

## Structure et fonction des ectopeptidases du système immunitaire

Les ectopeptidases sont des peptidases ubiquitaires, localisées à la surface des cellules, leur site actif plongé dans le milieu extracellulaire. Parmi les antigènes de différenciation (molécules CD) des cellules du système immunitaire, figurent de nombreuses ectopeptidases de structure analogue, avec un important domaine extracellulaire globulaire, un seul domaine transmembranaire et une courte queue cytoplasmique. Leurs rôles sont multiples : peptidases, elles dégradent les peptides actifs et contrôlent ainsi la réponse cellulaire à de nombreux peptides ou hormones, en particulier au cours des phénomènes inflammatoires ; molécules d'adhérence, elles interagissent avec les molécules de la matrice extracellulaire, ou avec d'autres cellules, et induisent un signal conduisant à la prolifération et à la différenciation. Du fait de la multiplicité de leurs rôles biologiques, elles pourraient devenir la cible de nouvelles classes d'agents thérapeutiques du système immunitaire.

Bernard Mari  
Patrick Auberger

**D**epuis le début des années 1990, la recherche concernant la caractérisation et la fonction des ectopeptidases dans le système immunitaire s'est très largement développée. En 1992, Brigitte Bauvois, dans une *synthèse pour médecine/sciences* décrivait les principales fonctions des ectopeptidases [1]. Dans cette *synthèse*, nous faisons plus particulièrement le point sur la structure et la fonction des principales ectopeptidases du système immunitaire. Les ectopeptidases appartiennent à la famille des ectoenzymes, glycoprotéines de membrane dont le site catalytique est orienté du côté extracellulaire. Cette famille d'enzyme comprend,

outre des peptidases, des phosphatases et des nucléotidases. Les ectopeptidases sont des enzymes protéolytiques présentes à la surface de nombreuses cellules, dont le rôle majeur consiste en la dégradation de leurs peptidoglycans du milieu extracellulaire. Leurs substrats sont pour l'essentiel des peptides solubles. Les membres principaux de cette famille sont représentés sur le *Tableau 1*. Les ectopeptidases peuvent être subdivisées en deux grandes classes, les endopeptidases capables de cliver des liaisons peptidiques à l'intérieur d'une chaîne polypeptidique et les exopeptidases qui libèrent un acide aminé ou un dipeptide à partir du groupement amino-terminal ou car-

### ADRESSE

B. Mari : docteur ès-sciences. P. Auberger : directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U. 364, faculté de médecine, avenue de Vallombrose, 06107 Nice Cedex 2, France.

## RÉFÉRENCES

1. Bauvois B. Ecto-peptidases, enzymes pluri-fonctionnelles. *médecine/sciences* 1992; 8: 441-7.
2. Letarte M, Vera S, Tran R, *et al.* Common acute lymphoblastic leukemia antigen is identical to neutral endopeptidase. *J Exp Med* 1988; 168: 1247-53.
3. Look AT, Ashmun RA, Shapiro LH, Peiper SC. Human myeloid plasma membrane glycoprotein CD13 (gp150) is identical to aminopeptidase N. *J Clin Invest* 1989; 83: 1299-307.
4. Hegen M, Niedobitek G, Eberhard Klein C, Stien H, Fleischer B. The T cell triggering molecule Tp103 is associated with dipeptidyl aminopeptidase IV activity. *J Immunol* 1990; 144: 2908-14.
5. Wu Q, Li L, Cooper MD, Pierres M, Gorvel JP. Aminopeptidase A activity of the murine B-lymphocyte differentiation antigen BP-1/6C3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 676-80.
6. Beldent V, Michaud A, Wei L, Chauvet MT, Corvol P. Proteolytic release of human angiotensin-converting enzyme. Localization of the cleavage site. *J Biol Chem* 1993; 268: 26428-34.
7. Shipp MA, Look AT. Hematopoietic differentiation antigens that are membrane-associated enzymes: cutting is the key! *Blood* 1993; 84: 1052-70.
8. Letarte M, Ishii E. The potential role of CD10/neutral endopeptidase 24.11 in the immune system. *Adv Neuroimmunol* 1993; 3: 183-94.
9. Roques BP, Noble F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 87-146.
10. Ryan D, Kossover SA, Mitchell S, Franz C, Hennessy L, Cohen H. Subpopulations of common acute lymphoblastic leukemia antigen-positive lymphoid cells and normal bone marrow identified by hematopoietic differentiation antigens. *Blood* 1986; 68: 417-25.
11. Mari B, Breitmayer JP, Guerin S, *et al.* High levels of functional endopeptidase 24.11 on human thymocytes: preferential expression on immatures subsets. *Immunology* 1994; 82: 433-8.

boxy-terminal. Elles sont ainsi dénommées respectivement aminopeptidases, dipeptidylpeptidases, carboxypeptidases et dipeptidylcarboxypeptidases.

Les ectopeptidases sont des protéines de surface possédant un seul domaine extracellulaire, composé d'une région globulaire glycosylée contenant le site actif de l'enzyme et d'une région proche de la membrane, généralement très sensible aux protéases, appelée peptide de jonction. En fonction de la structure de leur site actif et de leur mécanisme d'activation, elles peuvent être subdivisées en trois sous-classes: les peptidases à sérine, à cystéine, et les métallopeptidases (Tableau I). Elles sont insérées dans la membrane plasmique par différents types d'ancrage. La plupart sont des protéines intégrales de membrane, le domaine extracellulaire pouvant être orienté indifféremment en N-terminal (type I) ou C-terminal (type II) à l'exception de quelques peptidases insérées dans la membrane par un groupement glycosyl-phosphatidylinositol.

Ces peptidases sont présentes dans de nombreux tissus et organes. Leur distribution n'en est pas pour autant ubiquitaire puisqu'elles possèdent chacune leur propre spécificité cellulaire ou tissulaire. En outre, l'expression de leur gène peut être modulée au cours du développement, de la réorganisation tissulaire, de l'inflammation ou de la transformation tumorale.

La fonction essentielle de ces enzymes réside dans l'inactivation de facteurs peptidiques. Elles interviennent notamment dans la digestion intestinale, l'élimination rénale ou la terminaison de signaux induits par différents peptides à la surface cellulaire. Les ectopeptidases sont impliquées dans la dégradation de nombreuses molécules. Parmi celles-ci, citons des peptides intestinaux, des hormones plasmatiques, des neurohormones, des facteurs de croissance et des cytokines. Deux notions générales ressortent des nombreuses études consacrées aux peptidases. Premièrement, un nombre limité de peptidases apparaît suffisant pour dégrader l'ensemble des peptides bioactifs présents dans les différents tissus de l'organisme. Deuxièmement, une ectopeptidase donnée est capable de reconnaître une séquence

de clivage présente dans différents substrats. Finalement, malgré une spécificité de substrat assez large *in vitro*, il est important de souligner qu'elles possèdent une spécificité relativement stricte *in vivo*, déterminée à la fois par leur distribution tissulaire et par celle de leur(s) substrat(s) potentiel(s).

