

## La MMP-9: une métalloprotéase à facettes multiples

La protéolyse de la matrice extracellulaire est nécessaire au déroulement de différents processus physiologiques et pathologiques comme l'implantation et le développement embryonnaires, la cicatrisation, l'involution des organes, la mobilisation des cellules hématopoïétiques, la croissance tumorale et la dissémination métastatique. Cette protéolyse implique un arsenal enzymatique comprenant notamment les métalloprotéases matricielles (MMP) caractérisées par la présence d'un atome de zinc dans leur site actif. Trois types de MMP solubles ont été décrits : les collagénases, les gélatinases (MMP-2 et MMP-9) et les stromélysines [1]. Considérées globalement, les métalloprotéases sont capables d'agir sur la quasi-totalité des constituants protéiques de la matrice extracellulaire.

### La MMP-2 et la MMP-9: deux enzymes partageant le même substrat

La MMP-2 (gélatinase A) et la MMP-9 (gélatinase B) dégradent spécifiquement le collagène de type IV, constituant majoritaire des membranes basales épithéliales et endothéliales. Cela fait de ces enzymes des acteurs-clés de la migration cellulaire (cellules normales hématopoïétiques, cellules cancéreuses) au travers des membranes basales [1, 2]. Si, *in vitro*, ces deux enzymes présentent des spécificités de substrat similaires vis-à-vis des constituants de la matrice extracellulaire, leur mode d'activation et les mécanismes de régulation de leur expression sont distincts [2, 3]. La MMP-2 dont l'expression est constitutive et faiblement modulée, est produite essentiellement par les fibro-

blastes et certaines cellules tumorales. La MMP-9, quant à elle, est exprimée par les cellules du trophoblaste qui envahissent les tissus maternels lors de l'implantation embryonnaire [4] et par les ostéoclastes au cours de l'ossification endochondrale embryonnaire [5]. Chez l'adulte, la MMP-9 est principalement produite par les cellules inflammatoires (éosinophiles, neutrophiles mûrs, monocytes, macrophages, lymphocytes B et T), certaines cellules épithéliales (épithélium bronchique) et certaines cellules tumorales. Une augmentation de son expression a été constatée au cours de certaines maladies, invasion tumorale, arthrite rhumatoïde, asthme, maladie d'Alzheimer...

### La MMP-9 et les animaux transgéniques

En vue d'élucider les mécanismes de régulation de la MMP-9, le promoteur du gène codant pour la MMP-9 a été cloné, et des souris transgéniques exprimant, sous la dépendance de ce promoteur, le gène codant pour la  $\beta$ -galactosidase bactérienne (LacZ) ont été obtenues. Les éléments de régulation en *cis* nécessaires à l'expression spécifique de la MMP-9 dans divers processus physiopathologiques ont ainsi pu être identifiés [6]. L'étude de ces souris transgéniques confirme que la MMP-9 est exprimée spécifiquement dans les ostéoclastes, le trophoblaste et les kératinocytes. L'obtention d'animaux dont le gène de la MMP-9 est inactivé par recombinaison homologue (souris *MMP-9<sup>-/-</sup>*) a permis de préciser le rôle de cette enzyme qui, au cours de l'ostéogenèse, induirait un signal angiogénique permettant l'invasion vasculaire [7].

Plus récemment, deux autres groupes ont aussi décrit le phénotype de souris *MMP-9<sup>-/-</sup>* [8, 9]. De façon surprenante, toutes les lignées de souris *MMP-9<sup>-/-</sup>* sont viables et fertiles, suggérant ainsi que les fonctions de la MMP-9 au cours de l'implantation et du développement embryonnaires peuvent être compensées par d'autres enzymes de dégradation. Toutefois, la MMP-2, qui agit sur les mêmes substrats que la MMP-9 *in vitro*, ne semble pas *in vivo*, chez ces souris mutantes, être l'enzyme compensatrice de la déficience en MMP-9 [8, 9].

