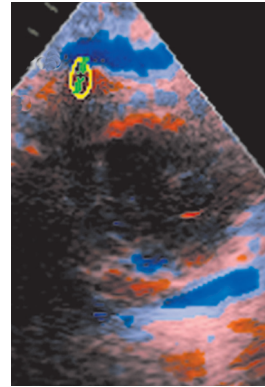


> La prolactine, du fait de ses origines, ses actions et ses formes moléculaires, a été qualifiée d'hormone ubiquitaire et pléiotrope. En effet, si elle est essentiellement d'origine hypophysaire, elle est aussi produite par plusieurs tissus chez les mammifères. Elle est impliquée dans plus de 300 activités biologiques dont la reproduction, le développement, l'immunité, le comportement. La prolactine est aussi décrite sous de nombreuses formes moléculaires résultant de modifications co- ou post-traductionnelles et de clivages enzymatiques. La forme de 16 kDa, produit du clivage de la prolactine 23 kDa, a retenu particulièrement l'attention du fait de son effet inhibiteur de l'angiogénèse. Des travaux récents ont suggéré un rôle des enzymes tissulaires (rétine, muscle cardiaque, tissu mammaire) dans la production de cette forme. Le clivage conduisant à la production de la prolactine 16 kDa pourrait avoir lieu à l'extérieur des cellules, dans le milieu interstitiel et donc à proximité des capillaires sanguins et être spécifique des tissus concernés. Connaître les sites cellulaires exacts de clivage de la prolactine et la régulation de cette activité enzymatique est essentiel pour mieux comprendre pourquoi, dans certaines pathologies, la production de cette forme anti-angiogénique est perturbée. <

La prolactine (PRL), dont la forme hypophysaire a été décrite dès les années 1930, est une hormone connue « mais qui n'est, chaque fois, ni tout à fait la même ni tout à fait une autre » du fait de ses variants structuraux connus (formes phosphorylées, glycosylées, désaminées, sulfatées, polymérisées, clivées) [1]. Outre l'hypophyse, de très nombreux tissus de mammifères sont capables de la synthétiser [2]. Cette hormone, tout d'abord associée à la lactation, exerce plus de 300 fonctions dans le règne animal ; citons la reproduction, l'immunité, l'osmorégulation et le comportement

## La prolactine et son fragment 16 kDa dans les tissus de mammifères

Mustapha Lkhider, Touria Seddiki,  
 Michèle Ollivier-Bousquet



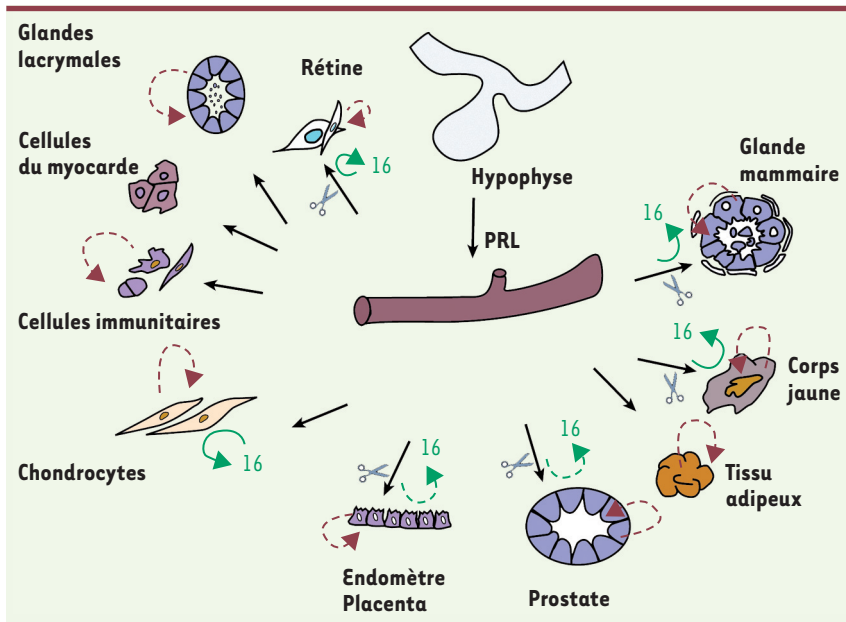
M. Lkhider : Département de biologie, Faculté des sciences, Université Chouaib Doukkali, BP 20, El Jadida, Maroc.  
 T. Seddiki : Laboratoire de pharmacologie, neurobiologie et comportement, Faculté des sciences, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc.  
 M. Ollivier-Bousquet : INRA, UR 1196 Génétique et physiologie de la lactation, Domaine de Vilvert, F-78352 Jouy-en-Josas, France.  
[michele.ollivier@jouy.inra.fr](mailto:michele.ollivier@jouy.inra.fr)