## Les ectopeptidases du système immunitaire

Des études récentes ont permis la mise en évidence d'un certain nombre d'ectopeptidases à la surface des cellules du système immunitaire. Elles sont issues pour la plupart de l'identification ou du clonage d'antigènes de différenciation. Ainsi, CD10, CD13, CD26 et BP1/6C3 correspondent-ils respectivement à l'endopeptidase 24.11 [2], l'aminopeptidase neutre [3], la dipeptidylpeptidase IV [4] et l'aminopeptidase acide [5]. La très bonne connaissance structurale et fonctionnelle de ces enzymes dans les autres tissus a suscité un vif intérêt pour leur caractérisation dans les cellules du système immunitaire. Il s'est avéré que ces peptidases étaient spécifiquement exprimées à la surface de lignées hématopoïétiques, distinctes, alors qu'elles sont souvent coexprimées dans de nombreux tissus (bordure en brosse intestinale, rénale, système nerveux central). Il est particulièrement intéressant de remarquer que la plupart de ces ectopeptidases, à l'instar de nombreuses protéines transmembranaires, possèdent également des formes solubles, libérées dans les milieux circulants selon un processus protéolytique. Ces formes solubles sont retrouvées notamment dans le plasma, mais également dans les liquides cérébro-spinal, amniotique, séminal ainsi que dans l'urine. C'est, par exemple, le cas de CD10, CD13, CD26 et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). Il apparaît, de plus, que les niveaux de certaines enzymes solubles peuvent être modifiés dans certaines conditions pathologiques. La régulation de ce relargage protéolytique a été particulièrement étudiée dans le cas de l'ACE [6], une enzyme qui joue un rôle central dans le contrôle de la pression artérielle, mais l'identification précise de la (ou des) protéase(s)

Tableau I									
CARACTÉRISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES PRINCIPALES ECTOPEPTIDASES									
Famille	Enzyme	EC	Autres noms	PM (K)	Structure	Localisation	Insertion membranaire	Classe	
Exopeptidases	Amino-peptidases	APA	Aspartate aminopeptidase, BP1/6C3	250-270	2 x 120	Mb et sol	N-term	Métallo	
		APB	Aminopeptidase MI	70	mono	Mb et sol	nd	Thiol	
		APM	Aminopeptidase N, CD13	280	2 x 150	Mb	N-term	Métallo	
		APP	–	280	3 x 90	Mb	GPI	Métallo	
	Dipeptidyl-peptidases	Dipeptidase	Déshydropeptidase	110-120	2 x 59	Mb	GPI	Métallo	
		DPP IV	Postprolyldipeptidyl-peptidase, CD26	230-260	2 x 130	Mb et sol	N-term	Sérine	
	Carboxy-peptidases	CPH	–	52-56	mono	Mb	C-Term	Métallo	
		CPM	–	54-62	mono	Mb	GPI	Métallo	
Endopeptidases	A	24.15	–	68-72	mono	Mb et sol	nd	Thiol	
		24.16	Pz peptidase	67-70	mono	Mb et sol	nd	Métallo	
		24.16	Neurotensin-degrading neutral peptidase	75	mono	Mb et sol	nd	Métallo	
	24.11	3.4.24.11	NEP, enkephalinase, CALLA, CD10	90-100	mono	Mb et sol	N-Term	Métallo	
	ACE	3.4.15.1	Kininase II, Dipeptidylcarboxypeptidase	160-180	mono	Mb et sol	C-Term	Métallo	
	2	–	Méprine, PABA peptidase	436	4 x 80	Mb	nd	Métallo	

Mb: membrane ; sol : cytosol ; nd : non déterminé.

impliquée(s) dans la libération de la forme soluble n'a pas encore été réalisée.

Les travaux réalisés ces quatre dernières années ont montré que les ectopeptidases étaient impliquées dans des processus aussi variés que la régulation de la lymphopoïèse B, l'activation et la différenciation des lymphocytes T et la réponse inflammatoire à différents peptides (pour revue, voir [7, 8]). Nous nous limiterons dans cette *synthèse* à la description détaillée des quatre peptidases les mieux caractérisées, à savoir CD10, CD13, CD26 et BP1/6C3 et à mentionner très brièvement les autres peptidases recensées dans les cellules immunitaires.

### CD10 / NEP (EC 3.4.24.11) / Néprilysine

Cette enzyme a été répertoriée sous différentes dénominations. Tout

d'abord décrite comme une endopeptidase neutre (NEP) de la bordure en brosse rénale, puis comme une enképhalinase exprimée dans le cerveau de rongeur, elle fut ultérieurement répertoriée sous le nom d'endopeptidase 24.11. Indépendamment, le clonage moléculaire de CD10, un marqueur spécifique des leucémies de l'enfant également répertorié sous la dénomination de CALLA (*common acute lymphoblastic leukemia antigen*), démontra qu'il s'agissait en fait de l'endopeptidase 24.11 [2]. L'*Enzyme Commission*, dans un souci de clarification, a tout récemment proposé le nom de néprilysine pour cette enzyme.

CD10 est une protéine monomérique de 90-100 kDa fortement glycosylée [9]. La séquence de l'enzyme prédit une protéine intégrale de membrane de type II, possédant un seul domaine transmembranaire de 24 acides aminés (*figure 1*). Les 700 acides aminés situés du côté C-terminal compo-

sent la partie extracellulaire, alors que les 25 acides aminés N-terminaux forment une courte extension cytoplasmique. Suivant les espèces, il existe 5 à 6 sites de glycosylation. La variation de poids moléculaire observée dans certains tissus a été assignée à des différences de glycosylation. La comparaison des séquences en acides aminés des enzymes humaine, de rat, de lapin et de souris a indiqué que NEP était une protéine extrêmement conservée avec plus de 90 % d'analogie entre ces quatre espèces. Ce degré très élevé de conservation indique que la structure tridimensionnelle de l'enzyme est très importante pour l'activité enzymatique. La protéine contient 12 résidus cystéine constituant des ponts disulfures internes nécessaires à l'élaboration de la structure tertiaire de la protéine ainsi qu'à son activité enzymatique. La partie extracellulaire porte la signature caractéristique des protéases à zinc: la séquence His-Glu-(Ile, Leu, Met)-



