

RÉFÉRENCES

1. Li QT, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002 ; 2 : 725-34.
2. Pickart CM. Mechanisms underlying ubiquitination. *Annu Rev Biochem* 2001 ; 70 : 503-33.
3. Zheng N, Schulman BA, Song LZ, et al. Structure of the Cul1-Rbx1-Skp1-F box(Skp2) SCF ubiquitin ligase complex. *Nature* 2002 ; 416 : 703-9.
4. Hueck CJ. Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998 ; 62 : 379-433.
5. Buchrieser C, Glaser P, Rusniok C, et al. The virulence plasmid pWR100 and the repertoire of proteins secreted by the type III secretion apparatus of *Shigella flexneri*. *Mol Microbiol* 2000 ; 38 : 760-71.
6. VanNieu GT, BenZeev A, Sansonetti PJ. Modulation of bacterial entry into epithelial cells by association between vinculin and the *Shigella* IpaA invasin. *EMBO J* 1997 ; 16 : 2717-29.
7. Kim DW, Lenzen G, Page AL, Legrain P, Sansonetti PJ, Parsot C. The *Shigella flexneri* effector OspG interferes with innate immune responses by targeting ubiquitin-conjugating enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 14046-51.
8. Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LAM, et al. Nod1 detects a unique muropeptide from Gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science* 2003 ; 300 : 1584-7.
9. Sansonetti PJ. War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol* 2004 ; 4 : 953-64.
10. Espinosa A, Alfano JR. Disabling surveillance : bacterial type III secretion system effectors that suppress innate immunity. *Cell Microbiol* 2004 ; 6 : 1027-40.

NOUVELLE

L'aspirine, les cyclo-oxygénases et les effets cardiovasculaires délétères de l'angiotensine II Rôle des cyclo-oxygénases dans les effets de l'angiotensine II

Rong Wu, Marc-André Laplante, Jacques de Champlain

Département de physiologie,
Université de Montréal,
CP 6128-Succursale Centre-Ville,
Montréal (Québec), H3C 3J7 Canada.
jacques.de.champlain@umontreal.ca

► Un nombre croissant de données cliniques et expérimentales confirme le rôle important joué par le stress oxydant dans la pathogénie et la progression des maladies cardiovasculaires, particulièrement l'athérosclérose et l'hypertension [1]. Par exemple, une corrélation directe a été établie entre le développement de l'hypertension et la proportion d'anions superoxydes (O_2^-) dans les vaisseaux des rats spontanément hypertendus (SHR) [2].

Des études récentes ont établi que l'aspirine (AAS) est un agent antioxydant puissant qui réduit l'activité de la NAD(P)H oxydase et la production de l' O_2^- dans le cœur et les vaisseaux. Le rétablissement de l' O_2^- à des valeurs normales par le traitement de rats SHR à l'AAS a été accompagné d'une atténuation de la hausse de la tension artérielle (TA) et d'une amélioration des fonctions endothéliales de la vasodilatation chez ces animaux [3]. Le traitement à l'AAS a aussi prévenu le stress oxydant, l'hypertension artérielle et l'hypertrophie cardiaque provoquées, chez le rat, par l'ad-

ministration chronique d'angiotensine II (Ang II) [4], un agent causal majeur de la pathogénie de plusieurs maladies cardiovasculaires : athérosclérose, hypertension, insuffisance cardiaque et remodelage ou hypertrophie cardiaque [5]. Plusieurs études suggèrent donc que l'activation de la NAD(P)H oxydase et l'augmentation de la production de l' O_2^- , qui y est associée, constituent l'un des mécanismes majeurs qui sous-tendent les effets délétères de l'activation des récepteurs AT1 sur le système cardiovasculaire. De plus, il a été proposé que l'Ang II contribue à augmenter, entre autres, la surexpression de la COX-2 dans les tissus cardiovasculaires. Nous avons donc cherché à évaluer les rôles respectifs des cyclo-oxygénases de type 1 et 2 (COX-1 et 2) pour contrer les effets inflammatoires et pro-oxydants de l'Ang II [6].