[3]. Face à cette complexité, des rôles spécifiques ont été proposés pour les différentes formes moléculaires de la PRL. Un fragment de 16 kDa (PRL 16K) a retenu particulièrement l'attention du fait de son rôle dans l'inhibition de l'angiogénèse [4]. Dans cet article, après une brève présentation de la localisation et des mécanismes d'action des formes 23 kDa et 16 kDa de la PRL chez les mammifères, nous discuterons les données récentes concernant la régulation de la formation de la PRL 16K et les rôles possibles des deux formes dans des pathologies telles que certains cancers, les cardiomyopathies, les rétinopathies.

### PRL 23 kDa et 16K dans les tissus de mammifères

#### Localisation

L'hypophyse antérieure est le principal site de production de la PRL [3], qui est aussi exprimée dans l'hypothalamus, les noyaux pré-optiques, paraventriculaires, périvericulaires et arqués [5] (Figure 1). Des formes clivées, PRL 14 kDa et 16K, ont été détectées dans les granules sécrétoires de l'adénohypophyse [6]. Chez l'homme et plusieurs mammifères, les ARNm et la PRL elle-même sont aussi exprimés dans la glande mammaire et dans le lait, où coexistent diverses formes moléculaires de la PRL (14, 18, 20, 23, 25 kDa) [7, 8]. La forme 16K n'a jamais été décrite dans les cellules mammaires ni dans le lait, mais elle est retrouvée dans les milieux conditionnés de tissu mammaire en culture [9]. De même, les cellules endothéliales du corps jaune et les cellules de type granulosa ont des récepteurs de la PRL et peuvent synthétiser l'hormone. Les extraits de corps jaune sont aussi capables de cliver la PRL et de libérer



**Figure 1.** Représentation schématique de la présence de diverses formes de la PRL dans quelques exemples de tissus et de milieux extracellulaires. L'hypophyse est la principale source de PRL sanguine de 23 kDa, transportée par la circulation vers les différents tissus cibles (flèches noires). Cette PRL se lie à ses récepteurs membranaires présents dans les tissus représentés sur le schéma. L'expression du gène de la PRL et, pour certains tissus, la synthèse de la PRL elle-même, ont été mises en évidence. Cette PRL, sous une forme moléculaire mal connue (23 kDa ?), pourrait être libérée et agir d'une manière paracrine ou autocrine (flèches rouges pointillées) sur le tissu qui la fabrique. Un certain nombre de tissus peuvent libérer des enzymes protéolytiques dans le milieu interstitiel (cathepsine D, métalloprotéinases, etc.). Ces enzymes sont

susceptibles de cliver la PRL sanguine 23 kDa (flèches noires) pour produire une forme 16K de la PRL dans des milieux provenant de tissus normaux (flèches vertes) ou de tissus présentant une pathologie (flèches vertes pointillées).

la forme 16K [10]. Dans le tissu adipeux humain, pré-adipocytes et adipocytes différenciés expriment des récepteurs, fixent la PRL et sont aussi des sites de synthèse et de sécrétion de PRL endogène [11].

Le placenta et les structures annexes de l'utérus de plusieurs espèces [12], la prostate [13], les chondrocytes [14], plusieurs types de cellules du système immunitaire [15], des cellules du myocarde [16], les glandes lacrymales [17], la rétine [18], fixent la PRL et la produisent. La présence de PRL 16K a été signalée dans les chondrocytes [14]. Quelques-uns des principaux rôles actuellement décrits de ces formes de PRL sont indiqués dans le *Tableau 1*.

### Mécanismes d'action de la prolactine 23 kDa et de la prolactine 16K

La signalisation en aval du récepteur de la PRL met en jeu la voie JAK/STAT. Celle-ci agit sur les régions promotrices de gènes cibles, les gènes codant pour des protéines du lait par exemple (*Figure 2A-C*), ou contrôle les activités de prolifération et de croissance (*Figure 2E*) [2]. Dans la glande mammaire, les effets de la PRL sur le transport des protéines sécrétées par les cellules épithéliales mammaires [19] mettent en jeu l'activation d'une cascade d'activation de la phospholipase A2 et la libération d'acide arachidonique [20] (*Figure 2C*).