## RÉFÉRENCES

12. Painter RG, Dukes R, Sullivan J, Carter R, Erdős EG, Johnson AR. Function of neutral endopeptidase on the cell membrane of human neutrophils. *J Biol Chem* 1988; 263: 9456-61.
13. Salles G, Chen CY, Reinherz EL, Shipp MA. CD10/NEP is expressed on Thy-1 low B220<sup>+</sup> murine B-cell progenitors and functions to regulate stromal cell-dependent lymphopoiesis. *Blood* 1992; 80: 2021-9.
14. Salles G, Rodewald HR, Chin B, Reinherz EL, Shipp MA. Inhibition of CD10/neutral endopeptidase 24.11 promotes B-cell reconstitution and maturation *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7618-22.
15. Indig FE, Pecht M, Trainin N, Burstein Y, Blumberg S. Hydrolysis of thymic humoral factor  $\gamma 2$  by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11). *Biochem J* 1991; 278: 891-4.
16. Mari B, Checler F, Ponzio G, et al. Jurkat T cells express a functional neutral endopeptidase activity (CALLA) involved in T cell activation. *EMBO J* 1992; 11: 3875-85.
17. Griffin JD, Ritz J, Nadler LM, Schlossman SF. Expression of myeloid differentiation antigens on normal and malignant myeloid cells. *J Clin Invest* 1981; 68: 932-7.
18. Kunz D, Bühling F, Hütter HJ, Aoyagi T, Ansoorge S. Aminopeptidase N (CD13, EC3.4.11.2) occurs on the surface of resting and concanavalina A-stimulated lymphocytes. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1993; 374: 291-6.
19. Shapiro LH, Ashmun RA, Roberts WM, Look AT. Separate promoters control transcription of the human aminopeptidase N gene in myeloid and intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 11999-20007.
20. O'Connell PJ, Gerkis V, D'Apice AJF. CD13: a signal transduction molecule on myeloid cells? *Transplant Proc* 1989; 21: 3826-27.
21. Hansen AS, Norén O, Sjöström H, Werdelin O. A mouse aminopeptidase N is a marker for antigen-presenting cells and appears to be co-expressed with major histocompatibility complex class II molecules. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2358-64.
22. Delmas B, Gelfi J, L'haridon R, et al. Aminopeptidase N is a major receptor for the entero-pathogenic coronavirus TGEV. *Nature* 1992; 357: 417-20.
23. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature* 1992; 357: 420-2.

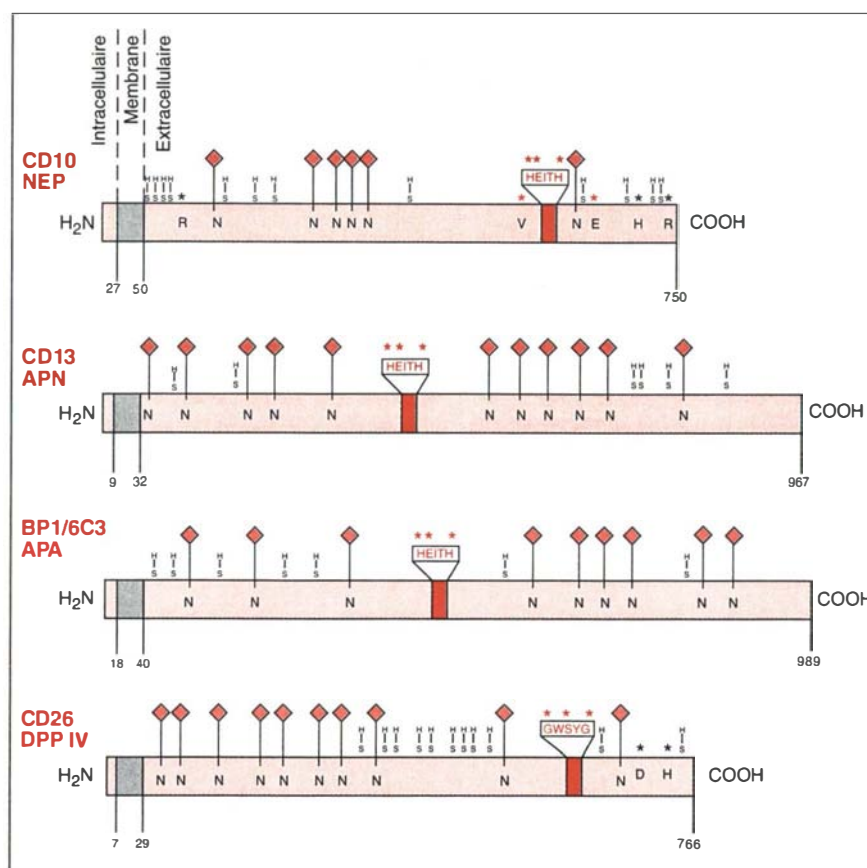


Figure 1. Représentation schématique des structures primaires des quatre principales ectopeptidases présentes dans le système immunitaire. Les acides aminés sont désignés par le code à une lettre. Les résidus impliqués dans la liaison avec l'atome de zinc ou dans la catalyse sont marqués par une étoile (\*). La région hachurée correspond à la partie transmembranaire et la boîte rouge représente le site actif. Les résidus cystéine sont notés (S-H) et les très nombreux sites potentiels de glycosylation sont représentés par des losanges.

X-His retrouvée, entre autres, dans l'aminopeptidase N, l'aminopeptidase A, la stromélysine ou la collagénase. Par des expériences de mutation ponctuelle, il a été démontré que deux histidines, His 583 et His 587, étaient impliquées dans la coordination de l'atome de zinc, alors que la glutamine en position 584 est impliquée dans la catalyse enzymatique [9]. La NEP clive ses substrats à l'extrémité N-terminale d'acides aminés hydrophobes. Longtemps considéré comme un marqueur spécifique des leucémies lymphoblastiques aiguës (ALL) de l'enfant, CALLA/CD10 a été identifié, par la suite, sur les progéniteurs

lymphoïdes dans la moelle osseuse et le thymus. Il est apparu que la majorité des ALL chez l'enfant avait un phénotype de cellule pré-B et que la présence de CD10 à la surface de ces cellules reflétait, en fait, l'expression du marqueur durant les étapes normales de la différenciation lymphoïde. Dans le sang, le gène codant pour CD10 est fortement exprimé sur les neutrophiles différenciés. Des quantités faibles mais détectables de CD10 ont toutefois été détectées sur des sous-populations lymphocytaires, y compris sur des lymphocytes B mûrs et des lymphocytes T circulants. La régulation de l'expression du gène codant pour CD10 a été essen-

tiellement étudiée lors de l'oncogénèse des cellules B [8, 10]. Dans la moelle osseuse humaine, des expériences de cytométrie de flux ont permis d'isoler deux sous-populations de cellules CD10<sup>+</sup>; l'une correspondait à des cellules B immatures, probablement au stade où se produit le réarrangement des gènes des immunoglobulines (Ig), l'autre exprimait moins le gène *CD10* et avait un phénotype plus mûr. L'expression de *CD10* diminue donc progressivement lors des étapes ultérieures de la différenciation avec l'acquisition de marqueurs tels que les IgM de surface. Il convient de signaler qu'un important niveau d'expression de *CD10* est également retrouvé dans les cellules stromales qui interagissent avec les précurseurs des cellules B. Nous avons récemment démontré la présence de CD10 dans les thymocytes humains, notamment dans les sous-populations les plus immatures [11]. Ainsi, 60 % des cellules possédant le phénotype CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> sont aussi CD10<sup>+</sup>, les 40 % restantes étant négatives pour ce marqueur. CD10 est également présent à la surface des sous-populations CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>.