Les deux isoformes des COX convertissent l'acide arachidonique en différents types de prostaglandines et de thromboxanes. La COX-1 est exprimée de façon ubiquitaire dans la plupart des tissus de mam-

mifère, principalement dans l'estomac, les plaquettes et les vaisseaux sanguins. L'activité de la COX-1 est constitutive des prostanoïdes dont elle assure la production de façon relativement stable. À l'opposé, la COX-2 est indétectable dans la plupart des tissus, mais peut être induite par plusieurs cytokines dans les macrophages, le cerveau, les chondrocytes, les fibroblastes et les cellules synoviales.

Les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens inhibent l'activité des COX et sont divisés en trois classes, l'AAS (inhibiteur irréversible des COX-1 et COX-2) les inhibiteurs sélectifs de COX-2 (par exemple, rofécoxib) et les inhibiteurs non sélectifs de COX (par exemple, ibuprofène) [7]. Il n'existe aucune donnée montrant une relation causale entre l'activité des COX et le degré de stress oxydant, mais des études suggèrent que la COX-2 intervient dans l'amorce de la production de radicaux libres [8].

Une perfusion chronique d'Ang II (200 ng/kg/min) par des pompes osmotiques implantées sous la peau des rats augmente l'activité de la NAD(P)H oxydase et la production de l' O_2^- dans les tissus cardiovasculaires [6]. Parallèlement à cette augmentation progressive de l' O_2^- , la TA s'élève graduellement et simultanément, l'administration chronique de l'Ang II augmente l'expression cardiaque de la COX-2 sans affecter l'expression de la COX-1 [6]. Nous avons observé que le traitement simultané avec l'AAS a normalisé l'expression de COX-2, la production de l' O_2^- et la TA chez ces animaux. Des effets similaires à ceux de l'AAS ont été observés après un traitement avec le rofécoxib. En effet, l'AAS exerce son action anti-Ang II par inhibition de l'expression des COX-2 et

du stress oxydant qui est associé à l'activation de cette enzyme. En revanche, des inhibiteurs non sélectifs des COX (ibuprofène, indométacine) n'ont pas eu d'effets antioxydants ou préventifs de l'élévation de la TA [6]. De plus, les inhibiteurs non sélectifs n'ont pu bloquer l'expression des COX2 induite par l'Ang II. Ces résultats suggèrent donc que les COX-2 exerceraient un rôle prédominant dans l'induction du stress oxydant et dans l'effet hypertenseur de l'Ang II. Nos observations sont en accord avec celles d'une autre étude qui a révélé une augmentation de l'expression de la COX-2 par l'Ang II dans les cellules de muscles lisses vasculaires [9].

L'AAS et le rofécoxib ont protégé les tissus contre les effets de l'Ang II par leurs effets inhibiteurs sur la voie COX-2,

ainsi que par leurs effets antioxydants plutôt que par leurs effets anti-inflammatoires, puisque les anti-inflammatoires non sélectifs n'ont pas prévenu l'augmentation de l' O_2^- ou l'élévation de la TA chez ces animaux. Nos résultats démontrent donc une relation étroite entre l'activation de la voie COX-2 et la production locale de l' O_2^-

dans les tissus cardiovasculaires lors du traitement chronique à l'Ang II. L'inhibition des COX-2 semble donc constituer une option thérapeutique potentiellement bénéfique pour le traitement de maladies liées à une augmentation du stress oxydant par une hyperactivité du système rénine-angiotensine (Figure 1). Bien qu'agissant de préférence sur la voie COX-1, l'aspirine affecte aussi la voie COX-2.

