

Les collagènes associés aux membranes basales et leurs matricryptines

par Sylvie Ricard-Blum & Clément Faye

Correspondance : Sylvie Ricard-Blum, Institut de Biologie et Chimie des Protéines, UMR 5086 CNRS-UCBL, IFR 128 Biosciences Lyon-Gerland, 7, passage du Vercors, 69367 Lyon Cedex 07. Tél. : 04 37 65 29 26. Fax : 04 72 72 26 04. E-mail : s.ricard-blum@ibcp.fr

Reçu le 19 octobre 2005

RÉSUMÉ

Les collagènes constituent une superfamille qui compte actuellement 27 membres (revues par Myllyharju & Kivirikko, 2004 ; Ricard-Blum & Ruggiero, 2005 ; Ricard-Blum *et al.*, 2005) classés en plusieurs sous-groupes. Les collagènes fibrillaires ainsi que les collagènes associés aux fibrilles (FACITs : Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple helix) sont décrits dans l'article de Ruggiero *et al.* publié dans ce numéro. Cet article fait le point sur les avancées récentes concernant les collagènes associés aux membranes basales. Il sera plus particulièrement consacré aux multiplexines, les collagènes XV et XVIII, ainsi

qu'aux collagènes XIII et XVII qui sont des protéines membranaires synthétisées notamment par les kératinocytes. Les mécanismes de libération ainsi que les rôles biologiques des ectodomains de ces collagènes sont décrits. La dernière partie de l'article est consacrée aux fragments biologiquement actifs des collagènes associés aux membranes basales, fragments désignés collectivement sous le nom de matricryptines ou matrikines, et à leurs principales fonctions. Les matricryptines issues d'autres macromolécules extracellulaires présentes dans la peau ou dans la jonction dermo-épidermique font l'objet de la conclusion.

SUMMARY Collagens associated to basement membranes and their matricryptins

The superfamily of collagens is comprised of 27 members (reviewed by Myllyharju & Kivirikko, 2004 ; Ricard-Blum & Ruggiero, 2005 ; Ricard-Blum *et al.*, 2005), which are classified into several subgroups according to their structural features and supramolecular assemblies. Fibrillar collagens and FACITs (Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple helix) are described in the paper by Ruggiero *et al.* in this issue. Our paper reports recent advances on collagens associated to basement mem-

branes. It focuses on the multiplexin family (including collagens XV and XVIII) and on membrane collagens present in skin, namely collagens XIII and XVII. The mechanisms leading to the shedding of their ectodomain from cell membrane and the biological roles of their shedded domains are discussed. The last part of the paper is devoted to several fragments of basement membrane collagens, called matricryptins or matrikins, and to their biological activities.

INTRODUCTION

Les membranes basales constituent l'interface entre la face basale des cellules épithéliales et la matrice extracellulaire sous-jacente et apparaissent sous la forme d'un fin feutrage de filaments irréguliers présentant une orientation tridimensionnelle. Elles entourent également certains types cellulaires. Les constituants de la zone de la membrane basale épidermique établissent de nombreuses interactions entre eux (McMillan *et al.*, 2003). Plusieurs types de collagène sont présents dans les membranes basales et dans les zones associées aux membranes basales. Le collagène IV est le plus anciennement décrit.

Il existe six chaînes α (IV) qui se combinent pour former trois isoformes moléculaires, $[\alpha_1(\text{IV})]_2\alpha_2(\text{IV})$, $[\alpha_5(\text{IV})]_2\alpha_6(\text{IV})$ et $\alpha_3(\text{IV})\alpha_4(\text{IV})\alpha_5(\text{IV})$. Ces isoformes s'associent entre elles pour former plusieurs réseaux de collagène IV (Borza *et al.*, 2001), l'assemblage étant dépendant de facteurs tissulaires spécifiques (Kalluri & Congrove, 2000) et gouverné par le domaine C-terminal non collagénique des chaînes α (IV) (Boutaud *et al.*, 2000) dont la structure tridimensionnelle a été récemment résolue (Sundaramoorthy *et al.*, 2002 ; Than *et al.*, 2002). Le collagène IV a fait l'objet de revues récentes (Borza & Hudson, 2003 ; Kalluri, 2003) et n'est pas détaillé dans cet article.

Le collagène VII constitue les fibrilles d'ancrage qui relient la membrane basale épithéliale au derme sous-jacent. Les développements récents concernant ce collagène visent à traiter les épidermolyses bulleuses dues à des mutations du gène codant pour le collagène VII en injectant par voie intra-dermique du collagène VII recombinant chez la souris (Woodley *et al.*, 2004). La présence du domaine N-terminal de ce collagène chez des patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive est associée à un risque accru pour ces patients de développer un cancer (Ortiz-Urda *et al.*, 2005). Le collagène VII a fait l'objet de revues détaillées (Bruckner-Tuderman, 1999; Bruckner-Tuderman *et al.*, 1999; Ricard-Blum *et al.*, 2000).

Deux autres collagènes associés aux membranes basales ne sont pas non plus traités dans cet article qui se limite à une mise au point sur les travaux récents majeurs. Il s'agit des collagènes VIII et XIX. Le collagène VIII est synthétisé par les kératinocytes, les cellules endothéliales et les mastocytes (Ricard-Blum *et al.*, 2000; Plenz *et al.*, 2003). C'est un constituant majeur de la membrane de Descemet située sous l'endothélium cornéen. Il est nécessaire à la formation du stroma cornéen et de la membrane de Descemet qui est amincie en l'absence de collagène VIII (Hopfer *et al.*, 2005). Le collagène XIX est également localisé dans la zone des membranes basales. Il est présent dans de nombreux tissus dont la peau (Ricard-Blum *et al.*, 2000). Le collagène XIX, d'une longueur de 240 nm, forme des oligomères qui sont stabilisés par des ponts disulfure et s'associent par leur domaine N-terminal. Ce dernier possède un site de liaison pour l'héparine (Myers *et al.*, 2003).

