

■■■ **Élastase et gélatinase font des bulles...**

Le pemphigus bulleux est une maladie dermatologique auto-immune très invalidante, que caractérise la formation de bulles, créées par le décollement de l'épiderme à la jonction avec le derme. Les auto-anticorps responsables reconnaissent des composants majeurs des hémidesmosomes, les protéines BP230 et/ou BP 180 (collagène XVII). La destruction des hémidesmosomes et de la matrice extracellulaire environnante, à l'origine du décollement de l'épiderme, est due aux protéinases sécrétées localement par les polynucléaires attirés sur le site et qui se fixent aux complexes immuns. Quatre sont connues, l'élastase neutrophile (NE), la plasmine, et deux *matrix metalloproteinases* (MMP), les gélatinases A et B (GB ou MMP9). Chez la souris, il est aisé de créer des lésions bulleuses mimant le pemphigus en injectant des immunoglobulines (Ig) anti-BP180. La peau des souris dont les gènes codant pour l'élastase ou la gélatinase B ont été inactivés n'est pas affectée par l'injection d'anti-BP180, et le groupe de Z. Werb a disséqué le rôle respectif des deux enzymes GB et NE dans la formation des bulles. Dans des expériences croisées, des souris *GB^{-/-}* reçoivent des polynucléaires *NE^{-/-}* (mais sécrétant la gélatinase B), ou *GB^{-/-}* (mais sécrétant l'élastase) et vice versa. *In vitro*, l'élastase, mais surtout la gélatinase, recrutent les polynucléaires, mais, *in vitro* comme *in vivo*, seule l'élastase induit la séparation entre le derme et l'épiderme, étape clé de la formation des bulles. A quoi sert la gélatinase dans ce schéma ? A inactiver l'inhibiteur physiologique de l'élastase neutrophile, la serpine $\alpha 1$ -PI ($\alpha 1$ *proteinase inhibitor*), synthétisée par le foie. En effet, en l'absence de gélatinase, l'élastase est neutralisée par son inhibiteur, protégeant ainsi l'hémidesmosome et la matrice environnante de la dégradation. Ce mécanisme peut probablement être généralisé à d'autres situations pathologiques inflammatoires chro-

niques, par exemple l'arthrite rhumatoïde, dans lesquelles on détecte une $\alpha 1$ -PI inactive. Un point important de cette étude est la spécificité très fine *in vivo* des MMP qui contraste avec leur action beaucoup plus large et homogène *in vitro*. *In vitro*, par exemple, la gélatinase dégrade les collagènes IV et V et active le TGF- β alors que, *in vivo*, dans la peau, l' $\alpha 1$ -PI est le principal substrat de cette enzyme. Dans d'autres tissus, en revanche, d'autres enzymes que la gélatinase clivent l' $\alpha 1$ -PI. L'identification dans la peau d'un substrat protéique aussi précis et facilement neutralisable apporte enfin l'espoir de pouvoir concevoir une thérapeutique ciblée efficace pour certaines dermatites bulleuses.

[1. Liu Z, *et al. Cell* 2000; 102: 647-55.]

■■■ **OPGL: après l'os, la glande mammaire.**

L'ostéoprotégérine (OPG) et son ligand, l'OPGL, sont décidément des molécules en vogue, et les progrès dans la compréhension de leurs fonctions ont été régulièrement rapportés dans nos colonnes (*m/s* 1999, n° 8-9, p. 990; 2000, n° 10, p. 1133). S'il est maintenant bien établi que l'équilibre entre OPGL d'une part, et ses récepteurs OPG et RANK d'autre part, détermine la différenciation des ostéoclastes et contrôle le remodelage osseux, la régulation de leur expression par les hormones sexuelles est peut-être moins bien connue. Un travail récent, issu d'une collaboration entre la firme AMGEN et l'Université de Toronto [1], montre que l'OPGL et son récepteur RANK sont indispensables au développement de la glande mammaire au cours de la grossesse, ainsi qu'à son bon fonctionnement durant la lactation. Plus précisément, l'inactivation du gène *OPGL* chez la souris a permis de démontrer que si son absence n'a pas de conséquence sur la fertilité des femelles, les nouveau-nés décè-

dent très rapidement, car les mères sont incapables de nourrir leurs petits. L'OPGL a bien un effet direct sur la différenciation de la glande mammaire: son apport local, sous forme de capsules insérées dans la glande, permet en effet de restituer un développement mammaire normal chez des femelles *OPGL^{-/-}* gestantes ainsi que l'expression appropriée des protéines du lait, comme la caséine. Les auteurs ont également montré que ce défaut de différenciation est intrinsèque aux cellules épithéliales mammaires. Par ailleurs, l'injection de diverses hormones chez des femelles nullipares non gestantes révèle que l'OPGL est une cible directe de la progestérone, de la prolactine et de la PTHrP (*parathyroid related-protein*), mais pas de l'œstradiol. Ainsi, l'OPGL, par sa liaison au récepteur RANK, déclenche des signaux qui permettent la prolifération et la différenciation des structures lobulo-alvéolaires, pour aboutir à la formation d'une glande mammaire fonctionnelle. Le rôle de l'OPGL dans la glande mammaire pourrait également être envisagé, selon les auteurs, comme un régulateur du calcium maternel transmis à la descendance, celui-ci étant indispensable à une croissance harmonieuse.

[1. Fata JE, *et al. Cell* 2000; 103: 41-50.]

Le mois prochain **m/s** sur la toile...

Trois services :

- l'index thématique depuis le 1^{er} numéro ;
- le numéro du mois en totalité ;
- la possibilité de recevoir le sommaire sur votre boîte « courrier ».