

physiologiques normales qu'elles exercent dans d'autres tissus. A cet égard, il a été montré que le métabolisme du brévicane, un protéoglycane du cerveau, fait intervenir une activité de type « agrécanase » [10].

Comme on le voit, malgré l'importance de la découverte des agrécanases, il reste encore bien du chemin à parcourir avant de pouvoir envisager de nouvelles approches thérapeutiques des maladies ostéoarticulaires fondées sur l'inhibition sélective de ces enzymes au niveau du cartilage articulaire. Mais les perspectives sont enthousiasmantes !

1. Blobel CA. Metalloprotease-disintegrins: link to cell adhesion and cleavage of TNF- α and Notch. *Cell* 1997; 90: 589-92.

2. Chubinskaya S, Cs-Szabo G, Kuettner. ADAM-10 message is expressed in human articular cartilage. *J Histochem Cytochem* 1998; 46: 723-9.

3. Tang BL, Hong W. ADAMTs: a novel family of proteases with an ADAM protease domain and a thrombospondin 1 repeats. *FEBS Lett* 1999; 445: 223-5.

4. Praillet C, Grimaud, JA, Lortat-Jacob H. Les protéoglycans: rôles en pathologie. *Med Sci* 1998; 14: 421-8.

5. Flannery CR, Lark MW, Sandy JD. Identification of a stromelysin site within the interglobular domain of human aggrecan. Evidence for proteolysis at this site *in vivo* in human articular cartilage. *J Biol Chem* 1992; 267: 1008-14.

6. Sandy JD, Flannery CR, Neame PJ, Lohmander LS. The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid. Evidence for the involvement in osteoarthritis of a novel proteinase which cleaves the Glu 373-Ala 374 bond of the interglobular domain. *J Clin Invest* 1992; 89: 1512-6.

7. Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, et al. Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins. *Science* 1999; 284: 1664-6.

8. Little CB, Flannery CR, Hughes CE, et al.

Aggrecanase versus matrix metalloproteinases in the catabolism of the interglobular domain of aggrecan *in vitro*. *Biochem J* 1999; 344: 61-8.

9. Abbaszade I, Liv RQ, Yang F, et al. Cloning and characterization of ADAMTS 11, an aggrecanase from the ADAMTS family. *J Biol Chem* 1999; 274: 23443-50.

10. Flannery CR, Little CB, Hughes CE, Caterson B. Expression of ADAMTS homologues in articular cartilage. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 318-22.

11. Yamada H, Watanabe K, Shimonaka M, Yamasaki M, Yamaguchi Y. cDNA cloning and the identification of an aggrecanase-like cleavage site in rat brevican. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216: 957-63.

Jean-Pierre Pujol

Laboratoire de biochimie du tissu conjonctif, Faculté de médecine Côte de Nacre, Niveau 3, 14032 Caen Cedex, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Destruction osseuse et activation lymphocytaire T: un coupable, l'OPGL.** On connaît depuis longtemps l'association d'une résorption osseuse exagérée à des maladies impliquant une activation du système immunitaire. Deux articles montrent aujourd'hui qu'OPGL (*osteoprotegerin ligand*), un facteur de différenciation ostéoclastique récemment identifié, pourrait bien être le coupable [1, 2]. *medecine/sciences* a récemment consacré une *minisynthèse* à l'identification de l'OPGL et de ses récepteurs, avancée qui a bouleversé notre approche de la biologie de l'os et des maladies osseuses (*m/s* 1999, n° 8-9, p. 990-3). L'OPGL est une protéine membranaire de la famille des TNF (*tumor necrosis factor*), exprimée par les cellules stromales, dont la liaison à son récepteur RANK, présent à la surface des précurseurs ostéoclastiques, stimule leur différenciation en ostéoclastes. Un autre récepteur, soluble de l'OPGL, l'OPG (*osteoprotegerin*), bloque la liaison OPGL-RANK, et donc module la différenciation ostéoclastique. L'équipe d'AMGEN,

associée à des chercheurs de Toronto (Canada) montre aujourd'hui que les lymphocytes T activés produisent de l'OPGL, membranaire et soluble, parfaitement fonctionnel, capable d'induire la formation d'ostéoclastes à partir de précurseurs hématopoïétiques de souris soit normales soit mutantes *Opgt^{-/-}* et donc spontanément dépourvues d'ostéoclastes. Cela est corroboré par l'observation, chez la souris *ctla4^{-/-}* – dont les cellules T sont constitutivement activées (*m/s* 1996, n° 1 p. 119) – de signes d'ostéoporose sévère. Si la moelle osseuse des souris *ctla4^{-/-}* est greffée à des souris receveuses *Rag^{-/-}* (dépourvues de lymphocytes T et B), ces dernières développent, quelques semaines après la greffe, une ostéoporose sévère qu'accompagne une augmentation significative du nombre des ostéoclastes. Un résultat identique est observé après transfert de lymphocytes *ctla4^{-/-}* à des receveurs *Rag^{-/-}* ou *opgl^{-/-}*. L'injection quotidienne à ces souris d'OPG, le récepteur « leurre » soluble, s'oppose au développement de l'ostéoporose (*voir aussi*

m/s 2000, n° 2, p. 289). Ce même traitement par OPG a eu un effet spectaculaire sur les destructions cartilagineuses et osseuses observées dans un modèle d'arthrite créé chez le rat par l'injection de *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Cette arthrite, qui réalise un tableau clinique proche de celui de l'arthrite rhumatoïde humaine, associe une inflammation synoviale et une destruction de l'os et du cartilage adjacent, et une augmentation très importante du nombre d'ostéoclastes, secondaire à la libération d'OPGL par les lymphocytes T activés. Un point intéressant est que si l'injection d'OPG à ces animaux bloque la destruction de l'os et du cartilage articulaire, elle n'a en revanche aucun effet sur la sévérité de l'inflammation. Reste que l'utilisation de l'OPG sera probablement envisagée chez l'homme.

[1. Kong Y, et al. *Nature* 1999; 402: 304-8.]

[2. Horwood NJ, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 144-50.]