Cet article fait le point sur les avancées concernant deux sous-groupes de collagènes qui sont associés aux membranes basales. Il s'agit des multiplexines, les collagènes XV et XVIII qui donnent naissance à des fragments bioactifs, et des collagènes membranaires XIII et XVII qui sont synthétisés par les kératinocytes. Les mécanismes enzymatiques de libération (shedding) ainsi que les rôles biologiques des ectodomains de ces collagènes membranaires sont décrits. Ces ectodomains présentent des similitudes fonctionnelles avec les matricryptines ou matrikines qui sont des fragments bioactifs libérés à partir de plusieurs constituants extracellulaires et font l'objet de la deuxième partie de cet article.

LES MULTIPLEXINES

(Multiple Triple-helix domains and interruptions)

Cette sous-famille de collagène comporte deux membres, les collagènes XV et XVIII, qui sont caractérisés par la présence de nombreuses régions en triple hélice dites collagéniques (9 pour le collagène XV et 10 pour le collagène XVIII) alternant avec des domaines non collagéniques (10 et 11 respectivement pour les collagènes XV et XVIII). Aucun assemblage supramoléculaire n'a été décrit pour l'instant pour ces deux collagènes. Ils possèdent une très forte homologie de séquence

et de structure au niveau de leur domaine C-terminal qui donne naissance par clivage enzymatique à des fragments bioactifs ou matricryptines, la restine pour le collagène XV et l'endostatine pour le collagène XVIII. Ces collagènes contiennent des sites consensus de fixation des glycosaminoglycanes et sont tous les deux des protéoglycanes. Le collagène XVIII est un protéoglycane à héparane sulfate (Dong *et al.*, 2003) synthétisé par les cellules épithéliales et endothéliales. Quant au collagène XV, il porte *in vivo* des chaînes de chondroïtine/dermatane sulfate ou bien des chaînes de chondroïtine/dermatane sulfate et d'héparane sulfate (Amenta *et al.*, 2005). Le collagène XVIII est associé à un autre protéoglycane à héparane sulfate (le perlecan) dans les membranes basales où il présente une orientation polarisée. Le domaine C-terminal du collagène XVIII se trouve dans la *lamina densa* et le domaine N-terminal à l'interface entre la membrane basale et la matrice fibrillaire sous-jacente (Elamaa *et al.*, 2005). Le collagène XVIII interagit également avec la L-sélectine ainsi qu'avec une chimiokine, la "monocyte chemoattractant protein 1" (MCP-1) et induit de ce fait l'activation de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ des monocytes *in vitro* (Kawashima *et al.*, 2003). La délétion du gène codant pour le collagène XVIII a montré le rôle critique de ce collagène dans la formation des vaisseaux sanguins de l'œil (Fukai *et al.*, 2002).

Le collagène XV joue un rôle structural dans l'adhésion de la membrane basale au tissu conjonctif sous-jacent. Il est présent dans la jonction dermo-épidermique de la peau normale (Fukushige *et al.*, 2005). Des travaux effectués sur le rein, le placenta et le colon ont montré qu'il est associé au réseau de collagène fibrillaire à proximité de la membrane basale et qu'il forme un pont entre les fibres de collagène (Amenta *et al.*, 2005). Les souris déficientes pour le gène du collagène XV présentent des anomalies cardio-vasculaires et une myopathie (Eklund *et al.*, 2001). Ce collagène joue un rôle structural en stabilisant les cellules du muscle squelettique et les micro-vaisseaux.

LES COLLAGÈNES MEMBRANAIRES

Ce sont des protéines transmembranaires de type II, c'est-à-dire des protéines dont le domaine C-terminal est extracellulaire (Ricard-Blum *et al.*, 2005; Franzke *et al.*, 2003; Franzke *et al.*, 2005; Ricard-Blum & Ruggiero, 2005). Il s'agit des collagènes XIII, XVII, XXIII et XXV. Ces collagènes ont la particularité d'exister sous deux formes : la protéine entière insérée dans la membrane et l'ectodomaine soluble libéré de la membrane par un clivage enzymatique désigné sous le nom de shedding. Nous nous focaliserons sur les collagènes XIII et XVII qui sont présents dans la peau. Ces collagènes possèdent un domaine intra-cellulaire, un court segment transmembranaire et un domaine extracellulaire. Ce dernier est constitué de l'alternance de domaines collagéniques et non collagéniques. L'ectodomaine du collagène XIII comporte trois domaines en triple hélice

séparés par deux domaines non collagéniques qui sont des zones de flexibilité, tandis que l'ectodomaine du collagène XVII possède 15 domaines collagéniques et 16 domaines non collagéniques. Il existe de nombreux variants d'épissage du collagène XIII qui affectent non seulement les domaines non collagéniques, mais également les domaines en triple hélice. La partie extracellulaire du collagène XIII se présente sous la forme d'un bâtonnet de 150 nm (Tu *et al.*, 2002). La longueur de la molécule de collagène XVII est estimée à 190-230 nm (Nonaka *et al.*, 2000). Son ectodomaine se compose d'une partie N-terminale en bâtonnet de 60 à 70 nm de long et d'une partie C-terminale plus flexible terminée par un globule de 11 à 12 nm de diamètre (Areida *et al.*, 2001).

Le collagène XIII

Il est présent dans de nombreux tissus au cours du développement, notamment dans le cartilage, l'os, le muscle, le poumon, l'intestin, le système nerveux et la peau. Il est également exprimé par les neurones et favorise la croissance des neurites (Sund *et al.*, 2001). L'expression du collagène XIII est induite par le TGF- β au cours de la transformation des fibroblastes. Il est présent dans le compartiment stromal des tumeurs épithéliales et dans les tumeurs mésoenchymateuses (Vaisanen *et al.*, 2005). La surexpression du collagène XIII chez la Souris provoque une augmentation de la masse osseuse due à une formation accrue de l'os et non à une diminution de la résorption osseuse (Ylonen *et al.*, 2005). Le collagène XIII est présent dans la jonction dermo-épidermique et à la surface des kératinocytes. Il est associé aux jonctions adhérentes où il est co-localisé avec la cadhérine E (Peltonen *et al.*, 1999) et son ectodomaine interagit avec une autre molécule de la surface cellulaire, l'intégrine $\alpha 1 \beta 1$ (Tu *et al.*, 2002).

