

L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse

Roland Baron

Des trois cellules assurant le remodelage osseux, l'ostéoclaste, responsable de la résorption osseuse, est celle dont la fonction et la régulation sont le mieux connues sur le plan cellulaire et moléculaire. L'ostéoclaste est d'origine hématopoïétique et la différenciation de pré-monocytes en précurseurs ostéoclastiques se déroule dans la moelle osseuse, sous le contrôle de trois facteurs clés, M-CSF, RANKL, le ligand du récepteur RANK et son antagoniste, l'ostéoprotégérine (OPG), identifiés au cours de la dernière décennie. L'ostéoclaste fonctionne de manière cyclique, alternant des phases migratoires le long de la surface osseuse et des phases de résorption active créant des lacunes osseuses. L'ostéoclaste en phase de résorption se caractérise par sa bipolarité morphologique et fonctionnelle. Le pôle apical s'attache à la matrice osseuse, possède une pompe à protons ATPasique particulière, et secrète à travers une bordure en brosse des enzymes lysosomiales et des métalloprotéases. Le pôle basolatéral, en rapport avec le micro-environnement, a pour fonction essentielle le maintien de l'équilibre électrochimique de l'ostéoclaste par la coordination de pompes à ions électrogènes, de canaux et d'échangeurs ioniques. En pathologie, une anomalie génétique ou acquise de la régulation de la résorption osseuse peut conduire à une ostéoporose, une ostéogenèse imparfaite ou une ostéopétrose selon que la résorption excède la formation osseuse ou au contraire est anormalement diminuée.

ADRESSE

R. Baron : Departments of Cell Biology and Orthopedics, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, New Haven, CT 06510, États-Unis.

La grande majorité des maladies du squelette résulte d'un déséquilibre entre la formation et la résorption osseuses. Si la résorption est plus intense que la formation, la masse osseuse diminue, conduisant à la perte des propriétés mécaniques de l'os, et entraînant des fractures (comme on le voit au cours de l'ostéoporose ou de l'ostéogenèse imparfaite par exemple). Plus rare-

ment, la formation excède la résorption, entraînant une augmentation anormale de la masse osseuse, pouvant aboutir à une ostéosclérose avec des problèmes de croissance et de morphologie du squelette et qu'accompagne souvent une hématoïose extra-médullaire (ostéopétrose).

Dans de nombreux cas, l'analyse des processus pathologiques responsables de ces maladies a permis d'incriminer une anomalie génétique ou acquise de la régulation de la résorption osseuse. Ces observations ont stimulé une recherche thérapeutique ciblant l'ostéoclaste, et de nombreuses études plus fondamentales sur les mécanismes de la différenciation des ostéoclastes et de la résorption osseuse. C'est l'analyse des nombreuses mutations génétiques affectant le squelette, qu'elles soient naturelles chez l'homme ou les animaux de laboratoire, ou induites expérimentalement chez la souris, qui explique la progression rapide de nos connaissances sur l'ostéoclaste, cellule que nous comprenons aujourd'hui de manière bien plus approfondie que ce n'est le cas pour l'ostéoblaste et le processus de formation osseuse par exemple.

Il faut également souligner que les ostéoclastes sont directement impliqués dans les conséquences squelettiques des métastases osseuses de nombreuses tumeurs primaires, cancer du sein et myélome multiple par exemple. Enfin, il en est de même de nombreux processus inflammatoires, qu'ils soient articulaires, telles l'arthrite rhumatoïde ou l'ostéoarthritis, ou osseux, telles les parodontopathies.

La compréhension de la biologie de l'ostéoclaste est donc essentielle et l'objectif de cette revue est de résumer l'état actuel de nos connaissances sur l'ostéoclaste et sur le processus de résorption osseuse.

Origine et différenciation des ostéoclastes

Il est maintenant fermement établi que l'ostéoclaste est une cellule multinucléée d'origine hématopoïétique (figure 1). Les précurseurs de l'ostéoclaste appartiennent aux lignées myéloïdes, et dérivent des promonocytes. Ces précurseurs peuvent se différencier en monocytes/macrophages, en

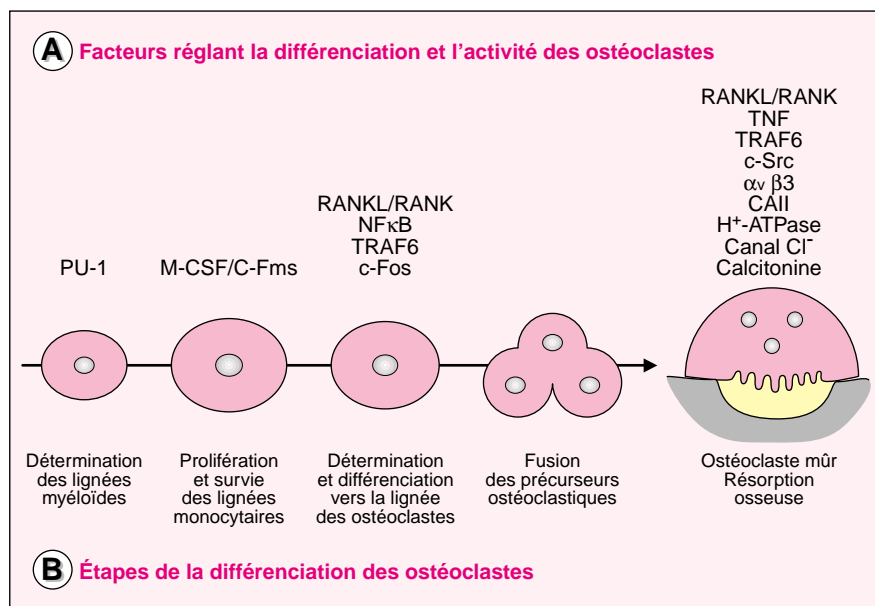


Figure 1. Schéma de la différenciation ostéoclastique. Les ostéoclastes ont une origine commune avec les monocytes/macrophages dans la moelle osseuse. La spécification des pro-monocytes en ostéoclastes se fait sous l'influence de facteurs de transcription et de facteurs de croissance dont les principaux sont indiqués au-dessus du schéma. Trois sont essentiels : M-CSF, ligand de RANK et ostéoprotégérine. La maturation des ostéoclastes et l'acquisition de leur fonction spécifique se font après leur migration vers la surface osseuse, et leur fusion asynchrone, entraînant la formation d'une cellule multinucléée. L'acquisition d'une bipolarité phénotypique et fonctionnelle (voir texte) est ensuite essentielle à la fonction de résorption osseuse de l'ostéoclaste.

cellules dendritiques ou en ostéoclastes en fonction des facteurs présents dans leur environnement. On s'est rendu compte il y a une dizaine d'années [1] que la différenciation des ostéoclastes, comme celle de toute cellule hématopoïétique, nécessite des interactions étroites avec des cellules stromales, population dont sont issus les ostéoblastes [2]. Ces interactions font intervenir non seulement des molécules synthétisées par la cellule stromale, actives sur les précurseurs des ostéoclastes, mais aussi des contacts directs entre ces deux types cellulaires. En effet, ces facteurs, dont un certain nombre ont été récemment identifiés, sont soit exprimés à la surface des cellules stromales, d'où ils peuvent être libérés par protéolyse, soit directement sécrétés. Les contacts intercellulaires directs ont un double rôle : en délimitant des espaces intercellulaires réduits, ils facilitent l'accumulation des produits sécrétés, ce qui leur permet d'atteindre des concentrations suffisantes, et ils réduisent les dis-

tances entre deux cellules contiguës, permettant aux molécules de surface de trouver leurs récepteurs spécifiques sur le précurseur de l'ostéoclaste voisin.