Les mécanismes d'action de la forme 16K sont différents. Aucun récepteur des produits de clivage de la PRL (vaso-inhibines), dont la PRL 16K, n'a été identifié. Cependant, des sites de liaison de haute affinité sur les cellules endothéliales interviennent dans les effets bloquants des vaso-inhibines sur les actions de facteurs angiogéniques, le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), le FGF (*fibroblast growth factor*) et l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [4]. Ces vaso-inhibines inhibent la prolifération des cellules endothéliales en inhibant l'activation de la voie MAPK induite

par les facteurs angiogéniques [21], et ce par l'intermédiaire du blocage de l'activation des voies Grb2/Sos et Ras [22]. La PRL humaine 16K induit aussi l'apoptose par un mécanisme qui nécessite l'activation du facteur nucléaire  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) [23]. Dans la rétine, les produits de clivage de la PRL inactivent eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) par l'intermédiaire d'une inactivation de la phosphatase 2A et il a été suggéré qu'ils inhibent ainsi l'activation de la production de NO (*nitric oxide*) induite par le VEGF [24]. La PRL 16K pourrait exercer des effets anti-angiogénique, vasorelaxant et inhibiteur de la migration sur les cellules endothéliales [25, 26].

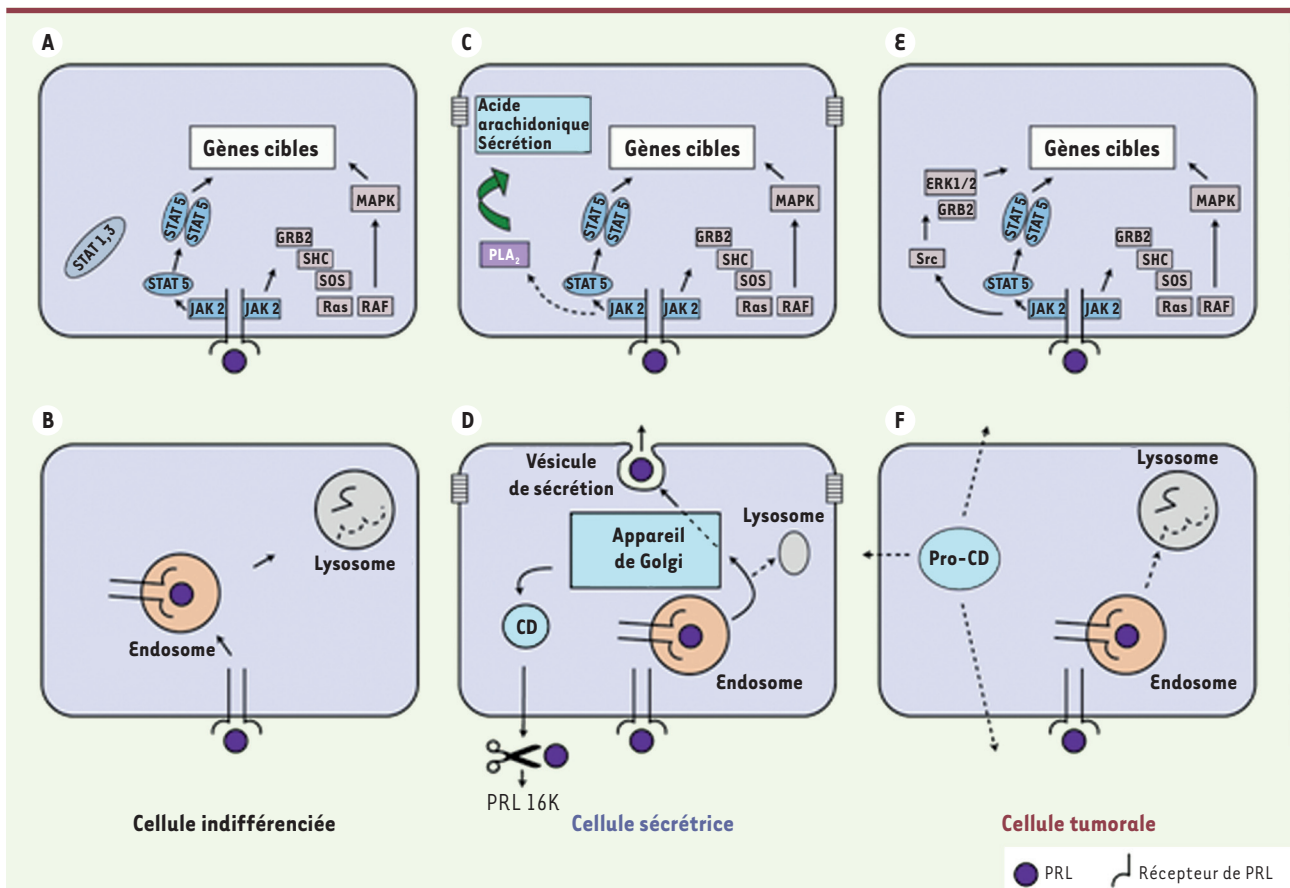
### Transport intracellulaire de la PRL

Le transport de l'hormone vers le lysosome prédomine dans les types cellulaires non différenciés ou après transformation tumorale et dans les lignées cellulaires, par exemple les cellules mammaires indifférenciées (*Figure 2B, F*). Au contraire, une transcytose de l'hormone à travers les cellules de plusieurs épithéliums polarisés et sécrétoires met en jeu une voie de transport vésiculaire qui inclut les vésicules