Le collagène XVII

(Bullous Pemphigoid Antigen 2, BP 180)

C'est un composant des hémidesmosomes impliqués dans l'adhérence des kératinocytes à la membrane basale sous-jacente et dans lesquels il est associé à l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ (Franzke *et al.*, 2005; Powell *et al.*, 2005). Cette molécule d'adhérence épithéliale est présente dans des microdomaines membranaires, les radeaux lipidiques (Zimina *et al.*, 2005). Il est synthétisé par les kératinocytes (Tasanen *et al.*, 2004) mais il est présent dans d'autres tissus que la peau. Il est exprimé par les neurones du système nerveux central ainsi que dans la rétine au cours du développement et chez l'adulte (Claudepierre *et al.*, 2005). Des mutations du gène codant pour le collagène XVII provoquent des épidermolyses bulleuses et des études de thérapie génique sont en cours (Bauer & Laimer, 2004). Le collagène XVII est associé par son extrémité C-terminale à la laminine-5 dans la matrice des kératinocytes humains normaux, et l'absence du collagène XVII conduit à un défaut d'organisation de la laminine-5. De plus, le collagène XVII est impliqué dans la régulation de la migration des kératinocytes (Tasanen *et al.*, 2004).

Les ectodomaines des collagènes XIII et XVII

Les ectodomaines des collagènes XIII et XVII sont libérés sous forme soluble et biologiquement active par un clivage enzymatique qui se produit dans la région adjacente à la membrane cellulaire. Cette libération des ectodomaines de protéines membranaires est appelée "shedding" et les enzymes impliquées dans ce processus sont désignées sous le terme de "sheddases" (Fig. 1). Le shedding n'est pas un processus limité aux collagènes membranaires. Il a été décrit pour d'autres protéines

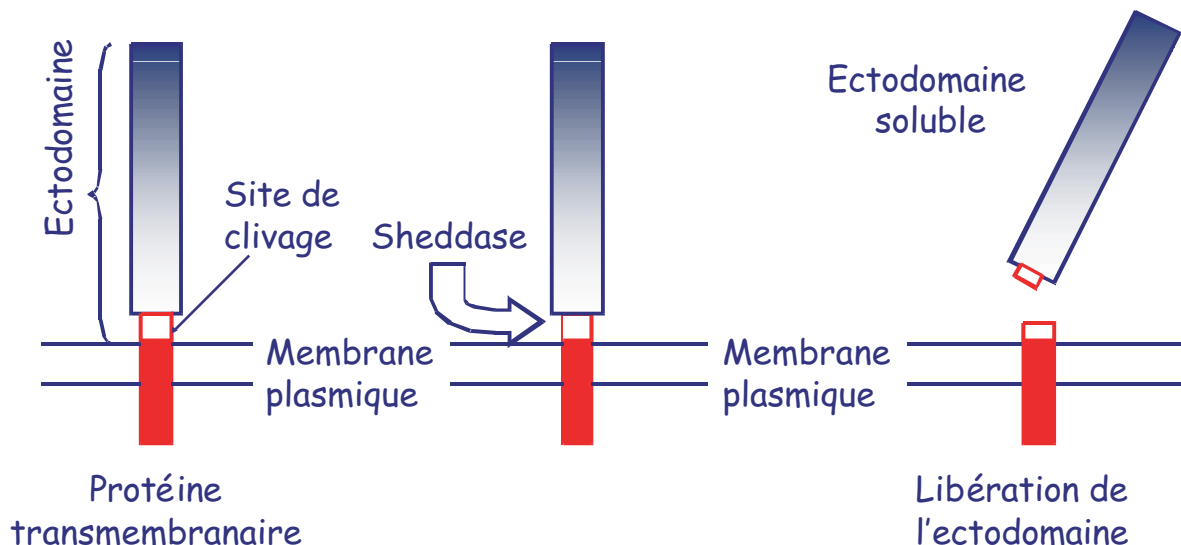


FIG. 1. – Clivage des collagènes membranaires par des enzymes désignées sous le nom de sheddases et libération de l'ectodomaine sous une forme soluble biologiquement active.

membranaires telles que les récepteurs de facteurs de croissance (récepteur du TNF- α), certains facteurs de croissance, la protéine prion (Parkin *et al.*, 2004) ou encore la cadhérine-E co-localisée avec le collagène XIII dans les jonctions adhérentes (Maretzky *et al.*, 2005).

L'ectodomaine du collagène XIII est clivé par des convertases de type furine qui ont une spécificité pour les motifs basiques. L'ectodomaine est libéré sous forme d'un trimère de 240 kDa (Tu *et al.*, 2002). Le collagène XVII possède également un site consensus pour les enzymes de la famille des furines, mais le shedding ne se fait pas au niveau de ce site. L'ectodomaine du collagène XVII est libéré sous forme d'un trimère de 3 \times 120 kDa par des enzymes de la famille des ADAM (A Disintegrin Domain and Metalloproteinase) qui sont insérées dans la membrane cellulaire et sont activées par la furine (Franzke *et al.*, 2004). La TACE (TNF- α converting enzyme) semble être la principale enzyme assurant le shedding du collagène XVII *in vivo*, mais l'ADAM-9 et l'ADAM-10 peuvent se substituer à elle (Franzke *et al.*, 2002). Le shedding du collagène XVII dépend de son microenvironnement lipidique. En effet, la désorganisation des radeaux lipidiques induite par une déplétion en cholestérol stimule le shedding du collagène XVII (Zimina *et al.*, 2005).