Pour évaluer la fonction de CD10/NEP dans les différents systèmes biologiques étudiés, la majorité des auteurs a testé l'effet d'inhibiteurs spécifiques de l'enzyme (*Tableau II*) sur un certain nombre de réponses à la fois *in vivo* et *in vitro*. Le blocage de l'activité enzymatique par ces inhibiteurs, qui permet d'augmenter la concentration locale de(s) substrat(s) potentiels(s), a démontré que la fonction de CD10 était de contrôler la réponse cellulaire à de nombreux facteurs peptidiques ou hormonaux. Il est apparu que l'enzyme était impliquée dans la régulation de fonctions aussi variées que le contrôle de la douleur, de la tension artérielle (*m/s n° 8, vol. 8, p. 868*), de l'homéostasie, de la réponse inflammatoire et de la maturation des lymphocytes B (pour revue, voir [9]).

Dans le système hématopoïétique, la fonction de CD10/NEP a été essentiellement étudiée sur les neutrophiles humains (les seules cellules du sang exprimant des quantités élevées de l'enzyme) et sur les hémocytes d'invertébrés. Au niveau des neutrophiles, deux substrats de la NEP, F-Met-Leu-Phe et la substance P ont

été identifiés comme médiateurs de l'inflammation [12]. F-Met-Leu-Phe est le facteur chimioattractant principal produit par les bactéries Gram-négatives. Ce peptide est rapidement dégradé par la NEP à la surface des neutrophiles. Dans la mesure où des quantités importantes de facteur chimioattractant produites sur les sites d'inflammation peuvent induire une désensibilisation, il a été proposé que le rôle de NEP était de régler la concentration locale de peptide et donc de favoriser la chimioattraction. La substance P est un médiateur puissant de l'inflammation dans les voies respiratoires et son relargage local induit la perméabilité vasculaire et la migration des neutrophiles sur les sites d'inflammation. La NEP présente à la surface des neutrophiles module négativement les effets du peptide sur les modifications morphologiques et l'adhérence, cette action étant contrebalancée par un inhibiteur spécifique de NEP, le phosphoramidon [7]. Plusieurs études ont rapporté que des peptides opiacés induisaient des modifications morphologiques et migratoires et l'adhérence d'hémocytes d'invertébrés, démontrant que les enképhalines se comportaient comme des médiateurs de l'inflammation. Il s'est avéré que ces cellules produisaient une enzyme indistinguishable de CD10 [7]. L'inhibition de l'activité de l'enzyme se traduit par un décalage de plusieurs ordres de grandeur des concentrations d'enképhaline nécessaires à la médiation de la réponse inflammatoire.

La mise en évidence de CD10/NEP à la surface des précurseurs des lymphocytes B et de sous-populations immatures de thymocytes humains pose le problème du rôle potentiel de CD10 dans la régulation du développement lymphoïde (*Tableau III*). Dans deux systèmes expérimentaux distincts, l'un *in vitro* [13] et l'autre *in vivo*, utilisant un modèle de souris congéniques [14], il a été montré que l'inhibition de CD10 potentialisait la maturation des progéniteurs précoces des lymphocytes B; les auteurs proposaient alors que CD10 règle le développement des cellules B en inactivant un peptide qui stimule la prolifération et la différenciation de ces cellules. Nous avons récemment démontré que des thymocytes humains dégradent la thymopentine

Tableau II

SUBSTRATS ET INHIBITEURS DES PRINCIPALES PEPTIDASES EXPRIMÉES DANS LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Enzyme	Substrats	Inhibiteurs
<b>CD10/NEP</b>	Peptides opiacés, fMLP, substance P, bombésine, ANF, endothéline, CCK8, ocytocine, bradykinine, angiotensines I et II, neurotensine, THF $\gamma$ 2, thymopentine, splénine, CGRP, IL1?	Phosphoramidon, thiorphan, rétrothiorphan, RB-104, SCH32615
<b>CD13/APN</b>	Enképhalines, tuftsine, fMLP	Amastatine, bestatine, actinonine
<b>BP1/6C3/APA</b>	Angiotensines I et II, CCK8, IL7?	Bestatine, amastatine
<b>CD26/DPPIV</b>	Substance P, GHRH, GLP, GIP, neuropeptide Y, peptide YY	Diprotine A et B, DFP, X-Boro-Pro dipeptides
<b>ACE</b>	Substance P, angiotensine I, bradykinine, gastrine, enképhalines, neurotensine	Captopril

fMLP: formyl-Met-Leu-Phe; ANF: facteur natriurétique auriculaire; CCK8: cholécystokinine 1-8; THF $\gamma$ 2: facteur thymique humoral  $\gamma$ 2; CGRP: calcitonin gene related peptide; IL: interleukine; GHRH: growth hormone releasing hormone; GIP: gastric inhibitory peptide; GLP: glucagon like peptide.

## RÉFÉRENCES

24. Delmas B, Gelfi J, Kut E, Sjöström H, Noren O, Laude H. Determinants essential for the transmissible gastroenteritis virus-receptor interaction reside within a domain of aminopeptidase N that is distinct from the enzymatic site. *J Virol* 1994; 68: 5216-24.

25. Wu Q, Lahti JM, Air GM, Burrows PD, Cooper MD. Molecular cloning of the murine BP-1/6C3 antigen: a member of the zinc-dependent metalloproteinase family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 993-7.

26. Welch PA, Burrows PD, Namen A, Gillis S, Cooper MD. Bone marrow stromal cells and interleukin-7 induce coordinate expression of the BP-1/6C3 antigen and pre-B cell growth. *Int Immunol* 1990; 2: 697-705.

27. Nanus DM, Engelstein D, Gastl GA, et al. Molecular cloning of the human kidney differentiation antigen gp160: human aminopeptidase A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7069-73.

28. Fleischer B. CD26: a surface protease involved in T-cell activation. *Immunol Today* 1994; 15: 180-4.

29. Dang HH, Torimoto Y, Shiamamura K, et al. IF7 (CD26): a marker of thymic maturation involved in the differential regulation of the CD3 and CD2 pathways of human thymocyte activation. *J Immunol* 1991; 147: 2825-32.

30. Naquet P, McDonald HR, Brekelmans P, et al. A novel T cell-activating molecule (THAM) highly expressed on CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> murine thymocytes. *J Immunol* 1988; 141: 4101-9.