La signification clinique de nos observations ne peut être que spéculative. L'AAS semble posséder des propriétés antioxydantes importantes qui pourraient jouer un rôle dans la protection du système cardiovasculaire chez l'homme. Par ailleurs, les effets antihypertenseurs et antidiabétiques de l'AAS pourraient également jouer un rôle important en prévenant le développement du diabète de type 2 et en atténuant la progression de l'hypertension artérielle. L'étude récente du groupe de Hermida *et al.* [10] est particulièrement prometteuse à cet égard. En effet, ces chercheurs ont démontré qu'un traitement de trois mois avec de l'AAS à raison de 100 mg pris au coucher provoquait une chute de la TA de 6,8/4,8 mmHg chez des patients hypertendus de grade I non traités. En revanche, l'AAS administrée le matin a eu pour effet d'augmenter significativement la TA de 2,6/1,6 mmHg, suggérant l'existence d'une fenêtre chronobiologique précise pour l'effet antihypertenseur de l'AAS. Ces nouvelles observations soulèvent donc de nouvelles interrogations dont les réponses contribueront à long terme à mieux connaître les mécanismes de régulation de la TA. ♦

Role of cyclo-oxygenases in the effects of angiotensin II

RÉFÉRENCES

1. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2000; 18 : 655-73.
2. Wu R, Millette E, Wu L, de Champlain J. Enhanced superoxide anion formation in vascular tissues from spontaneously hypertensive and desoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *J Hypertens* 2001; 19 : 741-8.
3. Wu R, Lamontagne D, de Champlain J. Antioxidative properties of acetylsalicylic Acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2002; 105 : 387-92.
4. Wu R, Laplante MA, de Champlain J. Prevention of angiotensin II-induced hypertension, cardiovascular hypertrophy and oxidative stress by acetylsalicylic acid in rats. *J Hypertension* 2004; 22 : 793-801.
5. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105 : 393-6.
6. Wu R, Laplante MA, de Champlain J. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors attenuate angiotensin II-induced oxidative stress, hypertension, and cardiac hypertrophy in rats. *Hypertension* 2005; 45 : 1139-44.

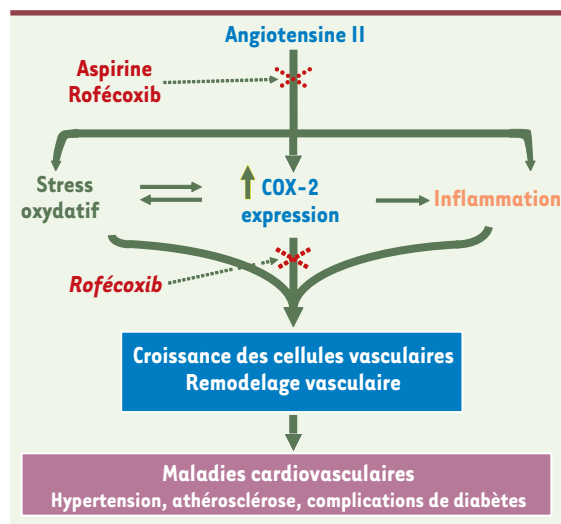


Figure 1. Schéma des effets inhibiteurs par l'aspirine et le rofécoxib sur des actions vasculaires de l'Ang II. L'angiotensine II induit un stress oxydant dans les tissus cardiovasculaires par l'augmentation de l'activité de la NAD(P)H oxydase et par la production de radicaux libres. L'expression et l'activité de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) dans les tissus cardiovasculaires sont aussi stimulées par l'Ang II. Le stress oxydatif et l'activation de COX-2, ainsi que l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) et l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux par l'Ang II favorisent l'inflammation locale. Tous ces facteurs contribuent plus ou moins à la pathogénie et à la progression des maladies cardiovasculaires. L'AAS et le rofécoxib protègent les tissus cardiovasculaires contre l'Ang II par l'inhibition de la production de l' O_2^- ainsi que par la diminution de l'expression et de l'activité de COX-2.

7. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 7563-8.
8. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in

coronary artery disease. *Circulation* 2003 ; 107 : 405-9.

9. Young W, Mahboubi K, Haider A, et al. Cyclo-oxygenase-2 is required for tumor necrosis factor- α - and angiotensin II-mediated proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000 ; 86 : 906-14.

10. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 975-83.