Les ectodomains des collagènes XIII et XVII se lient à plusieurs constituants de la matrice extracellulaire et à des intégrines et régulent le comportement cellulaire. L'ectodomaine du collagène XIII interagit avec la fibronectine, le nidogène-2, le perlecan et l'héparine (Tu *et al.*, 2002). Il se lie également à l'intégrine $\alpha 1 \beta 1$ au niveau du domaine I de la sous-unité $\alpha 1$ (Nykqvist *et al.*, 2000). L'ectodomaine du collagène XIII s'associe par son extrémité C-terminale au réseau fibrillaire de fibronectine, et cette association interfère avec l'assemblage de la fibronectine *in vitro*. Il est donc capable de remodeler la matrice péricellulaire (Vaisanen *et al.*, 2006). Une autre fonction de l'ectodomaine du collagène XIII consiste à moduler le comportement cellulaire d'une façon dépendante du substrat sur lequel sont placées les cellules. Il diminue l'adhérence, la migration et la prolifération cellulaire sur un substrat de vitronectine (Vaisanen *et al.*, 2004).

L'ectodomaine du collagène XVII contient le domaine COL15 qui favorise l'adhérence des cellules épithéliales et des fibroblastes. Ce domaine d'adhérence cellulaire, le plus long du collagène XVII, n'est pas reconnu par les récepteurs intégrines des collagène. En effet l'étalement des kératinocytes HaCaT sur ce domaine, qui ne contient pas de séquence RGD mais 4 motifs KGD dans chacune des trois chaînes α , est médié par les intégrines $\alpha 5 \beta 1$ et $\alpha v \beta 1$ (Nykqvist *et al.*, 2001). L'ectodomaine du collagène XVII régule donc, comme l'ectodomaine du collagène XIII, le comportement cellulaire.

Ces ectodomains constituent des domaines bioactifs qui présentent des similitudes avec les matrikines ou les matricryptines qui sont libérées sous forme soluble par protéolyse de constituants extracellulaires et possèdent des activités biologiques.

MATRICRYPTINES ET MATRIKINES ISSUES DES COLLAGÈNES ASSOCIÉS AUX MEMBRANES BASALES

Le terme de matrikine a été introduit par F. Maquart (1999) pour désigner des peptides générés par la dégradation de la matrice extracellulaire et capables de réguler l'activité cellulaire. Davis a ensuite défini en 2000 le concept de matricryptine pour désigner des fragments issus de constituants extracellulaires qui possèdent une activité biologique qui n'est pas présente dans la molécule entière, l'activité des matrikines pouvant exister dans la molécule entière. La définition de Davis exclut les enzymes associées à la matrice extracellulaire des sources de matricryptines. Le domaine hémopexine C-terminal de la métalloprotéase matricielle 2 (PEX) qui inhibe l'angiogenèse et la croissance tumorale (Ricard-Blum *et al.*, 2003) n'est pas une matricryptine. Le terme matrikine a ensuite été proposé par Schor et Schor (2001) pour désigner des fragments de molécules matricielles générés par des protéases et possédant des activités biologiques cryptiques similaires à celles des cytokines et absentes des molécules entières dont ils sont issus. Tran *et al.* (2005) utilisent le terme de matrikines naturelles et de matrikines cryptiques. Le dénominateur commun des matrikines et matricryptines réside dans le fait que ce sont des fragments bioactifs issus de macromolécules extracellulaires. L'exposition des sites cryptiques est nécessaire pour que les matricryptines, mais pas les matrikines, soient fonctionnelles. Les modifications structurales ou conformationnelles requises pour démasquer ces sites se font par plusieurs mécanismes tels que la dégradation, la dénaturation, l'application de forces mécaniques, l'interaction avec d'autres molécules ou la multimérisation (Davis *et al.*, 2000). Les matricryptines issues des collagènes associés aux membranes basales (IV, VIII, XV et XVIII) sont présentes à l'extrémité C-terminale de la molécule entière et elles sont impliquées dans le contrôle de l'angiogenèse et de la croissance tumorale.

L'endostatine, une matricryptine du collagène XVIII

C'est le fragment C-terminal du collagène XVIII (~ 20 kDa) libéré par une protéolyse due à des cathepsines, l'élastase ou des métalloprotéases matricielles. L'endostatine contrôle la prolifération, la migration et l'adhérence des cellules endothéliales et possède une activité anti-angiogénique et anti-tumorale. Son interaction avec l'héparine et l'héparane sulfate est d'une affinité modérée et nécessite la présence de cations divalents tels que le zinc (Ricard-Blum *et al.*, 2004). Le zinc augmente l'activité anti-proliférative de l'endostatine sur des cellules endothéliales stimulées par le FGF-2 (Fibroblast Growth Factor-2) mais pas sur des cellules stimulées par le VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor). Ceci suggère l'existence de deux mécanismes expliquant l'activité anti-proliférative de l'endostatine : l'un médié par FGF-2 et dépendant des héparanes sul-

fate et l'autre médié par VEGF indépendamment des héparanes sulfate (Ricard-Blum *et al.*, 2004). Des peptides recouvrant la totalité de la séquence de l'endostatine ont été utilisés pour tenter de déterminer la séquence responsable de l'activité anti-angiogénique de l'endostatine (Cattaneo *et al.* 2003; Morbidelli *et al.* 2003). Si plusieurs de ces peptides sont effectivement capables d'inhiber la prolifération et la migration des cellules endothéliales ou l'angiogenèse *in vitro*, l'un d'entre eux induit une néovascularisation de la cornée et est pro-angiogénique, ce qui montre la complexité de la régulation du processus de l'angiogenèse par les matricryptines. Il existe des variants protéolytiques d'endostatine *in vivo*. Cinq formes longues O-glycosylées et deux fragments internes courts ont été identifiés dans la circulation (John *et al.*, 2005). Par ailleurs les cellules d'hépatoblastome produisent *in vitro* des fragments biologiquement actifs (24-30 kDa) contenant l'endostatine (Heljasvaara *et al.*, 2005). Les néostatines 7 (~ 28 kDa) et 14 (~ 23 kDa) générées à partir du collagène XVIII par les métalloprotéases matricielles MMP-7 et MMP-14 et contenant l'endostatine inhibent la prolifération des cellules endothéliales (Chang *et al.*, 2005). L'endostatine est également présente dans le cartilage et le fibrocartilage qui sont des tissus avasculaires et elle favorise l'adhérence, l'étalement et la prolifération des chondrocytes (Feng *et al.*, 2005). Outre son rôle dans l'angiogenèse et la croissance tumorale, l'endostatine intervient au cours du développement, de la vasculogénèse, la neurogénèse, l'embryogénèse et la morphogénèse des cellules épithéliales rénales.

