

RÉFÉRENCES

26. Navab R, Chevet E, Authier F, Di Guglielmo GM, Bergeron JJ, Brodt P. Inhibition of endosomal insulin-like growth factor-I processing by cysteine proteinase inhibitors blocks receptor-mediated functions. *J Biol Chem* 2001; 276: 13644-9.

27. Delafontaine P, Meng XP, Ku L, Du J. Regulation of vascular smooth muscle cell insulin-like growth factor I receptors by phosphorothioate oligonucleotides. Effects on cell growth and evidence that sense targeting at the ATG site increases receptor expression. *J Biol Chem* 1995; 270: 14383-8.

28. Ly A, Duc HT, Kalamirides M, et al. Human glioma cells transformed by IGF-I triple helix technology show immune and apoptotic characteristics determining cell selection for gene therapy of glioblastoma. *Mol Pathol* 2001; 54: 230-9.

TIRÉS À PART

J.C. François.

Jean-Christophe François

Laboratoire de biophysique, Inserm U. 201, Cnrs UMR8646, Muséum national d'histoire naturelle, 43, rue Cuvier, 75231 Paris Cedex 05, France.

E-mail: francois@mnhn.fr

Jerzy Trojan

Laboratoire de neurologie, Inserm EPI9935/ Université Paris VII, Hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Serurier, 75019 Paris, France.

BRÈVES

■■■ **La marque du NO: il n'y a que nitrite qui vaille.** Le monoxyde d'azote (NO) est un vasodilatateur très puissant synthétisé par l'endothélium vasculaire à partir d'arginine, réaction catalysée par la NO-synthase endothéliale (eNOS). La détection du NO pose aux expérimentateurs un problème majeur en raison de la brièveté de sa demi-vie, de l'ordre de quelques secondes. En recherche clinique, analyser des variations de synthèse de NO, c'est-à-dire des variations de l'activité de la eNOS, revient donc à mesurer les concentrations de métabolites stables, nitrite (NO_2^-) et surtout nitrate (NO_3^-), terme de la chaîne d'oxydation du NO. Parce que la concentration plasmatique de nitrate est 100 fois supérieure à celle de nitrite, c'est habituellement elle (ou la somme nitrate + nitrite) qui est mesurée... probablement à tort. Le groupe de Malte Kelm [1] apporte des arguments qui plaident en faveur d'une détection locale de nitrite lorsqu'une modification du débit sanguin d'origine endothéliale est recherchée. En utilisant un protocole de modification du tonus vasculaire de l'avant-bras, protocole classique en pharmacologie clinique cardio-vasculaire, les auteurs montrent que l'augmentation du débit sanguin local, induite par la perfusion d'acétylcholine qui stimule la eNOS, entraîne une augmentation parallèle de nitrite dans l'effluent veineux alors que la concentration de nitrate ne change pas. L'inhibition de la eNOS par le L-NMMA provoque, au contraire, une chute du débit sanguin et une diminution contemporaine de la concentration de nitrite. Là encore, la concentration

de nitrate est inchangée. Les concentrations systématiques de nitrate et de nitrite sont restées stables au cours de l'ensemble de ces conditions expérimentales. Enfin, contrairement à ce que des travaux antérieurs avaient laissé entrevoir, aucun effet vasodilatateur propre du nitrite n'est mis en évidence. Cette étude fournit un outil précis pour la recherche et l'exploration de situations pathologiques caractérisées par une dysfonction endothéliale.

[1. Lauer T, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12814-9.]

■■■ **Les bienfaits de l'inactivité de CCR5.** CCR5 est un récepteur pour les chimiokines RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β . Or environ 1% de la population caucasienne est homozygote pour une forme du gène CCR5 délétée de 32 paires de bases (CCR5 Δ 32). CCR5 Δ 32 code pour un récepteur inactif, et les porteurs de cette forme mutée sont protégés de l'infection par le virus HIV, dont CCR5 est un des co-récepteurs. Les hétérozygotes se comportent comme les porteurs du gène non délété. Or il s'avère que CCR5 Δ 32 a d'autres conséquences médicales bénéfiques: une étude du *Lancet* [1] révèle que parmi les patients ayant subi une transplantation rénale, ceux qui sont homozygotes pour la forme CCR5 Δ 2 ont une survie statistiquement plus longue que les patients dont CCR5 est soit muté sur un seul allèle, soit non muté. L'étude a porté sur 1227 patients allemands transplantés, dont 21 (1,7 %) étaient homozy-

gotes pour le gène CCR5 Δ 32, et 20 % hétérozygotes. Le suivi à long-terme de 576 de ces patients, dont les 21 patients CCR5 Δ 32, montre que la perte fonctionnelle du rein greffé n'est survenue que chez un seul des patients CCR5 Δ 32 (même si des signes histologiques de rejet ont été identifiés chez 9), contre 78 dans le groupe contrôle, une différence statistiquement significative. Cette différence peut s'expliquer: lors d'un épisode de rejet, le rein greffé sécrète localement les chimiokines RANTES et MIP-1 α , ligands de CCR5, qui attirent lymphocytes et macrophages du receveur, entretenant une réaction inflammatoire et immunitaire délétère. L'inactivité de CCR5 chez les patients CCR5 Δ 32 les protégerait de cette réaction inflammatoire. De fait, la neutralisation de CCR5 ou de CCR1 (qui lie aussi RANTES et MIP-1 α) diminue les rejets d'organe (cœur) dans des modèles animaux expérimentaux. On peut donc faire de l'existence de CCR5 Δ 32 un critère pronostique après transplantation rénale, mais il pourrait aussi être utilisé pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement immunosuppresseur plus léger, ou ceux pour lesquels la sélection de compatibilité HLA du greffon serait moins draconienne. Il n'est pas exclu que cette délétion protège également des conséquences d'autres maladies auto-immunes ou allergiques, comme l'asthme, où les chimiokines ont un rôle prédominant.

[1. Fischeder M, et al. *Lancet* 2001; 357: 1758-61.]