Ces facteurs règlent ensuite la phosphorylation et l'activité de nombreux intermédiaires intracellulaires impliqués dans la transduction du signal ou le transport membranaire et l'expression de nombreux gènes contrôlant la différenciation ou la fonction de l'ostéoclaste.

Les trois facteurs extracellulaires clés contrôlant ce processus et identifiés au cours de la dernière décennie sont le M-CSF (*macrophage-colony stimulating factor*) ou CSF-1, RANKL, le ligand du récepteur RANK (récepteur pour l'activation du facteur de transcription NFκB) et son antagoniste, l'ostéoprotégérine (OPG) [3-5]. L'addition de M-CSF et de RANKL est suffisante pour induire la différenciation complète de promonocytes médullaires en ostéoclastes *in vitro*, compensant ainsi le besoin en cellules stromales dans ces cultures,

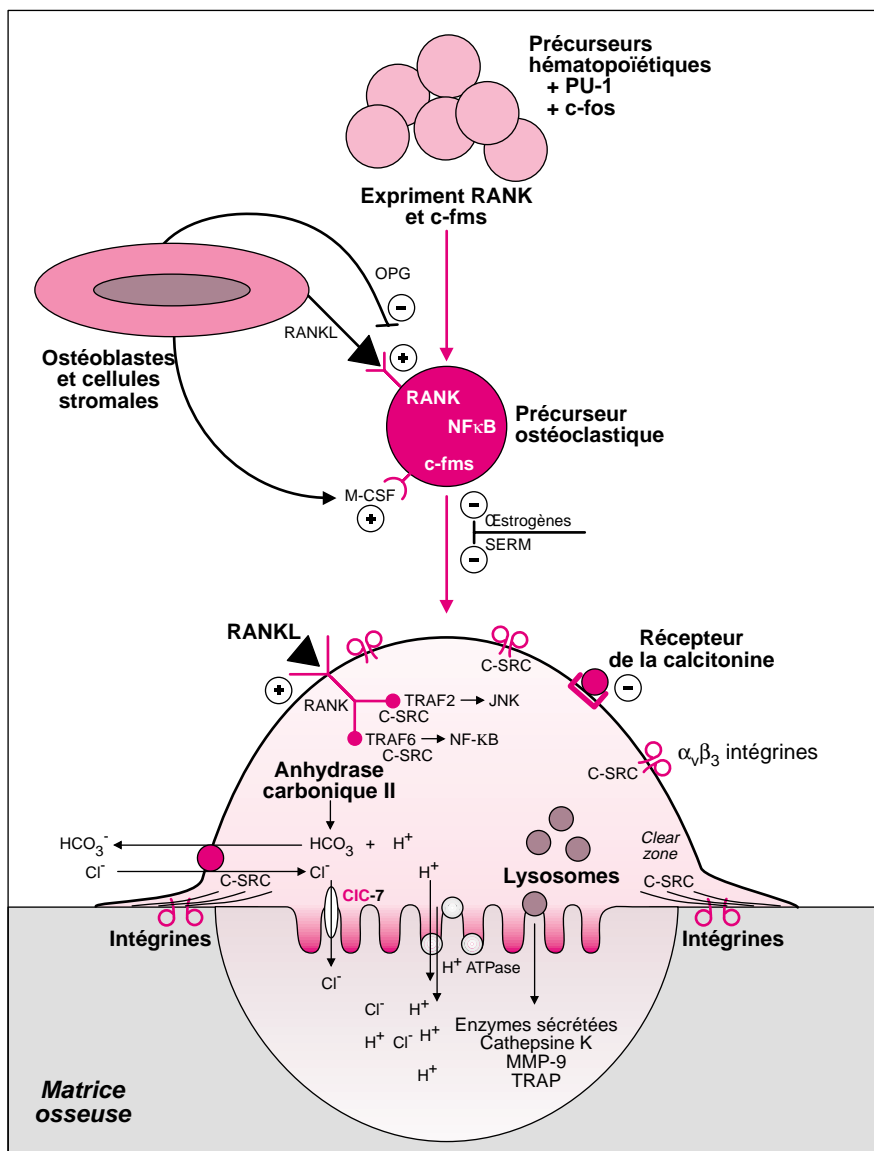


Figure 2. **Bipolarité morphologique et fonctionnelle de l'ostéoclaste.** Le pôle apical est en regard de la matrice osseuse: il comprend la sealing zone, et délivre dans la lacune de résorption enzymes et métalloprotéases dégradant la matrice. Cette bordure en brosse est aussi le siège d'une sécrétion spécifique de protons qui acidifient le compartiment de résorption osseuse. Le pôle opposé, ou pôle basolatéral, est en contact avec l'environnement de la moelle osseuse et du périoste, et exprime les récepteurs de facteurs de croissance et les intégrines assurant le contact avec les cellules stromales médullaires. Il comprend aussi un excréteur d'acide (l'échangeur Na^+/H^+) et un excréteur de base (l'échangeur $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$) qui acidifie le cytoplasme (adapté de [6]).

et démontrant qu'elles en sont la source naturelle. En revanche, l'addition d'OPG dans le système est capable d'inhiber complètement la différenciation ostéoclastique. Il est intéressant de noter que M-CSF et RANKL existent sous deux formes: membranaire et soluble. Cette dernière résulte de la protéolyse locali-

sée d'une forme transmembranaire à la surface de la membrane de la cellule stromale, clivage probablement réalisé par des métalloprotéases membranaires de type ADAM, comme cela est le cas pour le TNF (*tumor necrosis factor*), clivé au niveau membranaire par l'enzyme TACE. En effet, RANKL est un membre de

la famille des TNF et RANK et OPG sont des membres de la famille des récepteurs du TNF [3-5].

L'ostéoprotégérine est une protéine soluble dont la structure est très proche de celle de RANK, le récepteur de RANKL présent à la surface des précurseurs de l'ostéoclaste, et qui exerce donc son effet en tant que *decoy* récepteur, ou « récepteur leurre ». L'ostéoprotégérine est capable de se lier à RANKL et entre donc en compétition avec RANK pour la liaison à RANK, bloquant ainsi l'effet inducteur de RANKL sur la différenciation ostéoclastique [3, 4] (figure 2).

L'importance clé de ces trois facteurs a été confirmée par des études génétiques. Une mutation naturelle bloquant la fonction du M-CSF est responsable de l'ostéopétrose observée chez la souris *op/op*, caractérisée par un blocage de la différenciation des ostéoclastes. La surexpression (par voie de transgénèse) d'OPG soluble entraîne chez la souris une ostéopétrose avec absence d'ostéoclastes, tableau identique à celui que réalise l'inactivation du gène codant pour RANK. Enfin, les souris transgéniques pour une forme soluble de RANKL ont une résorption osseuse accrue et un tableau d'ostéoporose [6-12].

Un certain nombre de facteurs intracellulaires situés en amont de la sécrétion de ces molécules (et donc dans les cellules stromales, les ostéoblastes, les synoviocytes ou les lymphocytes T), ou en aval de leurs récepteurs (et donc dans les monocytes, les cellules dendritiques ou les ostéoclastes), ont aussi été identifiés et leur importance dans la différenciation ostéoclastique bien établie. Ainsi, l'absence des gènes codant pour NFκB ou TRAF6, en aval de RANK, ou pour le récepteur TNF, dont l'action se situe en partie en amont de RANKL, et en partie directement sur l'ostéoclaste, aboutit dans tous les cas à un phénotype d'ostéopétrose avec absence d'ostéoclastogénèse [8-10].