L'endostatine, qui est un constituant des membranes basales épithéliales et des membranes basales des capillaires et des vaisseaux sanguins, joue probablement un rôle structural en ancrant le collagène XVIII à la membrane basale où il est co-localisé avec le perlecan (Miosge *et al.*, 2003). Son rôle dans l'assemblage et l'architecture des membranes basales a été confirmé par la surexpression de l'endostatine, qui conduit à un épaississement de la membrane basale dans la peau (Elamaa *et al.*, 2005). L'endostatine interagit d'ailleurs avec plusieurs constituants des membranes basales : les chaînes d'héparane sulfate, le domaine C-terminal du perlecan (l'endorépelline), la laminine-1, les nidogènes 1 et 2 ainsi que les fibulines 1 et 2. Elle s'associe dans la matrice extracellulaire aux fibres élastiques. Enfin, l'endostatine pourrait jouer un rôle dans les maladies neuro-dégénératives car elle est capable de former des fibrilles amyloïdes (Kranenburg *et al.*, 2003) et elle est présente, tout comme le collagène XVIII, dans les dépôts amyloïdes dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (van Horssen *et al.*, 2002; Deisinger *et al.*, 2003).

La restine (related to endostatin), fragment C-terminal du collagène XV

Elle présente 61 % d'identité de séquence avec l'endostatine, mais elle ne se lie ni à l'héparine, ni au zinc. Elle inhibe la migration des cellules endothéliales *in vitro*

ainsi que la croissance tumorale et induit l'apoptose des cellules endothéliales (Ramchandran *et al.*, 1999). Peu d'études fonctionnelles ont été effectuées sur cette matricryptine.

Les domaines C-terminaux des chaînes α (IV)

Les matricryptines issues du collagène IV sont également impliquées dans le contrôle de l'angiogenèse et de la croissance tumorale et ont fait l'objet de plusieurs revues récentes (Maquart *et al.*, 2004, 2005; Pasco *et al.*, 2004; Hamano & Kalluri, 2005). La chaîne α 1(IV) donne l'arrestène (26 kDa), la chaîne α 2(IV) la canstatine (24 kDa), et la chaîne α 3(IV) la tumstatine (28 kDa). Le domaine NC1 de la chaîne α 6 (~ 25 kDa) possède également une activité anti-angiogénique. La tumstatine, libérée de la chaîne α 3(IV) par la MMP-9 (Matrix MetalloProteinase-9), a fait l'objet de nombreux travaux (Pasco *et al.*, 2004, Hamano & Kalluri, 2005). La tumstatine se fixe comme l'endostatine sur les cellules endothéliales par l'intermédiaire d'une intégrine. Il s'agit de l'intégrine α 5 β 1 pour l'endostatine et de l'intégrine α v β 3 pour la tumstatine. La délétion de la tumstatine provoque une accélération de la croissance tumorale dans un modèle murin (Hamano & Kalluri, 2005).

CONCLUSION

Les matricryptines ne sont pas seulement libérées à partir des molécules de collagène. La fibronectine et les laminines (Labat-Robert, 2003a, b ; 2004a, b) mais aussi l'élastine (Duca *et al.*, 2004) sont des sources de matricryptines. La partie protéique de deux protéoglycanes, le perlecan et la décorine, donne naissance respectivement à l'endorépelline (Mongiati *et al.*, 2003) et à un peptide appelé LRR5 (Sulochana *et al.*, 2005) qui inhibent l'angiogenèse. Le clivage par la hyaluronidase de l'acide hyaluronique, présent dans la peau, libère des oligosaccharides qui se comportent comme des matricryptines. La molécule entière d'acide hyaluronique possède une activité anti-angiogénique alors que les oligosaccharides (4 à 25 disaccharides) stimulent la prolifération et la migration des cellules endothéliales et sont par conséquent pro-angiogéniques (West *et al.*, 1985).

En conclusion, les matricryptines/matricryptines modulent plusieurs aspects du comportement cellulaire, la croissance, la migration, la différenciation et l'adhérence. Elles peuvent également jouer un rôle structural comme l'endostatine, qui participe à l'architecture des membranes basales, et l'anastelline, une matricryptine de la fibronectine, qui est impliquée dans la polymérisation de la fibronectine *in vitro*. Les matricryptines et matricryptines sont donc des acteurs majeurs dans la régulation de nombreux processus physiologiques et pathologiques tels que l'assemblage de la matrice extracellulaire, le développement, l'angiogenèse, la croissance tumorale et la réparation tissulaire (Tran *et al.*, 2005).

