

Mécanismes d'action des leucotriènes

Les leucotriènes sont des dérivés de l'acide arachidonique jouant un rôle de médiateurs dans la réaction inflammatoire, et probablement dans de nombreux autres phénomènes cellulaires. Ils se fixent à des récepteurs spécifiques de haute affinité couplés, pour la plupart, à l'activation du cycle des phospho-inositides. L'un des leucotriènes, LTC₄, ne semble cependant pas agir selon ce schéma ; ses récepteurs, présents sur les membranes plasmiques et sur celles d'organites intracellulaires, n'apparaissent pas couplés de la même manière et le mécanisme d'action de ce médiateur reste très mystérieux. Certains effets des leucotriènes sont liés à l'activation de la phospholipase A₂ et à la libération extracellulaire de prostanoïdes tel le thromboxane A₂.

Agnès Muller
Claude Bonne

Les leucotriènes, dérivés de l'acide arachidonique, sont d'importants médiateurs de l'inflammation et des modulateurs ubiquitaires des fonctions cellulaires. Ils se lient à des protéines membranaires spécifiques et induisent la plupart de leurs effets par activation du cycle des phospho-inositides ainsi que par la stimulation de la synthèse des prostanoïdes. La connaissance de leurs mécanismes d'action, et particulièrement de leurs récepteurs, a permis de concevoir des antagonistes spécifiques qui pourraient avoir un intérêt thérapeutique notamment dans l'asthme.

Les leucotriènes (LT) sont un groupe de métabolites de l'acide arachidonique formés par la voie de la 5-lipoxygénase (figure 1). On distingue deux types de leucotriènes, selon qu'ils comportent une chaîne peptidique (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ou non (LTB₄). Tous dérivent d'un précurseur commun, époxyde instable, le LTA₄. Ces dérivés, dont la structure n'a été élucidée qu'en 1979 par le groupe de Samuelsson, sont les constituants de la *slow reacting substance of anaphylaxis* (SRS-A), agent contracturant des muscles lisses connu depuis un demi-siècle. Si les leucotriènes parti-

cipent en effet en tant que médiateurs de l'inflammation à un grand nombre de phénomènes pathologiques dont l'asthme, ils semblent impliqués également dans la régulation physiologique de multiples fonctions cellulaires [1].

Cependant, leurs mécanismes d'action ont été essentiellement étudiés dans les cellules qui participent aux réactions inflammatoires et anaphylactiques. Ainsi, le mécanisme d'action du LTB₄, médiateur qui intervient dans l'inflammation en tant qu'activateur leucocytaire, a surtout été décrit dans les polynucléaires neutrophiles, alors que celui des peptidoleucotriènes, a été principalement étudié sur les muscles lisses des voies aériennes.

Sites de liaison des leucotriènes

Bien que certains effets biologiques induits par les leucotriènes à des concentrations inférieures à 10⁻¹² M, n'aient pas pu encore être reliés, pour des raisons techniques, à la présence de sites de liaison (action neurosécrétoire du LTC₄ [2], effet prolifératif du LTB₄ sur les lymphocytes T [3]), de tels sites de liaison spécifiques ont été caractérisés pour les différents leuco-

ADRESSE

A. Muller : Docteur ès sciences, ingénieur de recherche. C. Bonne : Professeur. Groupement scientifique CNRS leucotriènes, laboratoire de physiologie cellulaire, université Montpellier I, 15, avenue Charles-Flahault, 34060 Montpellier Cedex, France.