sécrétoires dans les épithéliums mammaires (*Figure 2D*) et des vésicules marquées par rab4 et rab5, puis des vésicules de sécrétion marquées par rab3 dans des cultures d'acinus de glandes lacrymales de lapin [27]. Dans les épithéliums mammaires et lacrymaux, la PRL est transportée sous sa forme intacte de la base à l'apex de la cellule puis sécrétée dans la lumière des acinus [19, 27].



Organe	PRL impliquée	Action	Références
<b>Glande mammaire</b>			
	PRL hypophysaire 23 kDa	Contrôle de l'expression des gènes impliqués dans la lactogenèse et des gènes des protéines du lait Régulation de la sécrétion des constituants du lait	[3, 19]
	PRL endogène 23 kDa	Prolifération de l'épithélium mammaire et cancérogenèse ?	[2]
	Fragment 16 kDa	Activité anti-angiogénique, stimulation de l'apoptose ?	
<b>Corps jaune</b>			
	PRL hypophysaire 23 kDa	Lutéinisation	[10]
<b>Tissu adipeux</b>			
	PRL hypophysaire 23 kDa ou PRL endogène 23 kDa	Adipogenèse, lipolyse	[11]
<b>Prostate</b>			
	PRL hypophysaire 23 kDa	Développement et différenciation de la prostate	
	PRL endogène 23 kDa	Pathologie et cancer de la prostate	[13]
	Fragment 16 kDa	Activité antitumorale	[35]
<b>Utérus et placenta</b>			
	PRL hypophysaire 23 kDa	Différenciation des cellules utérines	[12]
	PRL endogène 23 kDa	Formation de la membrane déciduale	
<b>Chondrocytes</b>			
	Fragment 16 kDa	Activité anti-angiogénique	[14]
<b>Tissu immunitaire</b>			
	PRL hypophysaire 23 kDa et PRL endogène 23 kDa	Maladies auto-immunes, modulation de la réponse immunitaire	[15]
<b>Myocarde</b>			
	Fragment 16 kDa	Cardiomyopathie <i>post-partum</i>	[38]
<b>Glande lacrymale</b>			
	PRL hypophysaire et PRL endogène 23 kDa	Régulation du transport vésiculaire intracellulaire	[27]
<b>Rétine</b>			
	Fragment 16 kDa	Activité anti-angiogénique, stimulation de la vasoconstriction, baisse de la vasoperméabilité	[37]