Un des aspects les plus intéressants de ces découvertes récentes est l'observation que la plupart des agents dont l'action sur la différenciation de l'ostéoclaste était bien connue, tels la parathormone (PTH) et son *related-peptide* (PTHrP), le

métabolite actif de la vitamine D (1,25 OH₂D₃), le TNF et certaines interleukines, dont l'IL-1, n'agissent qu'indirectement sur les précurseurs de l'ostéoclaste. En effet, ils interviennent au niveau de l'expression de RANKL et/ou d'OPG par les cellules stromales ou les ostéoblastes. En fin de compte, c'est le rapport quantitatif entre ces deux protéines solubles antagonistes (RANKL et OPG) qui détermine le nombre d'ostéoclastes formés le long des surfaces osseuses, ainsi que leur activité. Il est important de noter que la différenciation des ostéoclastes est en fait sous le contrôle d'une cascade de facteurs dont chacun agit à une étape différente de la progression des précurseurs vers leur phénotype d'ostéoclaste mûr. Ainsi, le facteur de transcription PU-1 est nécessaire à l'engagement d'un précurseur immature vers la voie ostéoclastique, le M-CSF assure l'expansion du compartiment des précurseurs déterminés, et RANKL l'étape terminale de leur différenciation ainsi que leur activation (*figure 1*).

Les différents facteurs solubles nécessaires à la différenciation des ostéoclastes sont aussi essentiels à la différenciation et à la fonction des cellules du système immunitaire telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B et T. En conséquence, les altérations génétiques de ces facteurs entraînent non seulement un phénotype osseux mais aussi des anomalies du système immunitaire [9-12].

Bien qu'il ne soit pas possible de préciser aujourd'hui leur lien éventuel avec les systèmes M-CSF ou RANK/RANKL, d'autres signaux dont les mutations affectent la différenciation ostéoclastique ont été identifiés. Parmi ceux-ci, la famille des facteurs de transcription de type AP-1 joue un rôle particulièrement important.

Cette famille se compose de deux sous-groupes, Fos et Jun. Fos forme un hétérodimère avec Jun mais les membres de la famille Jun peuvent aussi former des homodimères. Ces dimères se lient ensuite à des sites AP-1 présents dans les promoteurs de nombreux gènes. La délétion de c-fos conduit à une absence de formation des ostéoclastes à partir des précurseurs hématopoïétiques, alors que les macrophages se différencient norma-

lement et que leur nombre est notablement augmenté [13], démontrant ainsi que c-fos est nécessaire à la filiation des monocytes en ostéoclastes mais non en macrophages. De même, la surexpression de Fra 1, un autre membre de la famille Fos, entraîne une augmentation de l'ostéoclastogénèse, au moins *in vitro* [14].

En résumé, l'ostéoclastogénèse implique une interaction entre cellules stromales et cellules hématopoïétiques. Cette interaction requiert la présence de molécules membranaires d'une part et de leurs récepteurs d'autre part et se déroule dans le micro-environnement de la moelle osseuse, impliquant non seulement des facteurs solubles relativement spécifiques, tels RANKL ou M-CSF, mais aussi de nombreuses cytokines par ailleurs impliquées dans l'hématopoïèse et le système immunitaire ainsi que de nombreux facteurs hormonaux.

Cette différenciation de pré-monocytes en précurseurs ostéoclastiques se déroulant dans la moelle osseuse, les cellules doivent ensuite migrer vers la surface osseuse afin de résorber la matrice osseuse. Cette motilité cellulaire constitue une étape déterminante du mécanisme de résorption osseuse.

Mécanisme de la résorption osseuse

Lors de sa différenciation dans l'environnement médullaire, c'est en réponse à un stimulus chimiotactique que le précurseur de l'ostéoclaste est attiré vers la surface osseuse à résorber. Il le fait grâce à une augmentation de sa motilité, qui permet son extravasation, et sa migration vers la surface osseuse. Après avoir atteint la surface osseuse, les précurseurs ostéoclastiques y adhèrent et fusionnent de manière asynchrone, entraînant la formation d'une cellule multinucléée, l'ostéoclaste mûr (*figure 1*).

Lorsqu'il résorbe activement l'os, l'ostéoclaste est caractérisé par une bipolarité morphologique et fonctionnelle (*figure 2*). Le pôle qui regarde la matrice osseuse, ou pôle apical, s'attache à cette matrice et délivre à proximité l'essentiel des sécrétions cellulaires, à travers une bordure en brosse (*ruffled border*). Le pôle opposé, ou pôle basolatéral, est

en rapport avec le micro-environnement (moelle osseuse et périoste) et en charge de la majorité, sinon de la totalité, des fonctions régulatrices. En effet, ce domaine contient de nombreux récepteurs, transporteurs et canaux ioniques nécessaires à la fonction de l'ostéoclaste. On distingue donc trois domaines membranaires primaires: la zone d'attachement (*sealing zone*), la bordure en brosse (*ruffled border*) et le domaine basolatéral. Des observations récentes ont permis d'identifier deux domaines membranaires secondaires: la bordure en brosse se diviserait en une partie sécrétoire, dans une zone immédiatement concentrique interne à la *sealing zone*, et une partie centrale endocyttaire; le domaine basolatéral contiendrait en son apex un domaine exocyttaire correspondant à un processus de transcytose des éléments endocytés au niveau central de la bordure en brosse (*figure 3*) [15-19].

Au cours de la résorption osseuse, l'ostéoclaste se déplace le long de la surface osseuse, créant une succession de lacunes de résorption, son activité alternant phases de résorption et de migration (*figure 4*). Il est probable que ce processus cyclique de résorption-migration entraîne aussi une libération des produits de la dégradation de la matrice qui ne seraient pas endocytés et seraient soit digérés dans la cellule, soit expulsés par exocytose au pôle basolatéral (*figure 3*).

Mécanismes d'attachement et de migration cellulaires

Les processus de migration, hors des vaisseaux et vers la surface osseuse, d'attachement à la matrice, puis de détachement ponctuel au cours de la migration de l'ostéoclaste le long des surfaces osseuses à résorber, sont essentiels à la formation et à la fonction de l'ostéoclaste [20-22] et sont par conséquent étroitement contrôlés.