BIBLIOGRAPHIE

- Amenta P. S., Scivoletti N. A., Newman M. D., Sciancalepore J. P., Li D. & Myers J. C., Proteoglycan-collagen XV in human tissues is seen linking banded collagen fibers subjacent to the basement membrane. *J. Histochem. Cytochem.*, 2005, 53, 165-176.
- Areida S. K., Reinhardt D. P., Muller P. K., Fietzek P. P., Kowitz J., Marinkovich M. P. & Notbohm H., Properties of the collagen type XVII ectodomain. Evidence for N- to C-terminal triple helix folding. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 1594-1601.
- Bauer J. W. & Laimer M. Gene therapy of epidermolysis bullosa. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2004, 4, 1435-1443.
- Borza D. B., Bondar O., Ninomiya Y., Sado Y., Naito I., Todd P. & Hudson B. G., The NC1 domain of collagen IV encodes a novel network composed of the $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 5$, and $\alpha 6$ chains in smooth muscle basement membranes. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 28532-28540.
- Borza D. B. & Hudson B. G., Molecular characterization of the target antigens of anti-glomerular basement membrane antibody disease. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2003, 24, 345-361.
- Boutaud A., Borza D. B., Bondar O., Gunwar S., Netzer K. O., Singh N., Ninomiya Y., Sado Y., Noelken M. E. & Hudson B. G., Type IV collagen of the glomerular basement membrane. Evidence that the chain specificity of network assembly is encoded by the noncollagenous NC1 domains. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 30716-30724.
- Bruckner-Tuderman L., Hereditary skin diseases of anchoring fibrils. *J. Dermatol. Sci.*, 1999, 20, 122-133.
- Bruckner-Tuderman L., Hopfner B. & Hammami-Hauasli N., Biology of anchoring fibrils: lessons from dystrophic epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.*, 1999, 18, 43-54.
- Cattaneo M. G., Pola S., Francescato P., Chillemi F., Vicentini L. M., Human endostatin-derived synthetic peptides possess potent antiangiogenic properties *in vitro* and *in vivo*. *Exp. Cell Res.*, 2003, 283, 230-236.
- Chang J. H., Javier J. A., Chang G. Y., Oliveira H. B. & Azar D. T., Functional characterization of neostatins, the MMP-derived, enzymatic cleavage products of type XVIII collagen. *FEBS Lett.*, 2005, 579, 3601-3606.
- Claudepierre T., Manglapus M. K., Marengi N., Radner S., Champliand M. F., Tasanen K., Bruckner-Tuderman L., Hunter D. D. & Brunken W. J., Collagen XVII and BPAG1 expression in the retina: evidence for an anchoring complex in the central nervous system. *J. Comp. Neurol.*, 2005, 487, 190-203.
- Davis G. E., Bayless K. J., Davis M. J. & Meininger G. A., Regulation of tissue injury responses by the exposure of matrix cryptic sites within extracellular matrix molecules. *Am. J. Pathol.*, 2000, 156, 1489-1498.
- Deininger M. H., Fimmen B. A., Thal D. R., Schluesener H. J. & Meyermann R., Aberrant neuronal and paracellular deposition of endostatin in brains of patients with Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 10621-10626. Erratum in: *J. Neurosci.*, 2003, 23, 725
- Dong S., Cole G. J. & Halfter W., Expression of collagen XVIII and localization of its glycosaminoglycan attachment sites. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 1700-1707.
- Duca L., Floquet N., Alix A. J., Haye B. & Debelle L., Elastin as a matrikine. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2004, 49, 235-244.
- Eklund L., Piihola J., Komulainen J., Sormunen R., Ongvarrasopone C., Fassler R., Muona A., Ilves M., Ruskoaho H., Takala T. E. & Pihlajaniemi T., Lack of type XV collagen causes a skeletal myopathy and cardiovascular defects in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 1194-1199.
- Elamaa H., Sormunen R., Rehn M., Soininen R. & Pihlajaniemi T., Endostatin overexpression specifically in the lens and skin leads to cataract and ultrastructural alterations in basement membranes. *Am. J. Pathol.*, 2005, 166, 221-229.
- Feng Y., Wu Y. P., Zhu X. D., Zhang Y. H. & Ma Q. J., Endostatin promotes the anabolic program of rabbit chondrocyte. *Cell Res.*, 2005, 15, 201-206.
- Franzke C. W., Tasanen K., Schacke H., Zhou Z., Tryggvason K., Mauch C., Zigrino P., Sunnarborg S., Lee D. C., Fahrenholz F. & Bruckner-Tuderman L., Transmembrane collagen XVII, an epithelial adhesion protein, is shed from the cell surface by ADAMs. *EMBO J.*, 2002, 21, 5026-5035.
- Franzke C. W., Tasanen K., Schumann H. & Bruckner-Tuderman L., Collagenous transmembrane proteins: collagen XVII as a prototype. *Matrix Biol.*, 2003, 22, 299-309.
- Franzke C. W., Tasanen K., Borradori L., Huotari V. & Bruckner-Tuderman L., Shedding of collagen XVII/BP180: structural motifs influence cleavage from cell surface. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 24521-24529.
- Franzke C. W., Bruckner P. & Bruckner-Tuderman L., Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 4005-4008.
- Fukai N., Eklund L., Marneros A. G., Oh S. P., Keene D. R., Tamarkin L., Niemela M., Ilves M., Li E., Pihlajaniemi T. & Olsen B. R., Lack of collagen XVIII/endostatin results in eye abnormalities. *EMBO J.*, 2002, 21, 1535-1544.
- Fukushige T., Kanekura T., Ohuchi E., Shinya T. & Kanzaki T., Immunohistochemical studies comparing the localization of type XV collagen in normal human skin and skin tumors with that of type IV collagen. *J. Dermatol.*, 2005, 32, 74-83.
- Hamano Y. & Kalluri R., Tumstatin, the NC1 domain of $\alpha 3$ chain of type IV collagen, is an endogenous inhibitor of pathological angiogenesis and suppresses tumor growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, 333, 292-298.
- Heljasvaara R., Nyberg P., Luostarinen J., Parikka M., Heikkilä P., Rehn M., Sorsa T., Salo T. & Pihlajaniemi T., Generation of biologically active endostatin fragments from human collagen XVIII by distinct matrix metalloproteases. *Exp. Cell Res.*, 2005, 307, 292-304.
- Hopfer U., Fukai N., Hopfer H., Wolf G., Joyce N., Li E. & Olsen B. R., Targeted disruption of Col8a1 and Col8a2 genes in mice leads to anterior segment abnormalities in the eye. *FASEB J.*, 2005, 19, 1232-1244.
- John H., Radtke K., Standker L., Forssmann W. G., Identification and characterization of novel endogenous proteolytic forms of the human angiogenesis inhibitors restin and endostatin. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2005, 1747, 161-170.
- Kalluri R. & Cosgrove D., Assembly of type IV collagen. Insights from $\alpha 3$ (IV) collagen-deficient mice. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 12719-12724.
- Kalluri R., Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3, 422-433.
- Kawashima H., Watanabe N., Hirose M., Sun X., Atarashi K., Kimura T., Shikata K., Matsuda M., Ogawa D., Heljasvaara R., Rehn M., Pihlajaniemi T. & Miyasaka M., Collagen XVIII, a basement membrane heparan sulfate proteoglycan, interacts with L-selectin and monocyte chemoattractant protein-1. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 13069-13076.
- Kranenburg O., Kroon-Batenburg L. M., Reijerkerk A., Wu Y. P., Voest E. E. & Gebbink M. F., Recombinant endostatin forms amyloid fibrils that bind and are cytotoxic to murine neuroblastoma cells *in vitro*. *FEBS Lett.*, 2003, 539, 149-155.
- Labat-Robert J., Age-dependent remodeling of connective tissue: role of fibronectin and laminin. *Pathol. Biol. (Paris)*, 2003a, 51, 563-568.
- Labat-Robert J., Cryptic sites and matrikines: cellular effects of fibronectin and laminin peptides. *J. Soc. Biol.*, 2003b, 197, 45-51.
- Labat-Robert J., Thirty years after fibronectin discovery: role in