**Tableau I. Rôles connus ou présumés des formes 23 kDa et 16K de la PRL dans quelques tissus de mammifères.**



**Figure 2. Schéma des voies de signalisation et des voies de transport de la PRL dans les cellules épithéliales mammaires.** Ces cellules sont représentées dans trois états : (A, B) cellules indifférenciées ; (C, D) cellules différenciées et sécrétrices ; (E, F) cellules tumorales. Les récepteurs de la PRL sont présents dans les cellules épithéliales mammaires, dans les trois états représentés. **Voies de signalisation (A, C, E).** Après fixation à un dimère du récepteur, la PRL active les voies JAK2/STAT5, GRB2/SOS/Ras/RAF/MAPK, dans les cellules mammaires (A, C, E). Les facteurs de transcription STAT 1,3 peuvent aussi être activés par la PRL (A). Dans les cellules tumorales, une voie Src/ERK 1/2/GRB2 est aussi activée (E). Ces cascades de signalisation contrôlent l'activité de gènes impliqués dans la prolifération et la croissance (A, E). Elles sont impliquées aussi dans le contrôle de l'expression des gènes de synthèse des constituants du lait (C). Dans les cellules mammaires hautement différenciées et sécrétrices, la PRL active une voie de signalisation impliquant l'activité de la phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) et la libération d'acide arachidonique. L'acide arachidonique est un acteur important dans le contrôle de l'exocytose responsable de la sécrétion des constituants du lait (C). **Transport de la PRL (B, D, F).** La PRL, après fixation à son récepteur, est internalisée dans des endosomes. Selon l'état physiologique ou pathologique de la cellule, le trafic intracellulaire de la PRL est différent. Ainsi, dans les cellules indifférenciées (B) et dans les cellules tumorales (F), la PRL et son récepteur sont essentiellement transportés vers les lysosomes où ils subissent les effets des enzymes lysosomiales. Le devenir des différents constituants est mal connu. En revanche, dans les cellules mammaires hautement différenciées et sécrétrices (D), la PRL, après son endocytose dans les endosomes, est transportée dans des endosomes tardifs puis dans les vésicules de sécrétion, par des mécanismes nécessitant l'intégrité de l'appareil de Golgi. Une partie de la PRL, sous la forme moléculaire native intacte et biologiquement active, est libérée dans la lumière des acinus et dans le lait, par exocytose des vésicules de sécrétion. Ce mécanisme est contrôlé par l'acide arachidonique dont la libération dépend de l'effet de la PRL elle-même. Enfin, sous l'effet sécrétagogue de la PRL, la cathepsine D (CD) est libérée à la base de la cellule épithéliale mammaire sous sa forme mature et active (simple chaîne) où elle peut rencontrer et cliver la PRL sérique, pour donner la PRL 16K. Dans les cellules tumorales, non polarisées, la pro-CD, protéolytiquement inactive, est libérée dans le milieu extracellulaire (F).

### La formation de la PRL 16K

La PRL 23 kDa peut être clivée dans la région amino-terminale pour donner des formes anti-angiogéniques de masse moléculaire de 14 à 18 kDa incluant la PRL 16K, les vaso-inhibines, qui sont générées par

plusieurs protéinases : les métalloprotéinases de la matrice extracellulaire (MMP) actives à pH neutre dans le milieu interstitiel [14], la *bone morphogenic protein 1* (BMP-1) qui est une forme dérivée de la *procollagen C proteinase* [28] et la cathepsine D (CD) [29]. La CD, une

protéinase aspartique lysosomiale, est catalytiquement active à pH acide (pH < 5,5). Il a été longtemps admis que le clivage de la PRL avait lieu uniquement dans les lysosomes au pH acide (pH < 5,5). Toutefois, des données récentes suggèrent que le clivage de la PRL par la CD peut avoir lieu à l'extérieur des cellules [9, 30]. Ceci soulève la question de la valeur de pH à laquelle la CD peut exercer une activité protéolytique dans le milieu interstitiel. Des conditions locales de micro-acidification dépendante de pompes à protons pourraient faciliter l'activité des protéases [30]. Ainsi, les milieux conditionnés de tissu mammaire de rate en lactation sont capables de cliver la PRL de rat à pH 7 et ce clivage nécessite la présence de CD active dans le milieu [9], ce qui n'est pas le cas pour la PRL humaine [29]. Chez la souris, un clivage partiel de la PRL est observé dans des milieux conditionnés de rein à pH neutre [30]. Un tel mécanisme pourrait être lié à une libération de la CD par des endosomes fusionnant avec la membrane basale des cellules [31].

La régulation de la libération des protéinases qui génèrent les vaso-inhibines constitue une étape-clé dans le processus de clivage. Les MMP sont produites par les chondrocytes et leur activité est accrue dans les cas d'ostéo-arthrite [14]. La BMP-1 est exprimée en grande quantité dans les endothéliums des vaisseaux associés à des tumeurs [28]. La CD est libérée dans les milieux de culture de lignées de cellules mammaires normales et tumorales sous une forme protéolytiquement inactive [32]. En revanche, dans les cellules mammaires polarisées, la PRL 23 kDa stimule la sécrétion de la forme mature simple de la chaîne active de la CD, vers le milieu extracellulaire basal, exerçant ainsi un contrôle sur la sécrétion de l'enzyme susceptible de la cliver [9, 31].

### Les pathologies liées à la PRL et à sa forme 16K

Les régulations de la quantité de récepteurs de la PRL et de leur activité de modulation des signalisations intracellulaires, ainsi que de la PRL endogène, pourraient être des facteurs de progression des tumeurs mammaires et prostatiques [2, 33, 34]. Des effets combinés des formes PRL 23 kDa et 16K, cette dernière pouvant avoir une activité antitumorale, ont été envisagés dans la croissance de tumeurs de la prostate [35].