Tableau I						
SITES DE LIAISON DES LEUCOTRIÈNES						
Tissu et cellules	Espèce	Ligand	Kd (nM)	Bmax (pmol/mg prot) (* sites/cellule)	Spécificité	Référence
Bronches	H	LTC ₄	70	184	C ₄ > D ₄ > E ₄	Civelli <i>et al. J Pharmacol Exp Ther</i> 1987 ; 242 : 1019.
Poumon	R C	LTC ₄	41	31	C ₄ > D ₄	Pong <i>et al. J Biol Chem</i> 1983 ; 258 : 9616. Mong <i>et al. J Pharmacol Exp Ther</i> 1985 ; 234 : 316.
		LTC ₄	15	68	C ₁ > C ₄ > D ₄ = E ₄	
		LTD ₄	52 0,2	30 0,3	C ₄ > D ₄ > E ₄ > GSH D ₄ > E ₄	
	H	LTD ₄	1,8 0,28	2,1 0,06	D ₄ > E ₄ D ₄ = C ₄ > E ₄	Mong <i>et al. Eur J Pharmacol</i> 1984 ; 102 : 1. Cheng <i>et al. Biochem Biophys Res Commun</i> 1984 ; 118 : 20.
		LTB ₄	0,76	—	8 _α > 20 OH B ₄ > 20 COOH B ₄	Saad <i>et al. Biochem Biophys Res Commun</i> 1987 ; 143 : 364.
		LTC ₄	26 36	84 32	2 Nor C ₁ > C ₄ >> D ₄ C ₄ > D ₄ > E ₄	Lewis <i>et al. Prostaglandins</i> 1984 ; 27 : 961. Rovati <i>et al. Biochem Pharmacol</i> 1985 ; 34 : 2831.
LTD ₄	0,1	0,06	D ₄ > E ₄	Lewis <i>et al. Biochem Pharmacol</i> 1985 ; 34 : 4311.		
Iléon	C	LTC ₄	1,3 à 13	0,1 à 1,6	C ₄ > D ₄ > GSH > E ₄	Krilis <i>et al. Proc Natl Acad Sci USA</i> 1984 ; 81 : 4529.
Utérus	C	LTC ₄	5	—	C ₄ > D ₄	Levinson <i>Pharmacologist</i> 1983 ; 25 : 201.
Cellules musculaires lisses (culture)	DDT, MF ₂	LTC ₄	5	* 7 000	C ₄ > D ₄ > E ₄	Krilis <i>et al. J Clin Invest</i> 1983 ; 72 : 1516. Clark <i>et al. Life Sci</i> 1984 ; 35 : 441. Clark <i>et al. Eur J Pharmacol</i> 1985 ; 116 : 207. Tamura <i>et al. Life Sci</i> 1987 ; 41 : 207. Tamura <i>et al. Life Sci</i> 1987 ; 41 : 207.
		LTC ₄	21	55	C ₄ >>> E ₄ > D ₄	
	BC ₃ H ₁	LTC ₄	33	25	C ₄ >>> E ₄ > D ₄	
		LTD ₄	14,3 9,3	4 0,37	C ₄ >>> D ₄ > E ₄ D ₄ = E ₄ >>> C ₄	
Cœur	C	LTC ₄	27,5	20	C ₄ > D ₄ = E ₄	Hogaboom <i>et al. Mol Pharmacol</i> 1985 ; 27 : 236. Hogaboom <i>et al. J Pharmacol Exp Ther</i> 1985 ; 233 : 686.
		LTD ₄	3,4	0,85	D ₄ > E ₄ > C ₄	
Rein Cellules épithéliales	R	LTC ₄	25	8,5	C ₄ > D ₄ = E ₄	Ballerman <i>et al. Circ Res</i> 1985 ; 56 : 324. Baud <i>et al. J Clin Invest</i> 1985 ; 76 : 374.
	H	LTC ₄	220	4,5	C ₄ >>> E ₄ > D ₄	
Rate	C	LTB ₄	1,8	0,3	B ₄ > 20 OH B ₄ > A ₄	Cheng <i>et al. J Pharmacol Exp Ther</i> 1986 ; 236 : 126.
Foie	R	LTC ₄	0,77	145	C ₄ >>> D ₄ > E ₄	Sun <i>et al. J Biol Chem</i> 1986 ; 261 : 8540.
Cerveau	S	LTC ₄	10,4	49,2	C ₄ > D ₄ > GSH	Goffinet <i>et al. Eur J Pharmacol</i> 1987 ; 140 : 343. Schalling <i>et al. Eur J Pharmacol</i> 1986 ; 122 : 251
	R	LTC ₄	31,4	0,041	C ₄ >>> D ₄ = E ₄	
Cellules endothéliales vasculaires (culture)	B	LTC ₄	6,8 49,9	* 2 000 24,5	C ₄ > D ₄ > E ₄ C ₄ >>> GSH >>> D ₄	Chau <i>et al. J Immunol</i> 1986 ; 137 : 1985. Muller <i>et al. Prostagland Leuk Med</i> 1987 ; 26 : 233.
Kératinocytes (culture)	H	LTC ₄	8,7	1,2	C ₄ >>> D ₄ > B ₄ > E ₄	Muller <i>et al. Br J Dermatol</i> 1988 ; 119 : 275.
Macrophages	H	LTD ₄	3,8	1,2	D ₄ > C ₄	Opmeer <i>et al. Prostaglandins</i> 1984 ; 28 : 183.
Polynucléaires Neutrophiles	R H	LTB ₄	4,5	* 8 200	B ₄ > 20 OH B ₄	Kreisle <i>et al. J Immunol</i> 1985 ; 184 : 3356. Lin <i>et al. Prostaglandins</i> 1984 ; 28 : 837. Goldman <i>et al. J Exp Med</i> 1984 ; 159 : 1027.
		LTB ₄	0,46 0,39	* 20 000 * 3 600	B ₄ > 20 OH B ₄ B ₄ > 12(S)B ₄ > 5 HETE	
		LTC ₄	34	* 10 000	C ₄ > D ₄ > E ₄	
	HL ₆₀ RBL ₁	LTB ₄ LTD ₄	0,27 0,9	* 24 0,8	B ₄ > 20 OH B ₄ D ₄ > C ₄ > E ₄	Benjamin <i>et al. J Biol Chem</i> 1985 ; 260 : 14208. Sarau <i>et al. J Biol Chem</i> 1987 ; 262 : 4034.
Hématies	H	LTC ₄	15,9	0,97	C ₄ > GSH > GS-SG >>> D ₄	Ghiglieri-Bertez <i>et al. Biochim Biophys Acta</i> 1986 ; 879 : 97.