NOUVELLE

EAT-2 : un nouveau régulateur de la fonction des cellules NK

Romain Roncagalli, André Veillette

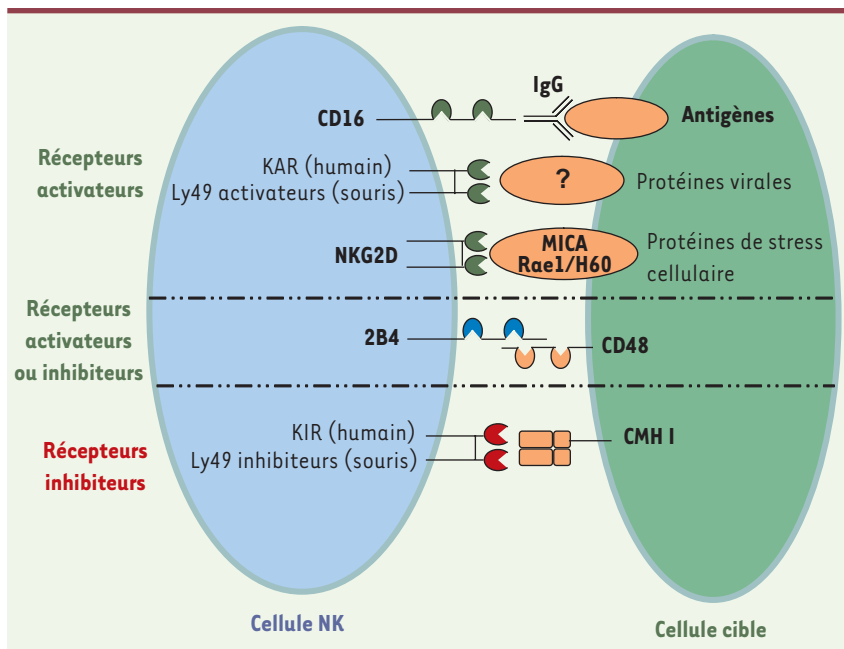


Figure 1. Modèle de reconnaissance entre une cellule NK et une cellule cible. Les cellules NK interagissent avec les cellules cibles grâce à différents types de récepteurs. CD16 reconnaît la portion Fc des immunoglobulines G (IgG) liées à des antigènes de surface. CD16 est responsable de l'ADCC (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*). La plupart des *killer activating receptors* (KAR ; chez l'humain) et les Ly49 activateurs (chez la souris) reconnaissent des ligands inconnus. NKG2D, le plus étudié des récepteurs activateurs, possède comme ligands les protéines de stress comme MICA (*MHC class I polypeptide-related sequence A*) chez l'humain et les protéines de la famille des Rae-1 chez la souris. L'expression de ces ligands est grandement augmentée dans les cellules cancéreuses ou infectées par des virus. Les *killer inhibitory receptors* (KIR ; chez l'humain) et les Ly49 inhibiteurs (chez la souris) reconnaissent les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de classe I sur les cellules cibles. L'expression des CMH de classe I est diminuée à la surface des cellules transformées ou infectées par des virus. Certains récepteurs comme 2B4, qui reconnaît comme ligand CD48, peuvent être soit activateurs, soit inhibiteurs.

R. Roncagalli : Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM), 110, avenue des Pins ouest, Montréal (Québec), H2W 1R7. Programme de biologie moléculaire, Université de Montréal, Montréal (Québec), H3C 3J7. Département de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec) H3C 3J7, Canada.

A. Veillette : Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM), 110, avenue des Pins ouest, Montréal (Québec), H2W 1R7. Programme de biologie moléculaire, Université de Montréal, Montréal (Québec), H3C 3J7. Département de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec), H3C 3J7. Département de médecine, Université McGill, Montréal (Québec), H3G 1Y6 Canada. andre.veillette@ircm.qc.ca

> Chez les mammifères, les cellules *natural killer* (NK) jouent un rôle important dans la réponse immunitaire, dite « innée » [1]. Elles ont la capacité de détruire directement par cytotoxicité les cellules altérées par des virus ou par des oncogènes. Elles ont aussi la propriété de produire des facteurs solubles, comme l'interféron γ , qui provoquent le recrutement d'autres cellules immunes telles que les macrophages