31. Tanaka T, Camerini D, Seed B, et al. Cloning and functional expression of the T cell activation antigen CD26. *J Immunol* 1992; 149: 481-6.

32. Marguet D, Bernard AM, Vivier I, Darmoul D, Naquet P, Pierres M. cDNA cloning for mouse thymocyte-activating molecule. *J Biol Chem* 1992; 267: 2200-8.

33. Bauvois B, Sanceau J, Wietzerbin J. Human U937 cell surface peptidase activities: characterization and degradative effect on TNF $\alpha$ . *Eur J Immunol* 1992; 22: 923-30.

34. Kameoka J, Tanaka T, Nojima Y, Schlossman SF, Morimoto C. Direct association of adenosine deaminase with a T cell activation antigen, CD26. *Science* 1993; 261: 466-9.

35. Tanaka T, Kameoka J, Yaron A, Schlossman SF, Morimoto C. The costimulatory activity of the CD26 antigen requires dipeptidyl peptidase IV activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4586-90.

[11], un facteur thymique connu pour induire la maturation de thymocytes immatures. Il a été également décrit qu'une autre hormone thymique, le facteur thymique  $\gamma 2$  (THF- $\gamma 2$ ), impliqué dans la potentialisation de certaines fonctions du lymphocyte T telles que la synthèse d'interleukine 2 (IL2), était clivé *in vitro* par la NEP [15]. Par ailleurs, des expériences d'induction de tumeurs chez des souris immunodéficientes SCID (*severe combined immunodeficiency*), utilisant des lignées leucémiques humaines de phénotype pré-B CD10<sup>-</sup>, ont démontré que l'expression de CD10 augmentait spécifiquement dans les cellules leucémiques au contact de certains tissus, notamment dans le thymus, suggérant que l'enzyme est induite *in vivo* au niveau de microenvironnements spécifiques, tout particulièrement au contact du stroma thymique [8]. L'ensemble de ces résultats suggère fortement que CD10 pourrait jouer un rôle crucial dans la régulation de la croissance et de la différenciation des précurseurs lymphocytaires normaux et dans la prolifération de certaines cellules leucémiques.

Il a été également proposé que CD10 pourrait moduler d'autres réponses immunitaires. Nos travaux ont montré que les lymphocytes T de la lignée leucémique Jurkat produisaient une molécule CD10 fonctionnelle impliquée dans la régulation des réponses tardives associées à l'activation des lymphocytes T et notamment à la production d'IL2 [16]. Une hypothèse séduisante pour expliquer ces résultats serait que CD10 participe à la dégradation d'un peptide jouant un rôle immunosuppresseur ou à la maturation d'un propeptide en un peptide immunostimulateur. Ce ou ces peptides n'a ou n'ont pas été à l'heure actuelle caractérisé(s).

### CD13/APN (EC 3.4.11.2)

CD13 a été initialement identifié comme une glycoprotéine de 150 kDa spécifiquement synthétisée par les cellules de la lignée myélomonocytaire et les granulocytes [17]. Il est également présent à la surface de certaines lignées leucémiques, essentiellement des leucémies myéloïdes aiguës [17]. Les lymphocytes circulants présentent

des activités analogues à celles de l'APN. Le nombre de lymphocytes produisant CD13 augmente après stimulation par la concanavaline A [18]. Enfin, il a été montré que 50 % des lymphocytes isolés du fluide synovial de patients arthritiques expriment le gène CD13 (Tableau III).

Le clonage de l'ADNc de CD13 a permis de l'identifier à l'aminopeptidase neutre [3], une métalloaminopeptidase préalablement caractérisée au niveau de la bordure en brosse intestinale et rénale. CD13 est produit sous la forme d'un homodimère. L'analyse de l'ADNc prédit une protéine intégrale de membrane de type II, comprenant 967 acides aminés et 11 sites potentiels de glycosylation (figure 1). Ces résultats sont en accord avec les études biochimiques décrivant que la molécule non glycosylée a un poids moléculaire de 110 kDa, la liaison d'oligosaccharides, exclusivement sur des résidus asparagine, rendant compte du poids moléculaire final. Le domaine extracellulaire contient la séquence consensus caractéristique des métallopeptidases à zinc (His-Glu-Leu-Ala-His).

CD13 a servi de prototype pour l'étude des mécanismes de régulation des peptidases de surface, dépendants des tissus et des lignées. Les travaux de Shapiro [19] ont permis d'identifier les séquences promotrices responsables de l'expression spécifique dans les cellules épithéliales et myéloïdes. Celles-ci sont localisées dans des transcrits distincts, ne différant que dans la région 5' non traduite.

CD13 présente une activité aminopeptidase neutre. Néanmoins, cette enzyme est également capable, avec une moins bonne affinité, de cliver des résidus basiques ou acides. Il existe d'excellents inhibiteurs de l'APN, notamment l'amastatine, la bestatine et l'actinonine (Tableau II). Sa fonction principale est de participer à l'hydrolyse terminale de petits peptides, notamment dans l'intestin. En collaboration avec la NEP, elle participe à la régulation de la concentration des enképhalines dans le cerveau.

Dans les cellules hématopoïétiques, CD13 intervient dans la régulation de la réponse inflammatoire en hydrolysant le peptide chimioattractant F-Met-Leu-Phe à la surface des neu-



Tableau III

## DISTRIBUTION ET FONCTIONS DES PRINCIPALES ECTOPEPTIDASES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Enzyme	Distribution	Fonctions
CD10/NEP	Neutrophiles Progéniteurs B Thymocytes (immatures) Cellules stromales Leucémies lymphoblastiques aiguës Certains lymphomes de Burkitt et nodulaires Certains myélomes	Régulation négative de la réponse inflammatoire du neutrophile Régulation négative de la lymphopoïèse B dépendante des cellules stromales Régulation positive de la production d'IL2 des cellules T de la lignée Jurkat
CD13/APN	Progéniteurs myéloïdes Monocytes Granulocytes Leucémies myéloïdes	Régulation négative de la réponse inflammatoire du neutrophile Régulation de la présentation antigénique dans les monocytes
BP1/6C3/APA	Progéniteurs B	Régulation négative de la prolifération dépendante de l'IL7
CD26/DPP IV/THAM	Thymocytes mûrs (humains) ou immatures (murins) Lymphocytes T mémoires Lymphocytes B de la rate Lymphomes B et certaines leucémies lymphoblastiques B	Molécule accessoire d'activation du lymphocyte T mûr et immature Rôle dans l'adhérence à la matrice extracellulaire Corécepteur du VIH?
ACE	Lymphocytes T Lignées pré-B Monocytes	Participation au processus de présentation antigénique dans les lymphocytes T cytotoxiques.