H = homme, R = rat, S = souris, C = cobaye, B = bœuf.

m/s n° 1 vol. 5, janvier 89

ACIDE ARACHIDONIQUE

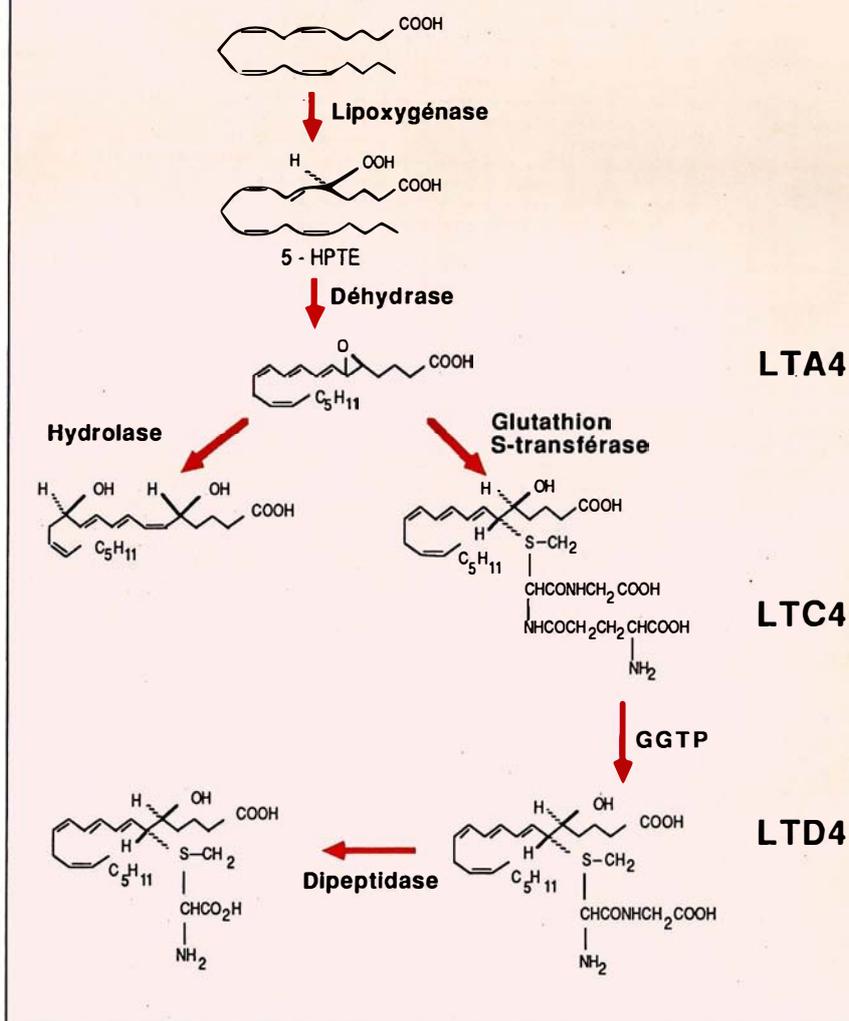


Figure 1. **Biosynthèse des leucotriènes.**

RÉFÉRENCES

1. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987; 237: 1171-6.
2. Gerozissis K, Saadi M, Dray F. Leukotrienes C₄ and D₄ stimulate the release of luteinizing hormone-releasing hormone from rat median eminence *in vitro*. *Brain Res* 1987; 416: 54-8.
3. Payan DG, Missirian-Bastian A, Goetzl EJ. Human T-lymphocyte subset specificity of the regulatory effects of leukotriene B₄. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3501-5.
4. Bomalaski JS, Mong S. Binding of leukotriene B₄ and its analogs to human polymorphonuclear leukocyte membrane receptors. *Prostaglandins* 1987; 33: 855-67.
5. Mong S, Wu HL, Clark MA, Gleason JG, Crooke ST. Leukotriene D₄ receptor-mediated synthesis and release of arachidonic acid metabolites in guinea-pig lung: induction of thromboxane and prostacyclin biosynthesis by leukotriene D₄. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 63-70.

triènes dans les membranes de la plupart de leurs tissus cibles (Tableau I).

