. *Nat Biotechnol* 14: 741-74.
- STOSSEL, T. 1994. The machinery of cell crawling. *Sci Am*, 271: 54-55.
- TALLQUIST, M.; KLINGHOFFER, R.; HEUCHEL, R.; MUETING-NELSEN, P.; CORRIN, P.; HELDIN, C.; JOHNSON, R.; SORIANO, P. (2000A). Retention of PDGFR-b function in mice in the absence of phosphatidylinositol-3 ϕ kinase and phospholipase C α signaling pathways. *Genes Dev*. 14: 3179-3190.
- TSAI, Y.; LEE, R.; LIN, S.; CHEN, Y. 2000. Identification of a novel platelet-derived growth factor-like gene, fallotein, in the human reproductive tract. *Biochim Biophys Acta*, 1492: 196-202.
- TZENG, D.; DEUEL, T.; HUANG, J. 1985. Platelet-derived growth factor promotes human peripheral monocyte activation. *Blood*, 66: 179-83.
- VANHAESEBROECK, B.; LEEVERS, S.; KHATEREH, A. 2001. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Annu Rev Biochem*, 70: 83-93
- VANTLER, M.; CAGLAYAN, E.; ZIMMERMANN, W.; BAUMER, A.; ROSENKRANS, S. 2005. Systematic Evaluation of Antiapoptotic Growth Factor Signaling in Vascular Smooth Muscle Cells: only phosphatidylinositol 3'-kinase is important. *J Biol Chem*, 280: 14168-14176.
- VITT, U.; HSU, S.; HSUEH, A. 2001. Evolution and classification of Cystine knot-containing hormones and related extracellular signaling molecules. *Molecular Endocrinology* 15 (5): 681-694.
- WAKSMAN, G.; KOMINOS, D.; ROBERTSON, S.; PANT, N.; BALTIMORE, D.; BIRGE, R.; COWBURN, D.; HANAFUSA, H.; MAYER, B.; OVERDUIN, M.; RESH, M.; RIOS, C.; SILVERMAN, L.; KURIYAN, J. 1992. Crystal structure of the phosphotyrosine recognition domain SH2 of v-src complexed with tyrosinephosphorylated peptides. *Nature*, 358: 646-653.
- WIEDMEIER, S.; MU, H.; ARANEO, B.; DAYNES, R. 1994. Age- and Microenvironment-

- Associated Influences by Platelet-Derived Growth Factor on T Cell Function. *J Immunol* 152: 3417-3426.
- WINSTON, J.; COATS, S.; WANG, Y.; PLEDGER, W. 1996. Regulation of the cell cycle machinery by oncogenic ras. *Oncogene* 12: 127-134.
- WOLSWIJK, G. 2002. Oligodendrocyte precursor cells in the demyelinated multiple sclerosis spinal cord. *Brain*, 125 (2): 338-349.
- YARDEN, Y.; ESCOBEDO, J.; KUANG, W.; YANG-FENG, T.; DANIEL, T.; TREMBLE, P.; CHEN, E.; HARKINS, R.; FRANCKE, U. 1986. Structure of the receptor for platelet-derived growth factor helps define a family of closely related growth factor receptors. *Nature*. 323: 226-232.
- YU, J.; MAHADEVAN, D.; LAROCHELLE, W.; PIERCE, J.; HEIDARAN, M. 1994. Structural coincidence of alphaPDGFR epitopes binding to platelet-derived growth factor-AA and a potent neutralizing monoclonal antibody. *J Biol Chem*, 269: 10668-10674.

Recibido: 10-05-2005

Aceptado: 12-02-2005