### La MMP-9 et la migration cellulaire

Pendant longtemps, les chercheurs ont pensé que le rôle de la MMP-9 se limitait à faciliter la migration de cellules au travers de membranes basales constituant des barrières physiologiques vis-à-vis de la dissémination cellulaire. Dans ce contexte, de nombreuses études *in vitro* ont montré l'implication de cette enzyme dans la migration « tridimensionnelle » de divers types cellulaires comme les macrophages, les lymphocytes B et T, les éosinophiles, les neutrophiles et les cellules tumorales. Le rôle de la MMP-9 dans la dissémination métastatique a été récemment confirmé par la réduction du nombre de métastases expérimentales observées chez les souris *MMP-9<sup>-/-</sup>* [8]. Cependant, les données récentes indiquent clairement que le rôle de la MMP-9 s'étend au-delà de la dégradation du collagène de type IV des membranes basales. En effet, la MMP-9, produite par des cellules épithéliales en cours de migration, participe à la cicatrisation de l'épithélium respiratoire [10]. Une telle migration en « deux

dimensions » implique l'existence d'une interaction particulière entre la cellule et la matrice extracellulaire, et de cycles d'attachement et de détachement des cellules. Ces auteurs ont élégamment montré que les cellules épithéliales, au cours de leur migration, adhèrent au collagène de type IV en établissant des contacts temporaires par leurs lamellipodes et sécrètent la MMP-9 qui assure le remodelage de ce collagène.

Bien que l'expression de la MMP-9 par des cellules immunitaires soit bien documentée [1], le rôle de cette enzyme dans les réponses immunitaires n'est pas encore élucidé. La MMP-9 serait impliquée non seulement dans la migration des cellules de Langerhans, cellules présentatrices d'antigène, mais aussi dans leur maturation [11]. On observe en effet, chez les souris *MMP-9<sup>-/-</sup>*, une réponse prolongée à une hypersensibilité de contact [12], suggérant que cette enzyme participe à la résolution de cette réponse, en contrôlant notamment, de façon directe ou indirecte, la production locale d'interleukine-10. Enfin, la MMP-9 participe à la mobilisation par l'interleukine-8 des précurseurs hématopoïétiques [13].

L'ensemble de ces observations récentes indique clairement que le rôle de la MMP-9 s'étend bien au-delà de la seule dégradation du collagène de type IV et facilite la migration des cellules au travers des membranes basales. Les différentes fonctions de la MMP-9 pourraient

résulter notamment : (1) de la dégradation de la membrane basale ; (2) de la dégradation de la matrice extracellulaire facilitant le détachement des cellules mobilisées ; (3) de l'activation d'autres protéases ; (4) du clivage de récepteurs de surface ou de molécules d'adhérence ; (5) de la libération de fragments matriciels influençant les fonctions cellulaires (chimio-attraction, sécrétion de cytokines, de facteurs de croissance...). L'exploration des différentes activités de la MMP-9 étant un domaine de recherche en progrès constant, il est probable que de nouvelles fonctions pourront être attribuées à cette enzyme dans les années à venir.

1. Dey L, Noel A, Cataldo D, Jeannesson P, Foidart JM. Rôle des métalloprotéases matricielles et des protéases à sérine dans la migration et l'infiltration des cellules hématopoïétiques. *Hématologie* 1999; 5: 265-72.
2. Vu TH, Werb Z. Gelatinase B: structure, regulation, and function. In: Parks WC, Mecham RP, eds. *Matrix metalloproteinases*. San Diego: Academic Press, 1998: 115-48.
3. Yu AE, Murphy AE, Stetler-Stevenson WG. 72kDa gelatinase (gelatinase A): structure, activation, regulation, and substrate specificity. In: Parks WC, Mecham RP, eds. San Diego: Academic Press, 1998: 85-114.
4. Reponen P, Leivo I, Sahlberg C, et al. 92-kDa type IV collagenase and TIMP-3, but not 72-kDa type IV collagenase or TIMP-1 or TIMP-2, are highly expressed during mouse embryo implantation. *Dev Dyn* 1995; 202: 388-96.
5. Reponen P, Sahlberg C, Munaut C, Thesleff I, Tryggvason K. High expression of 92-kD type IV collagenase (gelatinase B) in the osteoclast lineage during mouse development. *J Cell Biol* 1994; 124: 1091-102.
6. Munaut C, Salonurmi T, Kontusaari S, et al. Murine matrix metalloproteinase 9 gene. 5'-ups-