- malignant transformation and in ageing. *J. Soc. Biol.*, 2004a, 198, 287-291.
- Labat-Robert J., Cell-matrix interactions in aging: role of receptors and matricryptins. *Ageing Res. Rev.*, 2004b, 3, 233-247.
- Maquart F. X., Simeon A., Pasco S. & Monboisse J. C., Regulation of cell activity by the extracellular matrix: the concept of matrikines. *J. Soc. Biol.*, 1999, 193, 423-428.
- Maquart F. X., Pasco S., Ramont L., Hornebeck W. & Monboisse J. C., An introduction to matrikines: extracellular matrix-derived peptides which regulate cell activity. Implication in tumor invasion. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2004, 49, 199-202.
- Maquart F. X., Bellon G., Pasco S. & Monboisse J. C., Matrikines in the regulation of extracellular matrix degradation. *Biochimie*, 2005, 87, 353-360.
- Maretzky T., Reiss K., Ludwig A., Buchholz J., Scholz F., Proksch E., de Strooper B., Hartmann D. & Saftig P., ADAM10 mediates E-cadherin shedding and regulates epithelial cell-cell adhesion, migration, and β -catenin translocation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, 9182-9187.
- McMillan J. R., Akiyama M. & Shimizu H., Epidermal basement membrane zone components: ultrastructural distribution and molecular interactions. *J. Dermatol. Sci.*, 2003, 31, 169-77.
- Miosge N., Simniok T., Sprysch P. & Herken R., The collagen type XVIII endostatin domain is co-localized with perlecan in basement membranes *in vivo*. *J. Histochem. Cytochem.*, 2003, 51, 285-296.
- Mongiati M., Sweeney S. M., San Antonio J. D., Fu J. & Iozzo R. V., Endorepellin, a novel inhibitor of angiogenesis derived from the C terminus of perlecan. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 4238-4249.
- Miosge N., Simniok T., Sprysch P. & Herken R., The collagen type XVIII endostatin domain is co-localized with perlecan in basement membranes *in vivo*. *J. Histochem. Cytochem.*, 2003, 51, 285-296.
- Morbidelli L., Donnini S., Chillemi F., Giachetti A. & Ziche M., Angiosuppressive and angiostimulatory effects exerted by synthetic partial sequences of endostatin. *Clin. Cancer Res.*, 2003, 9, 5358-5369.
- Myers J. C., Li D., Amenta P. S., Clark C. C., Nagaswami C. & Weisel J. W., Type XIX collagen purified from human umbilical cord is characterized by multiple sharp kinks delineating collagenous subdomains and by intermolecular aggregates *via* globular, disulfide-linked, and heparin-binding amino termini. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 32047-32057.
- Myllyharju J. & Kivirikko K. I., Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet.*, 2004, 20, 33-2043.
- Nonaka S., Ishiko A., Masunaga T., Akiyama M., Owaribe K., Shimizu H. & Nishikawa T., The extracellular domain of BPAG2 has a loop structure in the carboxy terminal flexible tail *in vivo*. *J. Invest. Dermatol.*, 2000, 115, 889-892.
- Nykvist P., Tu H., Ivaska J., Kapyla J., Pihlajaniemi T. & Heino J., Distinct recognition of collagen subtypes by $\alpha(1)\beta(1)$ and $\alpha(2)\beta(1)$ integrins. $\alpha(1)\beta(1)$ mediates cell adhesion to type XIII collagen. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 8255-8261.
- Nykvist P., Tasanen K., Viitasalo T., Kapyla J., Jokinen J., Bruckner-Tuderman L. & Heino J., The cell adhesion domain of type XVII collagen promotes integrin-mediated cell spreading by a novel mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 38673-38679.
- Ortiz-Urda S., Garcia J., Green C. L., Chen L., Lin Q., Veitch D. P., Sakai L. Y., Lee H., Marinkovich M. P. & Khavari P. A., Type VII collagen is required for Ras-driven human epidermal tumorigenesis. *Science*, 2005, 307, 1773-1776.
- Parkin E. T., Watt N. T., Turner A. J. & Hooper N. M., Dual mechanisms for shedding of the cellular prion protein. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 11170-11178.
- Pasco S., Ramont L., Maquart F. X. & Monboisse J. C., Control of melanoma progression by various matrikines from basement membrane macromolecules. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2004, 49, 221-233.
- Peltonen S., Hentula M., Hagg P., Yla-Outinen H., Tuukkanen J., Lakkakorpi J., Rehn M., Pihlajaniemi T. & Peltonen J., A novel component of epidermal cell-matrix and cell-cell contacts: transmembrane protein type XIII collagen. *J. Invest. Dermatol.*, 1999, 113, 635-644.
- Plenz G. A., Deng M. C., Robenek H. & Volker W., Vascular collagens: spotlight on the role of type VIII collagen in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2003, 166, 1-11.
- Powell A. M., Sakuma-Oyama Y., Oyama N. & Black M. M., Collagen XVII/BP180: a collagenous transmembrane protein and component of the dermoepidermal anchoring complex. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2005, 30, 682-687.
- Ramchandran R., Dhanabal M., Volk R., Waterman M. J., Segal M., Lu H., Knebelmann B. & Sukhatme V. P., Antiangiogenic activity of restin, NC10 domain of human collagen XV: comparison to endostatin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 255, 735-739.
- Ricard-Blum S., Dublet B. & van der Rest M., Unconventional collagens: types VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIV, XVI and XIX *Protein Profile Series*, 2000, Oxford University Press.
- Ricard-Blum S., Implications des matricryptines issues des collagènes non fibrillaires, de MMP-2 et de SPARC dans le contrôle de l'angiogenèse. *J. Soc. Biol.*, 2003, 197, 41-44.
- Ricard-Blum S., Feraud O., Lortat-Jacob H., Rencurosi A., Fukai N., Dkhissi F., Vittet D., Imberty A., Olsen B. R. & van der Rest M., Characterization of endostatin binding to heparin and heparan sulfate by surface plasmon resonance and molecular modeling: role of divalent cations. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 2927-2936.
- Ricard-Blum S., Ruggiero F. & van der Rest M., The collagen superfamily *Topics Curr. Chem.*, 2005, 247, 35-84.
- Ricard-Blum S. & Ruggiero F., The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane *Pathol. Biol.*, 2005, 53, 430-442.
- Ruggiero F., Roulet M. & Bonod-Bidaud C., Les collagènes du derme : au-delà de leurs propriétés structurales. *J. Soc. Biol.*, sous presse.
- Schor S. L. & Schor A. M., Tumor-stroma interactions. Phenotypic and genetic alterations in mammary stroma: implications for tumour progression. *Breast Cancer Res.*, 2001, 3, 373-379.
- Sulochana K. N., Fan H., Jois S., Subramanian V., Sun F., Kini R. M. & Ge R., Peptides derived from human decorin leucine-rich repeat 5 inhibit angiogenesis. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 27935-27948.
- Sund M., Vaisanen T., Kaukinen S., Ilves M., Tu H., Autio-Harmanen H., Rauvala H. & Pihlajaniemi T., Distinct expression of type XIII collagen in neuronal structures and other tissues during mouse development. *Matrix Biol.*, 2001, 20, 215-231.
- Sundaramoorthy M., Meiyappan M., Todd P. & Hudson B. G., Crystal structure of NC1 domains. Structural basis for type IV collagen assembly in basement membranes. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 31142-31153.
- Tasanen K., Tunggal L., Chometon G., Bruckner-Tuderman L. & Aumailley M., Keratinocytes from patients lacking collagen XVII display a migratory phenotype. *Am. J. Pathol.*, 2004, 164, 2027-2038.
- Than M. E., Henrich S., Huber R., Ries A., Mann K., Kuhn K., Timpl R., Bourenkov G. P., Bartunik H. D. & Bode W., The 1.9-Å crystal structure of the noncollagenous (NC1) domain of human placenta collagen IV shows stabilization *via* a novel type of covalent Met-Lys cross-link. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, 6607-6612.

