

■■■■ **Traitement de l'asthme par des oligonucléotides antisens spécifiques du récepteur A₁ de l'adénosine.**

La nécessité de nouvelles thérapeutiques de l'asthme est d'autant plus réelle que cette maladie n'a cessé de s'amplifier pendant la dernière décennie. L'asthme est provoqué par l'hypersensibilité des cellules musculaires lisses bronchiques à des médiateurs sécrétés par les mastocytes sous l'influence d'allergènes. Ces médiateurs provoquent la contraction des bronches, accroissent la sécrétion de mucus et attirent les cellules inflammatoires, ce qui a pour effet d'aggraver le phénomène initial. Le traitement de l'asthme consiste donc à contrôler l'hypersensibilité et l'inflammation des voies aériennes. A cet effet, les récepteurs de l'adénosine ont été pris pour cible thérapeutique car l'adénosine, une purine endogène, est incriminée dans le développement de l'hypersensibilité bronchique et de l'inflammation. Cela a été réalisé à l'aide d'oligonucléotides antisens visant à réduire le nombre de récepteurs A₁ de l'adénosine [1]. Les oligonucléotides antisens, en s'appariant spécifiquement à l'ARNm du gène du récepteur, empêchent la traduction et activent la dégradation des messagers par les ribonucléases. Parce qu'il présente une large surface d'absorption, le poumon est le tissu idéal pour tester le potentiel thérapeutique des oligonucléotides antisens qui peuvent être administré *in vivo* par aérosol. Quatre doses d'aérosol suffisent pour réduire de 75 % le nombre de récepteurs A₁ dans les poumons des lapins allergiques choisis comme modèle animal de l'asthme humain. La constriction des voies aériennes, en réponse à la poussière d'acariens ou à l'adénosine elle-même, est atténuée par ce traitement. Chez l'homme le déclenchement de l'asthme est corrélé à une élévation de la concentration en adénosine dans le mucus et à l'apparition du récepteur A₁. Cependant, il existe trois autres récepteurs de l'adéno-

sine et la situation est assez confuse quant à leur rôle respectif. Néanmoins, ces résultats prouvent qu'une partie des effets de l'adénosine dans le poumon asthmatique est relayée par le récepteur A₁. Ils indiquent également que la thérapie à base d'oligonucléotides antisens pourrait être étendue à d'autres affections pulmonaires.

[1. Nyce JW, Metzger WJ. *Nature* 1997; 385: 721-5.]

■■■■ **Ne pas calcifier ses artères est un combat...**

Le processus de calcification des tissus doit être étroitement contrôlé afin de parvenir à une minéralisation harmonieuse des os, et d'éviter une calcification anormale des tissus mous. On connaît toute une famille de protéines capables de fixer le calcium grâce à une modification post-traductionnelle particulière de résidus d'acide glutamique, changés, par carboxylation, en acide γ -carboxyl-glutamique (GLA). Au niveau des facteurs de coagulation, cette γ -carboxylation des résidus glutamiques dépend de la vitamine K. Dans l'os, l'ostéocalcine est une protéine GLA qui joue le rôle d'un inhibiteur de l'ossification. Dans les matrices extracellulaires non osseuses, on trouve également de telles protéines GLA. La protéine Mgp (*matrix GLA protein*) est normalement synthétisée dans le tissu cartilagineux, notamment dans les chondrocytes en prolifération des plaques de croissance cartilagineuses et au niveau de la trachée, ainsi que dans la média musculaire lisse des artères et dans les valves aortiques. L'équipe de Gérard Karsenty (Houston, TX, USA) vient de réaliser l'invalidation des deux allèles du gène *Mgp* chez la souris [1]. Les souris homozygotes, totalement déficientes en Mgp, sont normales à la naissance, puis ont un défaut de croissance et, enfin, meurent dans les deux premiers mois de la vie d'hémorragies

secondaires à des ruptures de l'aorte, thoracique ou abdominale. Ces accidents vasculaires sont dus à la calcification massive de ces artères, ainsi que des artères coronaires et des valves aortiques. Le défaut de croissance est associé à la calcification anarchique et anormale qui désorganise les colonnes de chondrocytes en croissance au niveau des cartilages de conjugaison. Ces résultats indiquent que la calcification des tissus mous est un phénomène normal de grande ampleur qui doit être activement inhibé pour éviter le type d'altération observé chez les souris *Mgp*^{-/-}. Au niveau d'autres tissus que les cartilages et le tissu musculaire lisse, il se pourrait que l'inhibition de cette minéralisation pathologique fût assurée par d'autres protéines GLA encore mal connues.

[1. Luo G, *et al.* *Nature* 1997; 386: 78-81.]

■■■■ **Susceptibilité aux tumeurs intestinales chez des souris hétérozygotes pour une mutation du gène *Cdx2*.**

Chez la drosophile, le gène *caudal*, à effet maternel, joue un rôle essentiel dans l'établissement de l'axe antéro-postérieur de l'insecte. Il existe, chez les mammifères, trois homologues de *caudal*: *Cdx1*, *Cdx2* et *Cdx4*. Chez l'adulte, *Cdx2* n'est synthétisé qu'au niveau de l'intestin, selon un gradient quantitatif rostro-caudal. *Cdx2* est un facteur de transcription indispensable à l'expression de nombreux gènes entérocytaires. Une équipe australienne vient de réaliser l'invalidation des deux allèles de *Cdx2* chez la souris. Les embryons homozygotes meurent *in utero* très précocement. Les souris hétérozygotes naissent, mais avec de nombreuses malformations à type de modifications homéotiques, transformant des structures postérieures en structures plus antérieures au niveau des vertèbres et des côtes. A partir de trois mois, les

souris hétérozygotes développent également de multiples polypes intestinaux, particulièrement nombreux au niveau du côlon proximal. Histologiquement, il s'agit d'adénomes typiques avec des zones de métaplasie en épithélium kératinisant, mais sans transformation maligne évidente. De manière remarquable, l'allèle *Cdx2* non muté n'est pas exprimé au niveau des polypes, sans que l'on puisse mettre en évidence, au niveau chromosomique, de perte d'hétérozygotie [1]. Ces résultats indiquent que l'haplo-insuffisance en *Cdx2* s'accompagne d'anomalies du développement squelettique et intestinal, avec apparition de poly-adénomes du côlon. La recherche d'une implication du gène *CDX2* dans certaines tumeurs intestinales humaines semble donc tout à fait justifiée.

[1. Chawengsaksophak K, *et al.* *Nature* 1997; 386: 84-7.]

■■■■ **Un nouveau modèle animal de polyarthrite rhumatoïde.** La polyarthrite rhumatoïde est une maladie douloureuse et invalidante très répandue. Malgré cela, son étiologie et sa pathogénie restent mystérieuses [1]. Est-ce une maladie auto-immune ou purement inflammatoire? Est-elle déclenchée par un auto-antigène ou par un agent infectieux? Quels sont les effecteurs de cette maladie? La polyarthrite rhumatoïde est-elle une maladie systémique ou une maladie spécifique des articulations? Quelques éléments de réponse ont été récemment apportés à cette dernière question grâce à la création d'un nouveau modèle murin de polyarthrite rhumatoïde [2]. Lorsqu'une souris transgénique pour les gènes d'un récepteur d'antigène exprimé par les lymphocytes T (TCR) est croisée avec une souris NOD (*non obese diabetic*) toute la descendance présente des anomalies des articulations qui sont proches de celles observées chez l'homme. Une

condition pour cela: le TCR transgénique doit être spécifique de la ribonucléase pancréatique bovine. Les lymphocytes T CD4, les lymphocytes B et probablement les cellules myéloïdes sont impliqués dans le développement de la maladie. Le facteur déclenchant de la maladie est la reconnaissance inattendue des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de la souris NOD par le TCR codé par le transgène. Les souris arthritiques présentent donc une auto-immunité systémique. Cela montre qu'une maladie spécifique des articulations n'est pas forcément induite par un antigène localisé dans les articulations mais peut être la conséquence d'un phénomène plus général de rupture de tolérance qui entraîne une auto-immunité systémique.

[1. Émilie D, Russo-Marie F. *Med Sci* 1995; 11: 1577-80.]

[2. Kouskoff V, *et al.* *Cell* 1997; 87: 811-22.]

PUB