Ces sites présentent une affinité élevée pour leurs ligands respectifs et une grande spécificité pour chacun d'eux. Le LTE₄ est toutefois reconnu par les mêmes sites que le LTD₄.

Une relation directe a été établie entre l'affinité d'analogues du LTB₄ et du LTD₄ pour leurs sites de liaison respectifs et leurs activités biologiques [4, 5]. De même, des antagonistes de synthèse inhibent parallèlement la liaison des ligands et les

effets qu'ils induisent [6]. Ces données concourent à considérer les sites de liaison du LTB₄ et du LTD₄/E₄ comme des sites récepteurs.

En revanche, le rôle potentiel des sites de liaison du LTC₄ est moins aisément interprétable. Ces sites ne sont pas seulement localisés sur les membranes plasmiques mais aussi sur les membranes intracellulaires et sur les mitochondries [7-9]. Contrairement aux liaisons des leucotriènes précédents, celles du LTC₄ sont insensibles à la présence de nucléotides guanyliques. Une diminution

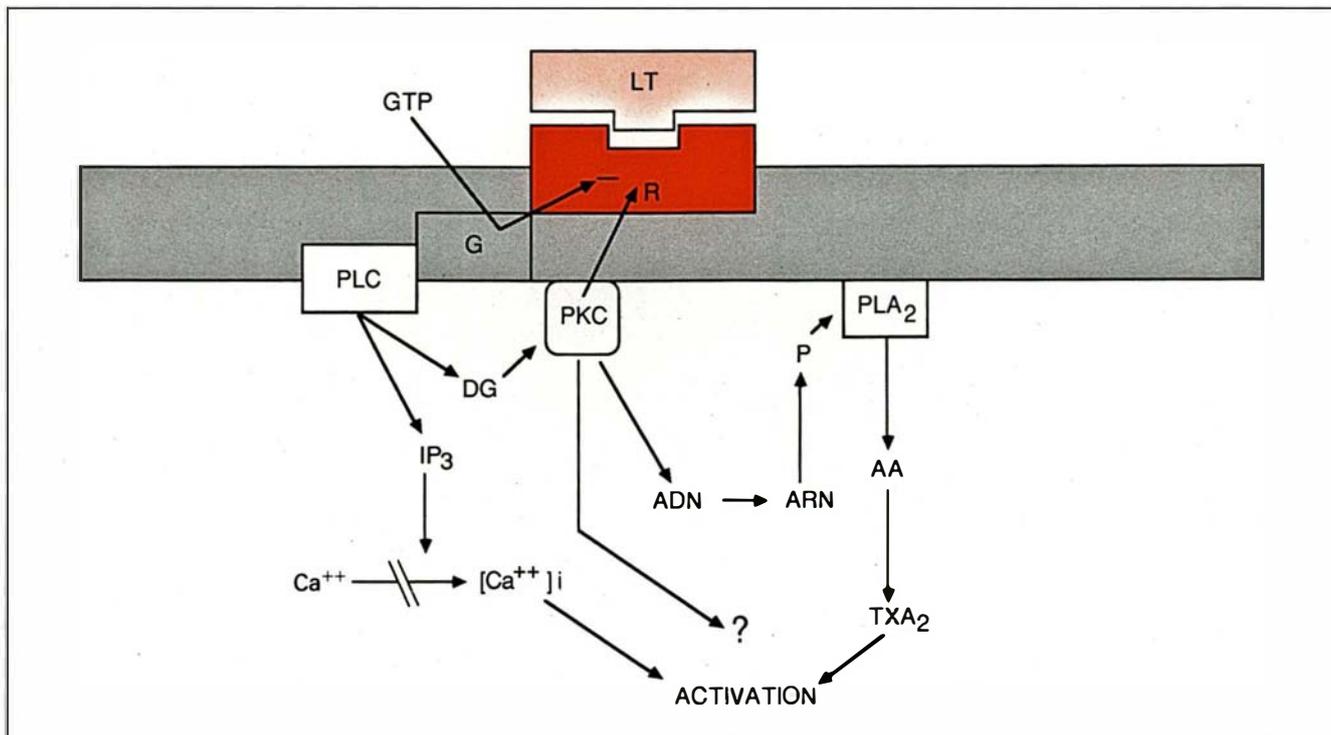


Figure 2. **Mécanismes d'action des leucotriènes. LTB_4 .** Les récepteurs membranaires du LTB_4 (R) sont couplés à une protéine régulatrice sensible au GTP (G), permettant la transduction du signal par formation de messagers intracellulaires. Dans la plupart des cas étudiés, la G-protéine active la phospholipase C (PLC) et le cycle des phospho-inositides avec libération d'inositol triphosphate (IP_3) et de diacylglycérol (DG) qui induisent respectivement une mobilisation du calcium et une activation de la protéine kinase C (PKC). L'activation de la PKC entraîne notamment une régulation négative du système de reconnaissance membranaire. Le calcium libéré $[Ca^{++}]_i$ peut conduire à la réponse cellulaire par activation de diverses kinases et phospholipases, en particulier de la phospholipase A_2 (PLA_2). La libération d'acide arachidonique (AA) qui en découle permet la synthèse du thromboxane A_2 (TXA_2) responsable des effets contracturants du LTB_4 . LTD_4/E_4 . Les leucotriènes LTD_4 et LTE_4 agissent par fixation à des sites spécifiques membranaires couplés par une G-protéine à la PLC. Cette interaction active le cycle des phospho-inositides avec formation d' IP_3 , qui mobilise le calcium intracellulaire, et de DG, activateur de la PKC. Calcium et PKC contribuent à la stimulation de la synthèse d'une protéine (P) activant la PLA_2 et la formation de prostanoïdes qui participent à certaines actions de ces LT.