L'attachement est une fonction indispensable à l'ostéoclaste lors de ses phases de déplacement le long de la surface osseuse et de résorption active. La particularité la plus frappante du cytosquelette de l'ostéoclaste en activité s'observe dans la

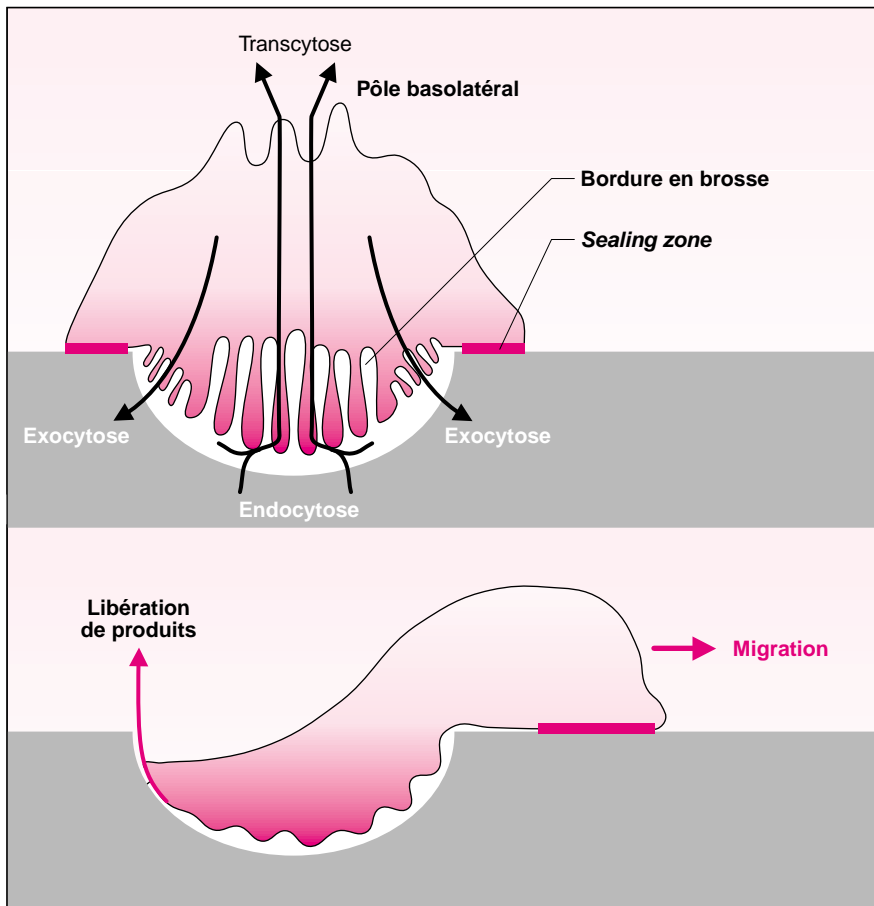


Figure 3. **Domaines membranaires fonctionnels de l'ostéoclaste.** La bordure en brosse apicale caractéristique des ostéoclastes comprend deux domaines distincts: une partie sécrétoire, dans une zone immédiatement contiguë à la sealing zone, et une partie centrale endocyttaire; le domaine basolatéral contiendrait en son apex un domaine exocyttaire correspondant à un processus de transcytose des éléments endocytés au niveau central de la bordure en brosse.

zone de contact avec la surface sous-jacente ou zone de scellement (*sealing zone*). On y trouve un anneau périphérique d'actine bien marqué, constitué de nombreuses structures ponctiformes, appelées podosomes, dans lesquelles les filaments d'actine sont orientés perpendiculairement à la membrane plasmique de la cellule, elle-même étroitement associée à la surface osseuse sous-jacente (*sealing zone*). Cet anneau entoure la zone de résorption osseuse active, qui se trouve ainsi isolée des tissus environnants (figures 2, 3 et 4).

Les structures ponctiformes d'actine de cet anneau périphérique, ou podosomes [23, 24], s'observent préférentiellement dans des cellules d'origine monocyttaire (ostéoclastes et monocytes) et dans des cellules

transformées par les proto-oncogènes *src*, *fps* et *abl* [25], et semblent donc conférer à ces cellules une motilité accrue. Outre ces faisceaux de filaments d'actine, les podosomes contiennent un certain nombre de protéines qui sont fréquemment associées aux sites d'interactions entre deux cellules ou entre une cellule et son substrat, souvent désignés par le terme de plaques d'adhérence focale, ou *focal adhesion*. Ces protéines sont la fimbrine, l'actinine, la gelsoline et la cortactine, étroitement associées aux filaments d'actine et distribuées dans l'axe des podosomes; la vinculine et la taline, elles, semblent constituer des structures en rosette autour des axes des podosomes. Sont aussi présentes dans ces sites d'adhérence de nom-

breuses molécules impliquées dans la transduction du signal telles *c-Src*, *c-Cbl*, *Pyk2* ou *FAK* (*focal adhesion kinase*), *PI3-kinase*, etc. Celles-ci jouent un rôle déterminant dans l'assemblage et le désassemblage des structures d'adhérence, processus nécessaire à la migration cellulaire (voir plus loin).

La figure 4 illustre le caractère dynamique du processus d'attachement de l'ostéoclaste à la matrice osseuse. Lorsque les ostéoclastes sont en mouvement, on observe peu de podosomes et ceux-ci semblent confinés au bord antérieur de la cellule ou *lamellipodium*. Lors de la phase d'arrêt et d'attachement, le nombre des podosomes s'accroît, et ils s'organisent d'abord de manière centrale puis en un anneau périphérique. En peu de temps, alors que la cellule s'engage dans un processus de sécrétion active de protons et d'enzymes, le scellement se constitue: les podosomes, très nombreux, forment ainsi l'anneau d'actine (*actin ring*) et la zone de scellement (*sealing zone*). Ces observations suggèrent donc la succession de plusieurs étapes dans les interactions spécifiques entre ostéoclaste et matrice [21, 26]. L'ostéoclaste « en marche » se distingue ainsi de l'ostéoclaste arrêté dans un site où il s'apprête à résorber l'os, étape au cours de laquelle se forme une première structure en anneau de sites d'attachements ponctiformes, alors que la cellule en phase de résorption osseuse se caractérise par une zone de scellement hermétique et fonctionnelle. De plus, cette activité est cyclique et une nouvelle phase de migration succède à la phase de résorption, impliquant un détachement des structures d'adhérence (figure 4).

Pour qu'une cellule soit motile, elle doit pouvoir alterner rapidement attachement-détachement de son substrat. Cette propriété repose sur la capacité qu'ont certains récepteurs membranaires d'induire l'assemblage et le désassemblage rapide de complexes moléculaires de signalisation à l'intérieur de la cellule, responsables non seulement de la régulation du cytosquelette (*outside-in signaling*) mais aussi de l'affinité des récepteurs d'adhérence pour leur substrat (*inside-out signaling*).

Les interactions de la cellule avec la

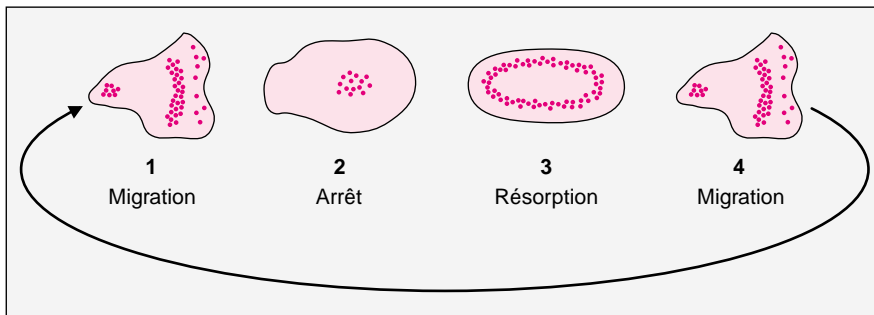


Figure 4. **Cycle de résorption-migration des ostéoclastes.** L'activité des ostéoclastes alterne des phases de résorption créant des lacunes osseuses et des phases de migration sur la surface osseuse. La motilité des ostéoclastes, et leur attachement (sealing zone) sont contrôlés par la réorganisation du cytosquelette d'actine, et notamment par la distribution des podosomes (représentés par des points rouges). Ces podosomes contiennent des faisceaux de filaments d'actine et les composants habituels de plaques d'adhésion focale, jouant un rôle déterminant dans l'assemblage et le désassemblage des structures d'adhérence, processus nécessaire à la migration cellulaire. Localisés au bord antérieur de la cellule motile, ils se concentrent en un anneau périphérique d'actine très caractéristique dans la zone de contact avec l'os permettant d'isoler la vacuole de résorption de l'environnement.