NEP: neutral endopeptidase; APN: aminopeptidase neutre; APA: aminopeptidase acide; DPP/IV: dipeptidyl peptidase IV; THAM: thymocyte activation molecule; ACE: angiotensin converting enzyme.

contre CD13 [22, 23]. Toutefois, il apparaît que le site de liaison du virus est distinct du site actif et que l'activité enzymatique n'intervient pas dans la pénétration du virus [24].

### BP-1/6C3 /APA (EC 3.4.11.7)

L'antigène reconnu par deux anticorps monoclonaux distincts, BP1 et 6C3, apparaissait initialement comme un antigène de différenciation murin, spécifique de la lignée lymphocytaire B. En effet, à l'instar de CD10, cet antigène ne semblait présent que sur les lymphocytes B immatures et certaines cellules épithéliales du cortex thymique. En dehors des cellules hématopoïétiques, l'APA est largement distribuée, notamment dans les cellules épithéliales du tubule proximal rénal et de l'intestin.

Cette molécule est présente dans les lymphocytes B sous la forme d'un homodimère de 140 kDa. Le clonage de son ADNc prédit une glycoprotéine de membrane de type II de 989 acides aminés, contenant dans sa partie extracellulaire le site consensus caractéristique de liaison du zinc [25] (*figure 1*). Il est intéressant de signaler que BP-1/6C3 a une analogie de 36 % avec CD13/APN. L'ensemble des études concernant l'activité enzymatique du marqueur BP-1/6C3 (spécificité de substrats et d'inhibiteurs) a démontré qu'il s'agissait de l'APA ou aminopeptidase acide, une peptidase présentant une spécificité de clivage pour des peptides possédant un résidu aspartate ou glutamate en position N-terminale. Celle-ci, comme la plupart des ectopeptidases, a été impliquée dans la dégradation finale de peptides dans l'intestin grêle. Elle exerce également un rôle important dans la dégradation de l'angiotensine II en libérant l'aspartate en position N-terminale, ce qui a pour double effet de réduire considérablement son activité biologique et de la rendre fortement sensible à la dégradation par l'APN (*Tableau II*).

Dans le système immunitaire, plusieurs études ont proposé un rôle de l'APA dans la régulation du développement précoce du lymphocyte B murin. Il a été démontré, en particulier, que l'interleukine 7, un facteur de croissance capable de stimuler la

trophiles. Son rôle à la surface des cellules de la lignée myélomonocytaire est encore peu exploré. Il a été décrit que des anticorps monoclonaux dirigés contre CD13 inhibaient la formation de rosettes induite par les neutrophiles et le complément, suggérant un rôle de cette enzyme dans l'adhérence cellulaire ou la transduction de signaux [20]. Par ailleurs, des études ayant mis en évidence la coproduction de CD13 avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II ont suggéré un rôle de l'enzyme

dans le processus de maturation antigénique [21].

Deux études récentes ont identifié CD13 comme le récepteur de deux coronavirus, des virus à ARN responsables de maladies respiratoires et de gastroentérites chez l'homme et le porc (*m/s n° 7, vol. 8, p. 729*). L'infection de cellules sensibles par deux souches distinctes, TGEV (*transmissible gastroenteritis virus*) spécifique du porc et HCV-229E (*human coronavirus*) spécifique de l'homme, peut être bloquée par une pré-incubation avec des anticorps monoclonaux dirigés

## RÉFÉRENCES

36. Tanaka T, Duke-Cohan JS, Kameoka J, *et al.* Enhancement of antigen-induced T cell proliferation by soluble CD26/DPP IV. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3082-6.
37. Johnson RC, Zhu D, Augustin-Voss HG, Pauli BU. Lung endothelial DPP IV is an adhesion molecule for lung-metastatic rat breast and prostate carcinoma cells. *J Cell Biol* 1993; 121: 1423-32.
38. Valle Blazquez M, Madueno JA, Gonzalez R, *et al.* Selective decrease of CD26 expression in T cells from HIV-1 infected individuals. *J Immunol* 1992; 149: 3073-7.
39. Callebaut C, Krust B, Jacotot E, Hovanessian AG. T cell activation antigen, CD26, as a cofactor for entry of HIV in CD4<sup>+</sup> cells. *Science* 1993; 262: 2045-50.
40. Broder CC, Patience C, Camerini D, Alizon M, Dragic T, Callebaut, *et al.* Technical comments: CD26 antigen and HIV fusion? *Science* 1994; 264: 1156-65.
41. Subramanyam M, Gutheil WG, Bachovchin WW, Huber BT. Mechanism of HIV-1 Tat induced inhibition of antigen-specific T cell responsiveness. *J Immunol* 1993; 150: 2544-53.
42. Gutheil WG, Subramanyam M, Flentke GR, Sanford DG, Munoz E, Huber BT, Bachovchin WW. Human immunodeficiency virus 1 Tat binds to dipeptidyl aminopeptidase IV (CD26): a possible mechanism for Tat's immunosuppressive activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6594-8.
43. Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Alhenc-Gelas F. Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 1993; 290: 33-40.
44. Eisenlohr LC, Bacik I, Bennink JR, Bernstein K, Yewdell JW. Expression of a membrane protease enhances presentation of endogenous antigens to MHC class I-restricted T lymphocytes. *Cell* 1992; 71: 963-72.
45. Grisk O, Kuster U, Ansorge S. The activity of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in populations of mononuclear cells from human peripheral blood. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1993; 374: 287-90.

prolifération des précurseurs des cellules B induit une très forte augmentation de l'expression de la molécule dans les précurseurs de la moelle osseuse [26]. En outre, dans ces cellules, l'anticorps BP-1 inhibe l'effet prolifératif induit par l'interleukine 7. Bien que l'interleukine 7 et son récepteur possèdent un résidu aspartate en position N-terminale, compte tenu de la spécificité de cette enzyme pour les peptides de petite taille, il est improbable que l'APA puisse participer à leur dégradation.

Le clonage récent de l'APA humaine [27] a démontré qu'elle présentait 78 % d'analogie avec BP-1/6C3. Elle correspond à un antigène de différenciation rénal, gp160, une glycoprotéine exprimée à la surface des cellules épithéliales du glomérule et du tubule proximal du néphron. Des études ultérieures permettront de déterminer si l'APA est également impliquée dans la régulation de la lymphopoïèse B chez l'homme.

### CD26 /DPP IV (EC 3.4.14.5)

CD26 est, sans conteste, la peptidase dont la fonction a été la plus étudiée au niveau des cellules du système immunitaire (pour revue, voir [28]). Initialement caractérisée chez l'homme comme un antigène de différenciation des lymphocytes T, l'enzyme a été également identifiée sur certaines lignées B et myéloïdes. CD26 est produit préférentiellement par les thymocytes médullaires [29] et par certaines sous-populations de lymphocytes T mûrs du sang [4]. L'homologue murin de CD26, THAM (*thymocyte activation molecule*) est également un marqueur des cellules T, préférentiellement présent sur les thymocytes immatures [30]. Sa distribution tissulaire dans les cellules non hématopoïétiques est similaire à celle de l'APN et de l'APA (*Tableau III*).