stream region contains cis-acting elements for expression in osteoclasts and migrating keratinocytes in transgenic mice. *J Biol Chem* 1999; 274: 5588-96.

7. Vu TH, Shipley JM, Bergers G, et al. MMP-9/gelatinase B is a key regulator of growth plate angiogenesis and apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Cell* 1998; 93: 411-22.
8. Itoh T, Tanioka M, Matsuda H, et al. Experimental metastasis is suppressed in MMP-9-deficient mice. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17: 177-81.
8. Dubois B, Masure S, Hurtenbach U, et al. Resistance of young gelatinase B-deficient mice to experimental autoimmune encephalomyelitis and necrotizing tail lesions. *J Clin Invest* 1999; 104: 1507-15.
10. Legrand C, Gilles C, Zahm JM, et al. Airway epithelial cell migration dynamics. MMP-9 role in cell extracellular matrix remodeling. *J Cell Biol* 1999; 146: 517-29.
11. Kobayashi Y, Matsumoto M, Kotani M, Makino T. Possible involvement of matrix metalloproteinase-9 in Langerhans cell migration and maturation. *J Immunol* 1999; 163: 5989-93.
12. Wang M, Qin X, Mudgett JS, Ferguson TA, Senior RM, Welgus HG. Matrix metalloproteinase deficiencies affect contact hypersensitivity: stromelysin-1 deficiency prevents the response and gelatinase B deficiency prolongs the response. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6885-9.
13. Pruijt JF, Fibbe WE, Laterveer L, et al. Prevention of interleukin-8-induced mobilization of hematopoietic progenitor cells in rhesus monkeys by inhibitory antibodies against the metalloproteinase gelatinase B (MMP-9). *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10863-8.

**Carine Munaut**  
**Didier Cataldo**  
**Véronique Masson**  
**Agnès Noël**  
**Jean-Michel Foidart**

*Laboratoire de biologie des tumeurs et du développement, Université de Liège, CHU, 4000 Sart-Tilman, Liège, Belgique.*

## IFR Broca-Sainte-Anne

L'IFR Broca-Sainte-Anne sur les maladies du Système Nerveux Central regroupe plusieurs Unités de Recherches Inserm et les chercheurs cliniciens de plusieurs services du Centre Hospitalier Spécialisé Sainte-Anne et de l'Hôpital Broca. Les principaux axes de recherches actuels sont : (1) la génétique moléculaire des affections psychiatriques (y compris toxicomanies) et des accidents vasculaires cérébraux, (2) les mécanismes cellulaires de l'épilepsie, (3) la neuro-oncologie, (4) la physiopathologie du vieillissement cérébral, (5) le développement de nouvelles classes de médicaments neurologiques et psychiatriques. En outre, le site souhaite développer des recherches dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle appliquée aux affections psychiatriques et neurologiques.

Afin de renforcer ces axes et la synergie entre recherche fondamentale et activités cliniques, l'IFR se propose d'accueillir dans des locaux vacants du site des chercheurs isolés ou en équipe s'intéressant à ces thématiques.

Contact : Jean-Charles Schwartz, Directeur de l'IFR  
 Fax. : 01 45 80 72 93  
 e-mail : schwartz@broca.inserm.fr