La régulation de l'angiogenèse est un paramètre important dans de nombreuses pathologies. La forme 23 kDa de la PRL favoriserait l'angiogenèse et le tonus vasculaire, alors que la forme clivée 16K exercerait un effet anti-angiogénique [36]. Les rétinopathies vasoprolifératives (rétinopathie de la prématurité, rétinopathies liées au diabète et dégénérescence maculaire liée à l'âge) sont associées à une prolifération de vaisseaux sanguins de la rétine. La PRL d'origine circulante et endogène, l'enzyme qui clive la PRL et la PRL 16K sont présentes dans les fluides oculaires chez l'homme et dans la rétine chez le rat. L'inactivation expérimentale (*in vitro*) de la production de PRL endogène et de la formation de ses formes clivées (vaso-inhibines) provoque une croissance aberrante des vaisseaux sanguins de la rétine [37]. Puisque les vaso-inhibines agissent *in vitro* et *in vivo* en bloquant l'activité de plusieurs facteurs de prolifération des cellules endothéliales, il a été suggéré qu'elles pourraient avoir perdu leur pouvoir protecteur dans des conditions pathologiques.

Les phases prolifératives du cancer du sein sont associées à un développement de la vascularisation. Dans des conditions physiologiques normales, la vascularisation mammaire se développe au cours de la première moitié de la gestation, puis la prolifération du réseau vasculaire s'arrête pendant la lactation quand les taux de PRL circulante sont très élevés. Dans les tissus mammaires pendant la lactation, le clivage de la PRL 23 kDa dans le milieu extracellulaire du côté basal de l'épithélium mammaire libérerait la PRL 16K à proximité des capillaires sanguins, assurant ainsi un contrôle anti-angiogénique pendant cette période [9]. Au cours des phases prolifératives tumorales, les cellules mammaires perdent leur polarité et les caractéristiques sécrétoires permettant cette régulation. La forme pro-CD, qui n'a pas d'activité protéolytique, et donc ne peut pas cliver la PRL circulante est produite par les cellules transformées qui ont perdu leur polarité [32]. Cet exemple souligne le rôle possible d'un dérèglement de la production et de la libération extracellulaire de l'enzyme de clivage sous sa forme active et ses conséquences sur la production de la PRL 16K et donc sur son activité anti-angiogénique.

La cardiomyopathie *post-partum* et les pré-éclampsies sont associées à une angiogenèse insuffisante qui serait liée à une formation excessive de PRL 16K [38]. L'invalidation du gène codant un facteur de transcription Stat3 (activé par des cytokines incluant la PRL) spécifiquement dans le muscle cardiaque entraîne chez les souris transgéniques des stress oxydatifs. Ces stress induisent l'expression de nombreux gènes parmi lesquels celui codant la CD. Cette enzyme libérée clive la PRL circulante, dont la concentration sanguine est élevée au stade *post-partum*, en une forme 16K. Cette dernière exerce un effet anti-angiogénique sur le réseau coronarien à l'origine de déficiences cardiaques au moment où le muscle cardiaque doit répondre à un accroissement de la demande. Il faut noter que dans les cas de cardiomyopathies *post-partum* et de pré-éclampsies, la PRL 16K a été détectée dans le sang ainsi que dans les fluides amniotiques et l'urine des patientes [37], alors que sa présence a été rarement mentionnée dans les sérums et les fluides physiologiques d'individus normaux [39].

### Conclusions et perspectives

La PRL est une protéine aux formes multiples et aux rôles divers. S'il est clair que la forme 23 kDa circulante agit par l'intermédiaire de récepteurs propres dans un grand nombre de ses tissus cibles et que la forme 16K agit plus spécifiquement sur l'endothélium capillaire

des tissus, le contrôle de la répartition de ces formes dans ces tissus reste mal connu. La PRL 16K est issue du clivage de la PRL 23 kDa dans des sites extracellulaires favorisant une proximité entre la PRL 16K et les capillaires sanguins. Les tissus concernés pourraient contrôler directement l'état de la vascularisation en régulant la libération des enzymes de clivage dans le milieu interstitiel. Dans le cas des cellules mammaires, la PRL circulante serait de plus l'agent régulateur de cette libération, exemple remarquable d'une intégration du fonctionnement d'un tissu sous contrôle hormonal. Les connaissances des mécanismes précis d'action de ces formes de la PRL, du transport de la PRL circulante vers des fluides physiologiques où elle est retrouvée intacte, des interactions possibles au sein des cellules entre la PRL circulante et la PRL endogène, sont nécessaires pour pouvoir envisager la mise au point d'outils thérapeutiques dans des pathologies où les taux de PRL sont élevés. Enfin, dans un contexte tumoral ou de vascularisation insuffisante, des interactions entre d'autres facteurs intervenant sur l'angiogenèse et les formes clivées de la PRL sont à envisager. À plus long terme, ces connaissances devraient déboucher sur la recherche d'outils thérapeutiques et de nouvelles stratégies dans les pathologies liées à des défauts de vascularisation. ♦