CD26 est produit dans le système immunitaire sous la forme d'un homodimère de 220 kDa alors qu'il apparaît comme un hétérotrimère dans les fibroblastes humains et un homotrimère dans le placenta. Le clonage des ADNc codant pour l'enzyme humaine [31] et murine [32] a confirmé son identité à la dipeptidyl peptidase IV [4]. Comme les trois enzymes décrites précédem-

ment, c'est une glycoprotéine de membrane de type II, composée de 766 acides aminés, mais, contrairement à elles, il s'agit d'une peptidase à sérine appartenant à une sous-famille particulière (*figure 1*). CD26 est une dipeptidase qui clive préférentiellement les séquences X-Pro et X-Ala à l'extrémité N-terminale de peptides. Ses principaux substrats sont la substance P et la GHRH (*growth hormone releasing hormone*) (*Tableau II*). La contribution de CD26 à l'hydrolyse de peptides au niveau de l'épithélium intestinal et des tubules proximaux du rein a pu être appréciée de façon précise grâce à une lignée de rats Fisher 344 déficients pour l'activité DPP IV. Dans le système immunitaire, CD26 a été impliqué dans la dégradation et l'inactivation du TNF $\alpha$  [33].

La participation de CD26 dans la régulation de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T a été démontrée par l'utilisation d'anticorps monoclonaux et d'inhibiteurs (*voir* [28], pour revue). Des études détaillées ont montré que des inhibiteurs de l'enzyme bloquaient la prolifération de lymphocytes T circulants induite par l'antigène ainsi que l'activation des lymphocytes B dépendante des lymphocytes T. En outre, les anticorps monoclonaux dirigés contre cette molécule possèdent la faculté de stimuler la prolifération de lymphocytes T et de thymocytes induite par différents *stimuli*. Des expériences de transfection ont confirmé que CD26 fonctionne à la fois comme une ectopeptidase et un récepteur capable de transduire des signaux d'activation [31] (*figure 2*). En effet, les anticorps monoclonaux dirigés contre CD26 induisent la phosphorylation sur tyrosine de nombreuses protéines et en particulier la chaîne  $\zeta$  du complexe CD3/TCR et augmentent l'activité de la tyrosine kinase p56<sup>lck</sup>, deux événements précoces essentiels à l'activation des lymphocytes T. L'association de CD26 et de CD45, une phosphotyrosine phosphatase spécifiquement exprimée dans les cellules du système immunitaire, a été également rapportée, évoquant la possibilité que le complexe ectopeptidase-tyrosine phosphatase soit impliqué dans la modulation des activités tyrosine kinases déclenchées par les anticorps anti-CD26. Par ailleurs, des études très



récentes ont permis de démontrer une association physique de CD26 avec l'adénosine désaminase (ADA) [34], une enzyme dont l'absence d'expression est liée à un grave déficit immunitaire, le syndrome d'immunodéficience combiné sévère (SCID). Ces observations posent le problème du rôle précis de l'activité protéolytique dans la médiation des différentes fonctions exercées par CD26. A ce sujet, des expériences de transfection utilisant une protéine mutée dépourvue d'activité semblent indiquer que l'activité enzymatique joue un rôle dans la transmission des signaux d'activation [35]. Dans le même ordre d'idée, une molécule CD26 soluble est capable d'augmenter la réponse proliférative T induite par un antigène alors qu'une molécule CD26 inactive est sans effet [36]. Enfin, la DPPIV se comporte également comme une molécule d'adhérence [1, 28] (figure 2). Des études ont montré que CD26 liait la fibronectine et le collagène. En accord avec ces observations, il a été démontré que le collagène induisait l'activation de lymphocytes T humains CD4<sup>+</sup>. Il semble que le collagène soit reconnu par deux domaines distincts de l'enzyme, le domaine catalytique et un domaine d'adhérence. Récemment, CD26 a été également impliqué dans les phénomènes d'adhérence cellule-cellule, intervenant notamment dans les interactions cellules endothéliales-cellules tumorales [37].

Des travaux récents ont proposé un rôle pour CD26 dans l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). D'une part, il apparaît que la production de l'enzyme est fortement diminuée chez les sujets infectés [38]. D'autre part, CD26 vient d'être identifié comme un corécepteur du VIH [39]. Le modèle proposé par ces auteurs (*m/s n° 1, vol. 10, p. 117*), bien que critiqué [40], implique la participation d'un cofacteur, nommément CD26, qui aurait pour rôle de favoriser la pénétration du virus après sa liaison au CD4. Deux arguments soutiennent cette hypothèse : (1) la transfection de l'ADNc de CD26 permet d'augmenter de façon significative l'infectivité de cellules préalablement transfectées par CD4 ; (2) des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV, tels que Ileu-Pro-Ileu (IPI), bloquent l'entrée du virus dans les transfectants coex-