- Tran K. T., Lamb P. & Deng J. S., Matrikines and matricryptins: implications for cutaneous cancers and skin repair. *J. Dermatol. Sci.*, 2005, 40, 11-20.
- Tu H., Sasaki T., Snellman A., Gohring W., Pirila P., Timpl R. & Pihlajaniemi T., The type XIII collagen ectodomain is a 150-nm rod and capable of binding to fibronectin, nidogen-2, perlecan, and heparin. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 23092-23099.
- Vaisanen M. R., Vaisanen T. & Pihlajaniemi T., The shed ectodomain of type XIII collagen affects cell behaviour in a matrix-dependent manner. *Biochem. J.*, 2004, 380, 685-693.
- Vaisanen T., Vaisanen M. R., Autio-Harmanen H. & Pihlajaniemi T., Type XIII collagen expression is induced during malignant transformation in various epithelial and mesenchymal tumours. *J. Pathol.*, 2005, 207, 324-335.
- Vaisanen M. R., Vaisanen T., Tu H., Pirila P., Sormunen R. & Pihlajaniemi T., The shed ectodomain of type XIII collagen associates with the fibrillar fibronectin matrix and may interfere with its assembly *in vitro*. *Biochem. J.*, 2006, 393, 43-50.
- van Horssen J., Wilhelmus M. M., Heljasvaara R., Pihlajaniemi T., Wesseling P., de Waal R. M. & Verbeek M. M., Collagen XVIII: a novel heparan sulfate proteoglycan associated with vascular amyloid depositions and senile plaques in Alzheimer's disease brains. *Brain Pathol.*, 2002, 12, 456-462.
- West D. C., Hampson I. N., Arnold F. & Kumar S., Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science*, 1985, 228, 1324-1326.
- Woodley D. T., Keene D. R., Atha T., Huang Y., Lipman K., Li W. & Chen M., Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat. Med.*, 2004, 10, 693-695.
- Ylonen R., Kyronlahti T., Sund M., Ilves M., Lehenkari P., Tuukkanen J. & Pihlajaniemi T., Type XIII collagen strongly affects bone formation in transgenic mice. *J. Bone Miner. Res.*, 2005, 20, 1381-1393.
- Zimina E. P., Bruckner-Tuderman L. & Franzke C. W., Shedding of collagen XVII ectodomain depends on plasma membrane microenvironment. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 34019-34024.
-