## SUMMARY

### Prolactin and its cleaved 16 kDa fragment

Prolactin, owing to its origins, actions and molecular forms, is an ubiquitous and pleiotropic hormone. Indeed prolactin, initially thought to be essentially synthesized in the hypophysis, is also produced by several tissues in mammals. It is involved in more than 300 different biological activities, such as reproduction, developmental immunity and behaviour. It is also described under several molecular forms resulting from co- or post-translational modifications and enzymatic cleavage. Among these, the 16 kDa form, derived from native prolactin, has received particular attention because of its inhibitory effect on angiogenesis. Recent results have suggested an important role of tissue enzymes in the production of this form in several tissues (retina, myocardium and mammary gland). The cleavage leading to the production of 16 kDa prolactin may occur outside the cells, in the interstitial medium and therefore in the vicinity of blood capillaries. This process implies tissue-specific mechanisms of regulation. A better knowledge of the location of the cleavage and of the regulation of these activities of the cleaving enzymes is now essential for controlling the processes. This knowledge will allow a better understanding of the relationships between some pathologies (cardiomyopathy, pre-eclampsy, retinopathy) and modification of the production of the anti-angiogenic form of prolactin. ♦

## CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Marie-Elisabeth Marmillod, Marc Weber et Louis Ollivier pour leurs contributions à la préparation du manuscrit et des figures.

## RÉFÉRENCES

1. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocrine Rev* 1995; 16 : 354-69.
2. Goffin V, Binard N, Touraine P, et al. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 2002; 64 : 47-67.
3. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80 : 1523-31.
4. Clapp C, Aranda J, Gonzales C, et al. Vasohinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17 : 301-7.
5. Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20 : 752-63.
6. Cruz-Soto ME, Cosio G, Jeziorski MC, et al. Cathepsin D is the primary protease for the generation of adenylohypophyseal vasohinhibins: cleavage occurs within the prolactin secretory granules. *Endocrinology* 2009; 150 : 5446-54.
7. Ben Jonathan N, Mershom JL, Allen DL, et al. Extrahypophyseal prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17 : 639-69.
8. Lkhider M, Delpal S, Le Provost F, et al. Rat Prolactin synthesis by lactating mammary epithelial cells. *FEBS Lett* 1997; 401 : 117-22.
9. Lkhider M, Castino R, Bouguyon E, et al. Cathepsin D released by lactating rat mammary epithelial cells is involved in prolactin cleavage under physiological conditions. *J Cell Sci* 2004; 117 : 5155-64.
10. Erdmann S, Recken A, Merkwitz C, et al. The expression of prolactin and its cathepsin D-mediated cleavage in the bovine corpus luteum vary with the estrous cycle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293 : E1365-77.
11. Ben-Jonathan N, Lapensee CR, Lapensee EW. What we can learn from rodents about prolactin in humans? *Endocrine Rev* 2008; 29 : 1-41.
12. Eyal O, Jomain JB, Kessler C, et al. Autocrine prolactin inhibits human uterine decidualization: a novel role for prolactin. *Biol Reprod* 2007; 76 : 777-83.
13. Härkönen P. Paracrine prolactin may cause prostatic problems. *Endocrinology* 2003; 144 : 2266-8.
14. Macotela Y, Aguillar MB, Guzmán-Morales J, et al. Matrix metalloproteases from chondrocytes generate an antiangiogenic 16 kDa prolactin. *J Cell Sci* 2006; 119 : 1790-800.
15. Montgomery DW. Prolactin production by immune cells. *Lupus* 2001; 10 : 665-75.
16. Selle T, Renger I, Labidi S, et al. Rewriting peripartum cardiomyopathy: current state of knowledge. *Future Cardiol* 2009; 5 : 175-89.
17. Wood RL, Zhang J, Huang ZM, et al. Prolactin and prolactin receptors in the lacrimal gland. *Exp Eye Res* 1999; 69 : 213-26.
18. Rivera JC, Aranda J, Riesgo J, et al. Expression and cellular localisation of prolactin and the prolactin receptor in mammalian retina. *Exp Eye Res* 2008; 86 : 314-21.
19. Ollivier-Bousquet M. Transferrin and prolactin transcytosis in lactating mammary epithelial cell. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3 : 303-13.
20. Truchet S, Ollivier-Bousquet M. Mammary gland secretion: hormonal coordination of endocytosis and exocytosis. *Animal* 2009; 3 : 1733-42.
21. D'Angelo G, Struman I, Martial J, et al. Activation of mitogen activated protein kinases by vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in capillary endothelial cells is inhibited by the antiangiogenic factor 16-kDa N-terminal fragment of prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 : 6374-78.
22. D'Angelo G, Martini JF, Liri T, et al. 16K human prolactin inhibits vascular endothelial growth in factor-induced activation of Ras in capillary endothelial cells. *Mol Endocrinol* 1999; 13 : 692-704.
23. Tabruyn SP, Sorlet CM, Rentier-Delrue F, et al. The antiangiogenic factor 16K human prolactin induces caspase-dependent apoptosis by a mechanism that requires activation of nuclear factor-κB. *Mol Endocrinology* 2003; 17 : 1815-23.
24. Garcia C, Aranda J, Arnold E, et al. Vasohinhibins prevent retinal vasopermeability associated with diabetic retinopathy in rats via protein phosphatase 2A-dependent eNOS inactivation. *J Clin Invest* 2008; 118 : 2291-300.
25. Gonzales C, Corbacho AM, Eiserich JP, et al. 16K-prolactin inhibits activation of endothelial nitric oxide synthase, intracellular calcium mobilization, and endothelium-dependent vasorelaxation. *Endocrinology* 2004; 145 : 5714-22.
26. Lee SH, Kunz J, Lin SH, et al. 16-kDa prolactin inhibits endothelial cell migration by down-regulating the Ras-Tiam1-Rac1-Pak1 signaling pathway. *Cancer Res* 2007; 67 : 11045-53.
27. Wang Y, Chiu CT, Nakamura T, et al. Elevated prolactin redirects secretory vesicle traffic in rabbit lacrimal acinar cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292 : E1122-34.
28. Ge G, Fernández CA, Moses M, et al. Bone morphogenetic protein 1 processes prolactin to a 17-kDa antiangiogenic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 : 10010-5.