*m/s n° 5, vol. 11, mai 95*

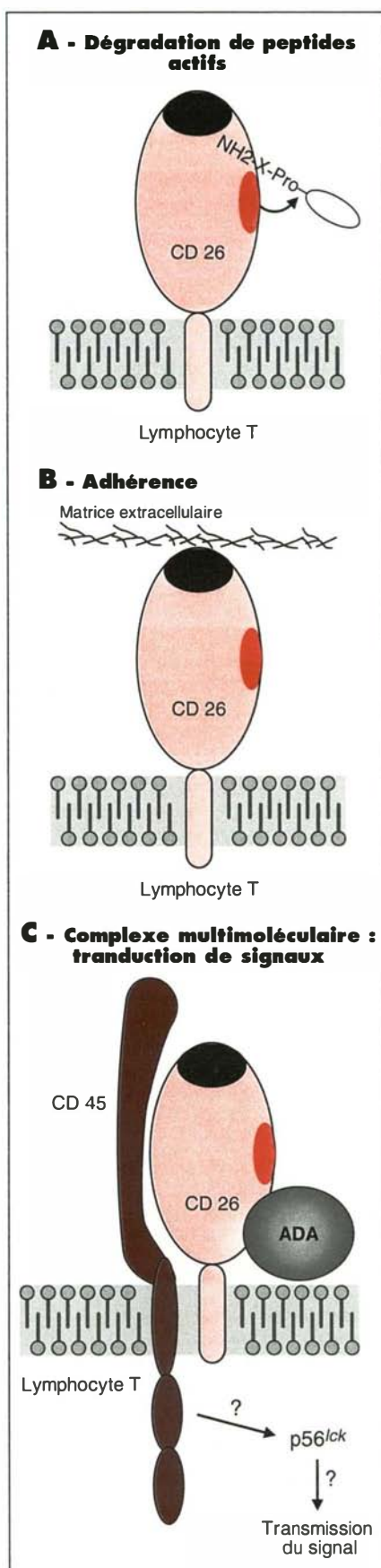


Figure 2. **Fonctions potentielles des ectopeptidases: exemple de CD26.** **A.** CD26 est une dipeptidase qui clive préférentiellement les séquences X-Pro et X-Ala à l'extrémité aminoterminal des peptides. Dans le système immunitaire, CD26 a été impliqué dans la dégradation et l'inactivation du TNF $\alpha$ . **B.** CD26 se comporte aussi comme une molécule d'adhérence, se liant à la fibronectine et au collagène par un domaine distinct de celui impliqué dans l'activité peptidase. Cette liaison induit l'activation des lymphocytes CD4<sup>+</sup>. CD26 semble aussi impliqué dans des phénomènes d'adhérence cellule-cellule entre cellules endothéliales et cellules tumorales. **C.** L'association de CD26 et de la tyrosine phosphatase CD45, spécifiquement exprimée dans les cellules du système immunitaire, évoque la possibilité que le complexe ectopeptidase-tyrosine phosphatase module des activités tyrosine kinases déclenchées par les anticorps anti-CD26. Enfin, des études récentes ont montré une association physique avec l'adénosine désaminase (ADA), une enzyme dont l'absence d'expression est liée à un grave déficit immunitaire combiné (SCID).

primant CD4 et CD26. Toutefois, il convient de signaler que les doses d'inhibiteur efficaces pour bloquer l'entrée du virus sont très supérieures à celles nécessaires au blocage de l'activité de la dipeptidyl peptidase IV. A ce sujet, et à l'instar de CD13, des résultats récents indiquent que l'activité peptidasique de CD26 n'est pas directement impliquée dans le mécanisme de pénétration virale (C. Callebaut et A.G. Hovanessian, résultats non publiés). Enfin, d'autres travaux indiquent que CD26 est capable de lier la protéine Tat du VIH [41], une protéine essentielle à la transactivation des gènes viraux mais qui a été également impliquée directement dans le dysfonctionnement de la réponse à l'antigène des lymphocytes T de sujets infectés. De manière tout à fait intéressante, l'AcM anti-CD26 Tal est capable de bloquer l'effet immunosuppresseur de Tat [42], suggérant que CD26 pourrait représenter le récepteur capable de relayer les effets de Tat.

### Les autres peptidases exprimées dans le système immunitaire

Outre les quatre ectopeptidases détaillées dans cette *synthèse*, plusieurs autres activités peptidasiques ont été mises en évidence dans les cellules du système immunitaire. Ainsi, l'ACE (*angiotensin converting enzyme*) (EC 3.4.15.1) est-elle exprimée sur les lignées leucémiques de phénotype pré-B, les lignées myélomonocytaires et les lymphocytes T [43] (*Tableau III*). Cette métallopeptidase possède la propriété d'être synthétisée chez les mammifères sous la forme de deux isoenzymes, l'une dans les cellules somatiques et comprenant deux sites catalytiques fonctionnels fortement homologues, l'autre détectée exclusivement dans les cellules germinales et ne contenant qu'un seul site catalytique. Ses substrats potentiels dans les cellules hématopoïétiques sont la substance P, l'angiotensine I et le N-Ac-Ser-Asp-Lys-Pro, un peptide immunorégulateur sécrété par la moelle osseuse (*Tableau II*). Néanmoins, à l'heure actuelle, aucu-

ne fonction particulière dans les cellules du système immunitaire ne lui a été attribuée, à l'exception notoire d'un rôle dans les processus de présentation antigénique dans les lymphocytes T cytotoxiques [44]. Enfin, il convient de signaler que les cellules hématopoïétiques produisent la  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, une ectopeptidase capable de catalyser des réactions de transpeptidation [45].

### Conclusions

La mise en évidence récente du rôle exercé par un certain nombre de peptidases membranaires dans la régulation de processus aussi variés que l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules immunitaires (progéniteurs, cellules mûres ou leucémiques) est d'un intérêt majeur en biologie et en médecine. Cet intérêt est renforcé par la découverte que des ectopeptidases sont impliquées comme régulateurs de la croissance de carcinomes pulmonaires ou de lignées leucémiques humaines, mais également comme récepteurs de virus pathogènes chez l'homme et l'animal.

Les gènes codant pour plusieurs de ces peptidases (CD10, ACE, CD26, BP1/6C3) ont été identifiés et l'importance fonctionnelle de ces enzymes devrait bientôt être confirmée grâce à l'obtention de souris déficientes pour la production d'une (ou plusieurs) de ces molécules.

Il est certain que dans un proche avenir et compte tenu de la disponibilité d'inhibiteurs très spécifiques (*Tableau II*), les ectopeptidases deviendront une cible privilégiée pour le développement de nouveaux médicaments. Il est particulièrement intéressant de noter à ce sujet que des inhibiteurs de peptidases sont déjà utilisés dans certaines maladies. Des inhibiteurs mixtes de NEP et de l'APN ou de NEP et de l'ACE représentent ainsi de nouvelles classes d'agents analgésiques et antihypertenseurs actuellement au stade de l'essai clinique [9] ■

### TIRÉS À PART

P. Auberger.

## Summary

### Structure and function of ectopeptidases in the immune system

Cell surface peptidases are widely distributed ectoenzymes, present in tissues such as brain, kidney, small intestine and liver. It has recently become obvious that cells of the immune system express many of the ectopeptidases described so far. Several well-known differentiation antigens are indeed identical to lymphoid-cell surface ectopeptidases. For instance, CD10 is in fact identical to endopeptidase 24.11 and CD13 has been proved to be aminopeptidase N. Acidic aminopeptidase is analogous to both BP-1 antigen, a marker of pre-B cells and 6C3 antigen, a marker of thymic cortical epithelial cells. Moreover, dipeptidylpeptidase IV, a serine dipeptidase, is identical to CD26, a T lymphocyte differentiation antigen. All these peptidases are type II integral membrane proteins sharing many analogous features: a large globular extracellular domain, a unique transmembrane region and a short intracytoplasmic sequence. Three of them namely, CD10, CD13 and BP-1/6C3 belong to the zinc metallopeptidase family, CD26 being a member of the serine peptidase sub-class. Their role in non hematopoietic cells has been extensively studied and is associated with the degradation of bioactive peptides at the surface of the cells where they are expressed. Recent advances in the structure and function of these peptidases in the immune system have led to the conclusion that they might participate in processes as various as inflammatory responses, B cell lymphopoiesis, T cell differentiation and activation and virus infection. Owing to their implication in many biological processes, it is tempting to propose that in the very near future ectopeptidases of the immune system will become important targets for drugs and therapies.