Le proto-oncogène *c-Src* joue un rôle déterminant dans la migration de l'ostéoclaste et la résorption osseuse

La délétion du gène codant pour le proto-oncogène *c-Src* entraîne une ostéopétrose : celle-ci résulte d'une altération purement fonctionnelle de l'ostéoclaste, et sa différenciation n'est pas affectée [31]. L'observation la plus intéressante, dans les expériences de délétion du gène *c-Src* chez la souris, est que cette délétion n'affecte qu'un seul type cellulaire, l'ostéoclaste [32, 33]. Cette constatation implique que les autres membres de la famille des tyrosine-kinases *src* sont capables de compenser l'absence de *c-Src* dans tous les autres types cellulaires, alors que dans l'ostéoclaste les voies de substitution sont absentes ou au moins inefficaces, ce qui conduit à une déficience de la résorption osseuse. *c-Src* est impliqué dans plusieurs systèmes essentiels de transmission de messages au sein de l'ostéoclaste, en aval des récepteurs des intégrines et du CSF-1 (ou M-CSF), par exemple, mais aussi en aval du récepteur RANK, *via* TRAF6, ainsi que dans les voies de signalisation des récepteurs des œstrogènes [34], pour ne citer que les plus pertinentes. Si l'on ne sait toujours pas avec précision quelle voie est affectée par la suppression de *c-Src*, le fait que la différenciation de la lignée soit épargnée dans les souris *c-src*^{-/-} suggère que ni la voie M-CSF, ni celle de RANK ou des œstrogènes ne sont en cause, ces trois voies intervenant surtout dans la formation des ostéoclastes. En revanche, une atteinte de la voie de signalisation des intégrines semble plus probable. En effet, la liaison des intégrines conduit à une vague de phosphorylation des tyrosines au sein d'ostéoclastes isolés et à l'activation de la kinase *c-Src* [35-37]. De récents travaux ont mis l'accent sur le fait que cette activation de *c-Src* est dépendante de la molécule Pyk2, elle-même une tyrosine kinase activée directement par l'intégrine $\alpha\beta 3$ (récepteur de la vitronectine) et dont la délétion entraîne une diminution de la résorption osseuse [35, 38]. L'association de Pyk2 et *Src* entraîne le recrutement d'un autre

matrice, à l'interface entre ostéoclaste et os, sont déterminées par des récepteurs transmembranaires de la famille des intégrines. Les intégrines sont des hétérodimères, formés de deux sous-unités, α et β (on dénombre aujourd'hui environ 13 chaînes α , et 5 chaînes β différentes) qui contiennent dans leur portion extracellulaire des sites de liaison spécifiques dont l'activité requiert la présence de calcium et qui reconnaissent la séquence consensus tripeptidique, Arg-Gly-Asp (RGD). Ce motif constitue la structure centrale des ligands de tous les membres de la famille des intégrines, la séquence d'acides aminés qui entoure le motif RGD déterminant la spécificité de chaque protéine de la matrice pour une ou plusieurs intégrines [27, 28].

Les ostéoclastes expriment trois intégrines de manière prédominante : $\alpha\beta 3$, qui est le récepteur de la vitronectine, $\alpha\beta 5$ et $\alpha 2\beta 1$ (cette dernière est le récepteur du collagène de type I). Elles semblent toutes trois intervenir dans l'adhérence de l'ostéoclaste à la matrice osseuse. A ce jour, il est de plus en plus apparent que le récepteur de la vitronectine ($\alpha\beta 3$) est l'intégrine déterminante pour l'adhérence, la motilité et

l'activation de l'ostéoclaste [18]. Plusieurs protéines contenant le motif RDG ont été identifiées dans la matrice osseuse. Parmi celles-ci, le collagène de type I, l'ostéopontine et la sialoprotéine osseuse II sont celles qui paraissent le plus vraisemblablement pouvoir se lier aux intégrines. Fait intéressant, l'ostéoclaste est capable de synthétiser et de sécréter l'ostéopontine et la sialoprotéine osseuse II, dont il pourrait donc recouvrir les surfaces sur lesquelles il se déplace, les rendant ainsi propices à son propre attachement.

L'importance fonctionnelle des intégrines dans la résorption ostéoclastique et leur intervention dans le processus d'attachement des ostéoclastes à la surface osseuse – qui semble très probable malgré la controverse qui persiste quant à leur présence au sein de la zone de scellement – sont aujourd'hui démontrées par le fait que plusieurs protéines contenant le motif RGD, ou de petites molécules le mimant, sont capables d'inhiber la résorption osseuse *in vivo* et *in vitro* [29]. De plus, la délétion des gènes encodant la sous-unité $\alpha\beta$ ou la sous-unité $\beta 3$ entraîne une diminution de la résorption osseuse [30].

proto-oncogène, c-Cbl [37], dont la fonction principale semble être de réduire l'activité de c-Src et d'entraîner la dégradation par ubiquitination, conduisant à une diminution de l'adhérence au niveau des intégrines des podosomes [35]. Ce mécanisme d'activation-désactivation-dégradation d'un complexe moléculaire assemblé en réponse à l'adhérence serait donc lié à la motilité de l'ostéoclaste. En effet, la migration des ostéoclastes est diminuée après délétion des gènes *c-Src*, *c-Cbl* ou *Pyk2* [35, 38, 39]. L'importance de ces phénomènes de migration pour la résorption osseuse est par ailleurs confirmée par la similitude des phénotypes de ces souris avec celui que provoque la délétion de protéines impliquées dans le podosome lui-même comme la gelsoline par exemple [40].

Il semble donc que l'un des rôles de Src dans la résorption osseuse soit lié aux voies de signalisation des intégrines: l'activation d'un groupe de récepteurs au contact du substrat entraîne une activation des tyrosines kinases Pyk2 et Src, déclenchant l'assemblage d'un complexe moléculaire comprenant de nombreuses protéines du cytosquelette telles Cas par exemple. Dans ce complexe assemblé se trouve aussi Cbl qui, par ses interactions directes avec Src entraîne l'inhibition des kinases et la dégradation du complexe moléculaire par la voie de l'ubiquitination. Cela entraîne une inhibition *inside-out* de l'affinité des intégrines et un détachement du point focal d'adhérence, assurant ainsi la mobilité cellulaire [35, 41].

L'ostéoclaste sécrète des enzymes lysosomiales et des métalloprotéases dans le compartiment de résorption osseuse

La bipolarité morphologique de l'ostéoclaste va de pair avec une bipolarité fonctionnelle, qui se traduit par le fait que l'ostéoclaste synthétise puis sécrète par sa bordure en brosse apicale plusieurs types d'enzymes: il s'agit de phosphatases acides, d'arylsulfatases, de la β -glucuronidase, de la β -glycérophosphatase et de diverses cystéine-protéinases incluant les cathépsines B, C, D, L et la

cathépsine K qui est capable de dégrader complètement le collagène à pH acide. De plus, les résultats récents de plusieurs laboratoires suggèrent que l'ostéoclaste sécrète aussi des métalloprotéases (gélatinases, collagénases de types I et IV, stromélysines) et que ces enzymes participent à la résorption osseuse [5]. Les données les plus convaincantes sur le rôle des métalloprotéases dans la résorption osseuse proviennent des souris transgéniques dont le collagène de type I a été muté de manière à empêcher sa dégradation par la collagénase neutre et chez lesquelles a été observée une diminution de la résorption osseuse [37]. Ainsi, on peut considérer aujourd'hui que c'est par la coopération d'une série d'enzymes actives à pH optimum acide ou neutre que la dégradation complète de la matrice extracellulaire est obtenue dans les sites de résorption osseuse.

Bordure en brosse apicale et processus d'acidification

La membrane apicale de l'ostéoclaste, ou bordure en brosse, intervient directement dans les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. Elle est le siège d'une sécrétion spécifique d'enzymes néosynthétisés [13, 14] et de protons qui acidifient le compartiment de résorption osseuse [15, 42] (*figure 5*). La pompe à protons ATPasique de la membrane ostéoclastique est du type vacuolaire. Elle ressemble beaucoup aux pompes des lysosomes et des membranes des cellules tubulaires rénales. Il existe cependant des différences subtiles entre les diverses ATPases de type vacuolaire des mammifères, et les pompes à protons des ostéoclastes diffèrent quelque peu des ATPases vacuolaires rénales [43]. Ainsi, le transport de protons par des vésicules dérivées des ostéoclastes est plus facilement inhibé par le vanadate, le nitrate et le tiludronate que des préparations similaires d'origine rénale chez le même animal. De plus, le clonage du gène codant pour le domaine catalytique de l'enzyme a montré que sa sous-unité B est de type ubiquitaire, différente de celle exprimée dans le rein et qu'il existe deux isoformes de sa sous-unité cata-

lytique A, dont on n'a pas clairement déterminé les distributions cellulaires et tissulaires exactes. La pompe à protons des ostéoclastes pourrait ainsi avoir des particularités pharmacologiques et une certaine spécificité du fait de l'assemblage d'isoformes spécifiques des deux sous-unités de la partie catalytique de l'ATPase.

En effet des études génétiques récentes sont venues confirmer à la fois l'importance et la spécificité de l'ATPase à proton des ostéoclastes. Tout d'abord, Li *et al.* [44] ont cloné une sous-unité de 116 kDa présente de manière assez restreinte au niveau des ostéoclastes. Les mêmes auteurs ont ensuite effectué un *knock-out* du gène codant pour cette sous-unité [45] ce qui a provoqué chez la souris une ostéopétrose fonctionnelle, sans atteinte de la différenciation des ostéoclastes, et sans aucun phénotype rénal, confirmant ainsi la spécificité de cette sous-unité. Au même moment, un laboratoire français a identifié le gène causal dans l'ostéopétrose murine oc/oc et a démontré qu'il s'agissait d'une mutation inactivant la sous-unité 116 kDa de l'ATPase vacuolaire [46]. Enfin, plus récemment encore, une étude du polymorphisme dans une série de patients atteints d'ostéopétrose infantile maligne a souligné la fréquence extrême de mutations inactivantes dans la même sous-unité chez l'homme [47]. L'ensemble de ces découvertes établit de manière indiscutable deux faits: tout d'abord que l'ATPase vacuolaire présente au niveau de la bordure en brosse de l'ostéoclaste est absolument nécessaire pour la résorption osseuse, et ensuite que cette ATPase diffère, à la fois structurellement et fonctionnellement, de l'ATPase vacuolaire présente au niveau du tubule rénal.

Parallèlement à ces pompes à protons, la membrane plasmique apicale des ostéoclastes exprime des canaux chlore [48], l'excrétion de cet anion étant absolument indispensable au processus d'acidification (*figure 5*). Ce fait et son importance fonctionnelle viennent d'être démontrés de manière irréfutable par la découverte de mutations inactivantes chez des patients atteints d'ostéopétrose et par la démonstration que le *knock-out* de ce gène entraîne une ostéopétrose profonde

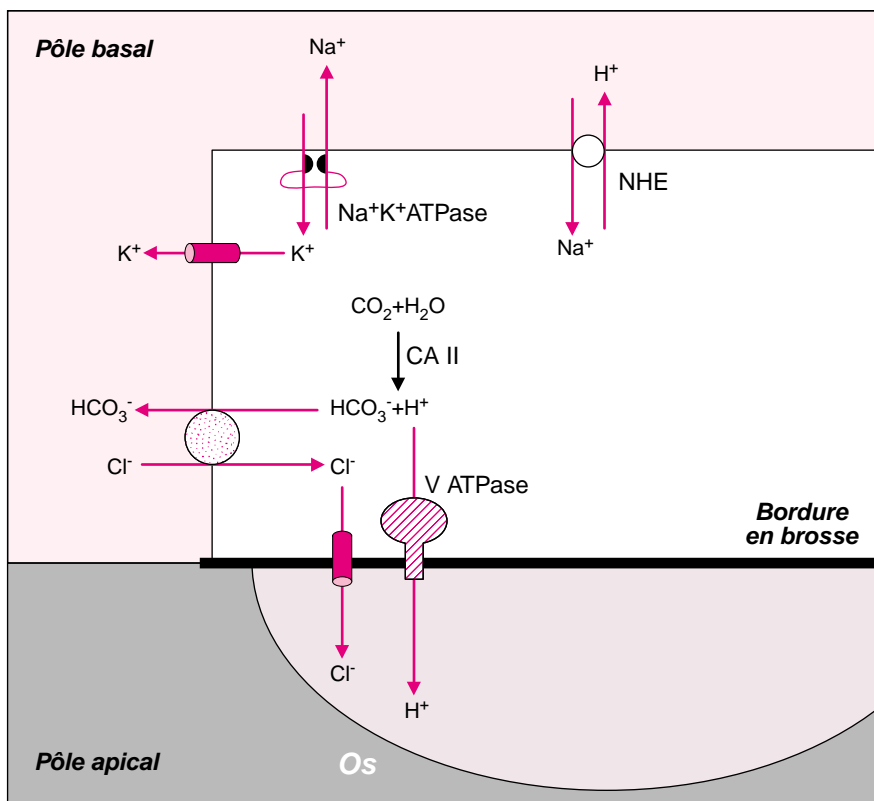


Figure 5. **Processus d'acidification de l'ostéoclaste.** La partie apicale de l'ostéoclaste est munie d'une bordure en brosse, qui sécrète des enzymes et des protons qui acidifient le compartiment de résorption osseuse. Ceci se fait par l'intermédiaire d'une pompe à protons ATPasique du type vacuolaire, et par l'excrétion de chlore par l'intermédiaire de canaux chlore. Il existe également, mais au pôle basal, un échangeur Na^+/H^+ , dont l'activité permet l'élimination des protons (et donc le maintien du pH intracellulaire), et un excréteur de base (l'échangeur $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$) nécessaires à l'acidification du cytoplasme.

chez la souris [49]. Le transport apical de protons par l'ATP-ase de type vacuolaire présente au niveau de la bordure en brosse de l'ostéoclaste se fait donc en parallèle avec un passage de chlore dans des canaux ioniques vers le compartiment de résorption, assurant ainsi l'équilibre des charges des deux côtés de cette membrane et prévenant la création d'un gradient de charge qui inhiberait la pompe à protons (figure 5).

Les systèmes de transport basolatéraux sont étroitement couplés au processus d'acidification

Le processus, apparemment simple, d'acidification des lacunes de résorp-

tion par les pompes à protons situées dans les membranes de la bordure en brosse, impose en fait un ensemble complexe de contraintes ioniques, essentiellement destinées à maintenir l'équilibre électrochimique de l'ostéoclaste durant la résorption osseuse. Cet équilibre ionique ne peut être obtenu que par la coordination de pompes à ions électrogènes, de canaux ioniques et d'échangeurs ioniques neutres qui permettent de maintenir le pH du cytoplasme et le potentiel transmembranaire dans des limites physiologiques étroites (figure 5).

L'ostéoclaste compte à la fois un excréteur d'acide (l'échangeur Na^+/H^+) et un excréteur de base (l'échangeur $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, qui acidifie le cytoplasme) [50, 51]. Les pro-

tons et le bicarbonate sont produits par la forte concentration d'anhydrase carbonique (CAII) présente dans le cytoplasme de l'ostéoclaste. L'échangeur Na^+/H^+ , dont l'activité permet l'élimination des protons (et donc le maintien du pH intracellulaire) produits par la CAII mais dont le taux excède les capacités de la pompe à protons V-ATPase apicale, est gouverné par le gradient sodique établi de part et d'autre de la membrane basolatérale par la pompe à sodium, elle-même une ATPase échangeant le sodium pour le potassium [17]. L'excès de polarisation dû à la pompe à protons et à l'ATPase Na^+/K^+ , encore majoré par l'action de la pompe à calcium, [52], est annulé par les canaux ioniques qui transportent, en suivant la différence de potentiel, les ions chargés positivement vers le cytoplasme (canaux potassium) ou les ions chargés négativement vers l'extérieur de la cellule (canaux chlore) et compensent ainsi les différences de potentiel transmembranaires. Le mode d'action principal de la calcitonine pourrait faire intervenir une régulation de plusieurs transporteurs ioniques de la membrane basolatérale [53, 54].

Apoptose et contrôle de la résorption osseuse

Comme nous l'avons indiqué plus haut, l'ostéoclaste fonctionne de manière cyclique, allant de phases migratoires le long de la surface osseuse à des phases de résorption active et vice-versa. Les facteurs contrôlant ces cycles ne sont pas connus mais la possibilité que l'augmentation de la concentration en calcium dans la lacune de résorption déclenche, par l'intermédiaire d'un récepteur au calcium, le détachement et la migration de la cellule a été évoquée. Après un nombre probablement déterminé de cycles, l'ostéoclaste entre dans une phase d'apoptose et disparaît.

Le rôle de l'apoptose dans la régulation de la résorption osseuse *via* le nombre d'ostéoclastes est maintenant clairement établi et l'activité antirésorbante des oestrogènes semble s'exercer surtout par l'induction de l'apoptose ostéoclastique *via* l'activation du $\text{TGF}\beta$ [55]. De même, les

agents thérapeutiques antirésorbants que sont les biphosphonates semblent agir principalement par l'induction de l'apoptose des ostéoclastes, leur spécificité étant liée à leur pharmacocinétique particulière qui permet leur accumulation au niveau des surfaces osseuses, mais par un mécanisme différent de celui des estrogènes et impliquant l'inhibition du métabolisme du mévalonate [56] ■

Remerciements

Ces travaux ont bénéficié de crédits du National Institutes of Health, USA, contrats DE-04724, AR41339, AR42927 et de l'aide de Aventis Pharma.

RÉFÉRENCES

- Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, *et al.* Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7260-4.
- Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000; 289: 1501-4.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, *et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-19.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.
- Teitelbaum S. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-8.
- Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 2000; 289: 1508-14.
- Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999; 20: 345-57.
- Franzoso G, Carlson L, Xing L, *et al.* Requirement for NF-kappaB in osteoclast and B-cell development. *Genes Dev* 1997; 11: 3482-96.
- Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, *et al.* RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999; 13: 2412-24.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, *et al.* Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-8.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, *et al.* OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315-23.
- Li J, Sarosi I, Yan XQ, *et al.* RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1566-71.
- Grigoriadis A, Wang Z, Cecchini M, *et al.* c-fos: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling. *Science* 1994; 266: 443-8.
- Jochum W, David JP, Elliott C, *et al.* Increased bone formation and osteosclerosis in mice overexpressing the transcription factor Fra-1. *Nat Med* 2000; 6: 980-4.
- Baron R, Neff L, Louvard D, Courtoy PJ. Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100 kD lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border. *J Cell Biol* 1985; 101: 2210-22.
- Baron R, Neff L, Brown W, Courtoy PJ, Louvard D, Farquhar MG. Polarized secretion of lysosomal enzymes: co-distribution of cation-independent mannose-6-phosphate receptors and lysosomal enzymes along the osteoclast exocytic pathway. *J Cell Biol* 1988; 106: 1863-72.
- Baron R, Neff L, Roy C, Boisvert A, Caplan M. Evidence for a high and specific concentration of (Na⁺, K⁺)-ATPase in the plasma membrane of the osteoclast. *Cell* 1986; 46: 311-20.
- Vaananen HK, Horton M. The osteoclast clear zone is a specialized cell-extracellular matrix adhesion structure. *J Cell Sci* 1995; 108: 2729-32.
- Salo J, Lehenkari P, Mulari M, Metsikko K, Vaananen HK. Removal of osteoclast bone resorption products by transcytosis. *Science* 1997; 276: 270-3.
- Ali NN, Boyde Q, Jones SJ. Motility and resorption: osteoclastic activity *in vitro*. *Anat Embryol* 1984; 170: 51-6.
- Lakkakorpi PT, Vaananen HK. Kinetics of the osteoclast cytoskeleton during the resorption cycle *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 817-26.
- Kanehisa J, Heersche JNM. Osteoclastic bone resorption: *in vitro* analysis of the rate of resorption and migration of individual osteoclasts. *Bone* 1988; 9: 73-9.
- Marchisio PC, Cirillo D, Naldini MV, Teti A, Zamboni-Zallone A. Cell-substratum interaction of cultured avian osteoclasts is mediated by specific adhesion structures. *J Cell Biol* 1984; 99: 1696-705.
- Teti A, Marchisio PC, Zamboni-Zallone A. Clear zone in osteoclast function: role of podosomes in regulation of resorbing activity. *Am J Physiol* 1991; 261: C1-C7.
- Marchisio PC, Cirillo D, Teti A, Zamboni-Zallone A, Tarone G. Rous sarcoma virus-transformed fibroblasts and cells of monocytic origin display a peculiar dot-like organization of cytoplasmic proteins involved in microfilament-membrane interactions. *Exp Cell Res* 1987; 169: 202-14.
- Lakkakorpi P, Tuukkanen J, Hentunen T, Jarvelin K, Vaananen K. Organization of osteoclast microfilaments during the attachment to bone surface *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 817-25.
- Ruoslahti E, Pierschbacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. *Science* 1987; 238: 491-7.
- Horton MA, Davies J. Perspectives adhesion receptors in bone. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 803-7.
- King KL, D'Anza JJ, Bodary S, *et al.* Effects of kistrin on bone resorption *in vitro* and serum calcium *in vivo*. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 381-7.
- McHugh KP, Hovalva-Dilke K, Zheng MH, *et al.* Mice lacking beta3 integrins are osteosclerotic because of dysfunctional osteoclasts. *J Clin Invest* 2000; 105: 433-40.
- Lowe C, Yoneda T, Boyce BF, Chen H, Mundy GR, Soriano P. Osteopetrosis in src-deficient mice is due to an autonomous defect of osteoclasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4485-9.
- Soriano P, Montgomery C, Geske R, Bradley A. Targeted disruption of the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. *Cell* 1991; 64: 693-702.
- Horne WC, Neff L, Chatterjee D, Lomri A, Levy JB, Baron R. Osteoclasts express high levels of pp60 c-src in association with intracellular membranes. *J Cell Biol* 1992; 119: 1003-13.
- Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, *et al.* Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. *Cell* 2001; 104: 719-30.
- Sanjay A, Houghton A, Neff L, *et al.* Cbl associates with Pyk2 and Src to regulate Src kinase activity, alpha(v)beta(3) integrin-mediated signaling, cell adhesion, and osteoclast motility. *J Cell Biol* 2001; 152: 181-95.
- Schwartzberg PL, Xing L, Hoffmann O, *et al.* Rescue of osteoclast function by transgenic expression of kinase-deficient Src in src^{-/-} mutant mice. *Genes Dev* 1997; 11: 2835-44.
- Zhao W, Byrne MH, Boyce BF, Krane SM. Bone resorption induced by parathyroid hormone is strikingly diminished in collagenase-resistant mutant mice. *J Clin Invest* 1999; 103: 517-24.
- Sims NA, Aoki K, Bogdanovich Z, *et al.* Impaired osteoclast function in Pyk2 knockout mice and cumulative effects in Pyk2/Src double knockout. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (suppl 1): S183.
- Tanaka S, Amling M, Neff L, *et al.* c-Cbl is downstream of c-Src in a signalling pathway necessary for bone resorption. *Nature* 1996; 383: 528-31.