29. Piwnicka D, Touraine P, Struman I, et al. Cathepsin D processes human prolactin into multiple 16K-like N-terminal fragments: study of their antiangiogenic properties and physiological relevance. *Mol Endocrinol* 2004; 18 : 2522-42.
30. Piwnicka D, Fernandez I, Binart N, et al. A new mechanism for prolactin processing into 16K PRL by secreted cathepsin D. *Mol Endocrinol* 2006; 20 : 3263-78.
31. Castino R, Delpal S, Bouguyon E, et al. Prolactin promotes the secretion of active cathepsin D at the basal side of rat mammary acini. *Endocrinology* 2008; 149 : 4095-105.
32. Liaudet-Coopman E, Beaujoin M, Derocq D, et al. Cathepsin D: newly discovered functions of a long-standing aspartic protease in cancer and apoptosis. *Cancer Lett* 2006; 18 : 167-79.
33. Swaminathan G, Varghese B, Fuchs SY. Regulation of prolactin receptor levels and activity in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008; 13 : 81-91.
34. Dagvadori Y, Collins S, Jomain JB, et al. Autocrine prolactin promotes prostate cancer cell growth via Janus kinase-2-signal transducer and activator of transcription-5a/b signaling pathway. *Endocrinology* 2007; 148 : 3089-101.
35. Kim J, Luo W, Chen DT, et al. Antitumor activity of the 16-kDa prolactin fragment in prostate cancer. *Cancer Res* 2003; 63 : 386-93.
36. Struman I, Bentzien F, Lee H, et al. Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin/growth hormone family members on angiogenesis; an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 : 1246-51.
37. Clapp C, Thebault S, Arnold E, et al. Vasoinhibins: novel inhibitors of ocular angiogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295 : E772-8.
38. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128 : 589-600.
39. Triebel J, Huefner M, Ramadori G. Investigation of prolactin-related vasoinhibin in sera from patients with diabetic retinopathy. *Eur J Endocrinol* 2009; 161 : 345-53.

## TIRÉS À PART

M. Ollivier-Bousquet

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable - et croissante - dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

**Bon de commande** À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex  
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....  
Adresse : .....  
Code postal : ..... Ville : .....  
Pays : .....  
Fonction : .....

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC  
en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :