

■■■ **Récepteurs des lysophospholipides et angiogénèse.** Le gène *EDG-1* (*endothelial differentiation gene*), initialement identifié comme un gène induit au cours de la différenciation des cellules endothéliales humaines, est en fait exprimé dans divers types de cellules. La surprise fut grande lorsqu'on a démontré que les protéines de la famille EDG étaient des récepteurs membranaires pour des lysophospholipides [1] comme la sphingosine-1-phosphate (SPP) ou le LPA (acide lysophosphatidique). Les récepteurs EDG font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques et activent différentes voies de signalisation dont celles des petites protéines G: Ras qui permet la survie cellulaire, Rac, connue pour régler les faisceaux d'actine corticale, et Rho impliquée dans la régulation des fibres de stress. C'est pourquoi un rôle de ces récepteurs dans la morphogénèse des cellules a été recherché. Les récepteurs EDG-1 et EDG-3 favorisent en effet l'intégrité des vaisseaux en maintenant les jonctions adhérentes des cellules endothéliales [2]. De plus, *in vitro*, SPP stimule l'angiogénèse et potentialise l'effet du facteur de croissance FGF-2 (*fibroblast growth factor*) [3]. Cet effet de la SPP sur le FGF-2, mais également sur le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), a aussi été démontré *in vivo* [2]. Mais qu'on y prenne garde: les actions des lysophospholipides ne sont pas restreintes à l'endothélium vasculaire. Ils induisent par exemple la

rétraction des neurites [4], et le récepteur EDG-6 de la SPP vient d'être identifié dans les tissus pulmonaires et lympho-hématopoïétiques [5].

- [1. Lee M], *et al. Science* 1998; 279: 1552-5.]
- [2. Lee M], *et al. Cell* 1999; 99: 301-12.]
- [3. Wang F, *et al. J Biol Chem* 1999; 274: 35343-50.]
- [4. Van Brocklyn JR, *et al. J Biol Chem* 1999; 274: 4626-32.]
- [5. Van Brocklyn JR, *et al. Blood* 2000; 95: 2624-9.]

■■■ **Un peptide endogène inducteur d'angiogénèse.** Parmi les nombreux peptides antimicrobiens qui existent à l'état naturel, l'un d'eux, isolé à partir de l'intestin de mammifères [1], est actif sur la matrice d'héparanes sulfate par le biais d'induction des syndécans [2]; il est aussi présent au niveau des lésions tissulaires et de la membrane du myocarde endommagé. Il est sécrété par les macrophages sous forme de prépeptide puis subit une protéolyse libérant la forme active de 39 acides aminés (PR39), qui a la particularité d'être très riche en proline et en arginine [3]. Les actions *in vivo* de ce peptide sont pour le moins originales [4]: l'injection de PR39 dans la paroi abdominale de souris augmente localement le nombre de vaisseaux d'un facteur trois. De plus, dans un modèle de

souris transgéniques pour PR39 dans lesquelles le transgène est exprimé spécifiquement dans le myocarde, on observe une augmentation du nombre de structures endothéliales dans le myocarde [4]. Cet effet est corrélé à l'induction de protéines indispensables à la croissance des cellules endothéliales, le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et ses récepteurs Flk-1 et Flt-1. Il serait dû à la stabilisation par PR39 du facteur de transcription HIF-1 (*hypoxia inducible factor*), un puissant inducteur du VEGF (*m/s* 1999, n° 8-9, p. 1051). Le rôle de PR39 semble toutefois plus large puisque le récepteur du FGF de type 1 et l'enzyme NO synthase sont aussi fortement induits. Le flux sanguin coronaire des souris transgéniques est augmenté sans modification de la taille des vaisseaux. PR39 induit donc la formation de nouveaux vaisseaux fonctionnels, et pourrait s'avérer efficace dans le traitement de l'infarctus du myocarde: un traitement transitoire par ce peptide augmente en effet la revascularisation de la zone ischémique sept jours après la ligature expérimentale de l'artère coronaire.

- [1. Agerberth B, *et al. Eur J Biochem* 1991; 202: 849-54.]
- [2. Gallo RL, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11035-9.]
- [3. Gudmundsson GH, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7085-9.]
- [4. Jian L, *et al. Nat Med* 2000; 6: 49-55.]

**Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose
APPEL D'OFFRES 2000**

- L'AFLM souhaite contribuer au développement d'une recherche scientifique fondamentale, appliquée et clinique active en vue de déceler, améliorer et développer des thérapeutiques efficaces pour la mucoviscidose. Les projets de recherche devront concerner les thèmes suivants: infections bactériennes, inflammation, thérapie génique, fonctions, physiopathologie et pharmacologie de CFTR et protéines apparentées, transplantations, modèles animaux et investigations chez l'animal, pathologies de l'adulte.
- Les projets individuels ou en réseaux seront sélectionnés s'ils sont innovants, compétitifs dans un contexte international, spécifiques de la mucoviscidose.
- Les projets ou programmes de recherche thérapeutique et clinique seront encouragés.
- Les demandes de bourses doctorales ou postdoctorales doivent être intégrées à ces projets. La réponse est prévue fin octobre 2000.

Téléchargement des dossiers : <http://www.aflm.org>

Renseignements : Tél. : 01 40 78 91 61, Fax : 01 45 80 86 44, E-mail : scientifique@aflm.org