RÉFÉRENCES

40. Chellaiah M, Kizer N, Silva M, Alvarez U, Kwiatkowski D, Hruska KA. Gelsolin deficiency blocks podosome assembly and produces increased bone mass and strength. *J Cell Biol* 2000; 148: 665-78.
41. Yokouchi M, Kondo T, Sanjay A, *et al.* Src-catalyzed phosphorylation of c-Cbl leads to the interdependent ubiquitination of both proteins. *J Biol Chem* 2001; 276: 35185-93.
42. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science* 1989; 245: 855-7.
43. Chatterjee D, Neff L, Chakraborty M, *et al.* Sensitivity to vanadate and isoforms of subunits A and B distinguish the osteoclast proton-pump from other vacuolar H⁺-ATPases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6257-61.
44. Li J, Sarosi I, Yan XQ, *et al.* RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1566-71.
45. Li YP, Chen W, Liang Y, Li E, Stashenko P. Atp6i-deficient mice exhibit severe osteopetrosis due to loss of osteoclast-mediated extracellular acidification. *Nat Genet* 1999; 23: 447-51.
46. Scimeca JC, Franchi A, Trojani C, *et al.* The gene encoding the mouse homologue of the human osteoclast-specific 116-kDa V-ATPase subunit bears a deletion in osteoclerotic (oc/oc) mutants. *Bone* 2000; 26: 207-13.
47. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, *et al.* Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet* 2000; 25: 343-6.
48. Blair HC, Teitelbaum SL, Tan HL, Koziol CM, Schlesinger PH. Passive chloride permeability charge coupled to H⁺-ATPase of avian osteoclast ruffled membrane. *Am J Physiol* 1991; 260: C1315-24.
49. Kornak U, Kasper D, Bosl MR, *et al.* Loss of the ClC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell* 2001; 104: 205-15.
50. Teti A, Blair HC, Teitelbaum SL, *et al.* Cytoplasmic pH regulation and chloride bicarbonate exchange in avian osteoclasts. *J Clin Invest* 1989; 83: 227-33.
51. Ravesloot JH, Eisen T, Baron R, Boron W. Role of Na-H exchangers and vacuolar H⁺ pumps in intracellular pH regulation I neonatal rat osteoclasts. *J Gen Physiol* 1995; 105: 177-208.
52. Bekker PJ, Gay CV. Biochemical characterization of an electrogenic vacuolar proton pump in purified chicken osteoclast plasma membrane vesicles. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 569-79.
53. Chakraborty M, Chatterjee D, Gorelick FS, Baron R. Cell cycle-dependent and kinase-specific regulation of the apical Na/H exchanger and the Na,K-ATPase in the kidney cell line LLC-PK1 by calcitonin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2115-9.
54. Santhanagopal A, Chidiac P, Horne WC, Baron R, Dixon SJ. Calcitonin (ct) rapidly increases na(+)/h(+) exchange and metabolic acid production: effects mediated selectively by the c1a ct receptor isoform. *Endocrinology* 2001; 142: 4401-13.
55. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med* 1996; 2: 1132-6.
56. Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 34967-73.

TIRÉS À PART

R. Baron.

Summary

Osteoclasts and bone resorption: cellular and molecular mechanisms

Recent advances in the understanding of the differentiation and function of osteoclasts, which are responsible for bone resorption, have considerably improved our knowledge of bone remodeling. Thus, the cloning of stromal-derived RANK ligand and its antagonist Osteoprotegerin has been a major breakthrough in the dissection of the differentiation steps leading from pro-monocytes to maturing osteoclasts in the bone marrow. Precise analysis of the distribution of the actin skeleton, arranged in structures called podosomes, has also helped to understand the motile properties of the osteoclasts and how it can alternate adhesion and de-adhesion from its bone substrate. The succession of complex biochemical events involved in bone resorption has also been unraveled: osteoclasts

are highly polarized cells, and this asymmetry is essential: the apical border facing the bone surface is tightly sealed to the bone on the periphery, whereas degrading enzymes and metalloproteases are secreted through the ruffled border in the central part. Acidification is essential to the function of osteoclasts and is maintained by several pumps and ions channels, such as a unique ATPase on the apical side as well as chloride channels, and NA⁺/H⁺ pump on the basal side. Genetic models exist where some of these steps are altered, which lead to bone disorders, either by excess resorption (osteoporosis) or by decreased resorption, as in osteosclerosis. Most of these alterations target molecules (growth factors or transcription factors) controlling the differentiation process.

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Maladie de Fabry – Maladie de Gaucher

Coordonnateur: Dominique P. Germain
(Département de Génétique – Hôpital Européen Georges-Pompidou – Paris)

Mercredi 16 janvier 2002, 16 heures

Dominique P. Germain (Hôpital Européen Georges-Pompidou – Paris)

Signes cliniques, physiopathologie et thérapie enzymatique substitutive de la maladie de Fabry

Catherine Caillaud (Institut Cochin de Génétique moléculaire – Paris)

Biochimie et biologie moléculaire de l'α-galactosidase et de la β-glucosidase acide

Nadia Belmatoug (CHU Beaujon – Paris) et **Thierry Billette de Villemeur** (CHU Trousseau – Paris)

Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la maladie de Gaucher

Pierre Lhen et **Sylvie Fabrega** (CHU Robert-Debré – Inserm Paris)

Données récentes sur le site actif de la β-glucosidase acide. Perspectives de thérapie génique dans la maladie de Gaucher et la maladie de Fabry

Institut des Cordeliers, Amphithéâtre Bilski-Pasquier, 15-21, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

Renseignements: Secrétariat de la Société de Biologie, Collège de France, 3, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France. Tél./Fax : 01 44 27 13 40