d'affinité en présence de guanosine triphosphate (GTP) est un élément en faveur d'un couplage, par une G-protéine, entre un récepteur membranaire et une enzyme productrice de seconds messagers intracellulaires. Le caractère fonctionnel des sites de liaison du LTC_4 est encore rendu plus ambigu par leur très large répartition tissulaire et le fait que la glutathion S-transférase cytosolique et membranaire lie également ce leucotriène avec une haute affinité [10]. Des mesures analytiques suggèrent que certains effets du LTC_4 sont probablement induits par l'intermédiaire du LTD_4 , car sa transformation métabolique par la γ -glutamyl-transpeptidase (γ GTP) est rapide et ubiquitaire. Cependant le LTC_4 semble capable d'agir par ses propres sites de liaison, puisqu'il conserve ses

effets en présence d'inhibiteurs de γ GTP, et que, dans certains modèles, le LTC_4 est plus puissant que ses métabolites [11].

Transduction par activation du cycle des phospho-inositides

Les signaux déclenchés par la liaison membranaire du LTB_4 et du LTD_4 semblent être le plus souvent transmis par l'activation d'une phosphodiesterase spécifique (PIP_2 -PDE ou PLC) qui stimule le cycle des phospho-inositides et la synthèse de seconds messagers intracellulaires tels que l'inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP_3) et le sn-1, 2-diacylglycérol (DG) (figure 2).

LTB_4 . Il a d'abord été démontré que

le LTB_4 augmente rapidement la concentration du calcium $[Ca^{++}]_i$ dans les polynucléaires neutrophiles par mobilisation des pools du réticulum endoplasmique. Cet effet est stéréospécifique et peut être inhibé par la toxine de *Bordetella pertussis* (IAP) [12], qui abolit la fonction de G-protéines assurant en particulier le couplage de récepteurs à la PLC. Ces observations, qui suggèrent que la mobilisation calcique induite par le LTB_4 est la conséquence de l'activation du cycle des phospho-inositides, ont été confirmées dans d'autres expériences: le LTB_4 et ses analogues induisent la formation d' IP_3 , synthèse qui est effectivement inhibée par le IAP et précède la mobilisation du calcium [13]. Le DG, autre second messager engendré par l'activation du cycle

6. Perchonock CD, Torphy TJ, Mong S. Peptidoleukotrienes: pathophysiology, receptor biology and receptor antagonists. *Drugs Future* 1987; 12: 871-89.

7. Krilis S, Lewis RA, Corey EJ, Austen KF. Specific binding of leukotriene C₄ to ileal segments and subcellular fractions of ileal smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 4529-33.

8. Chau LY, Hoover RL, Austen KF, Lewis RA. Subcellular distribution of leukotriene C₄ binding units in cultured bovine aortic endothelial cells. *J Immunol* 1986; 137: 1985-92.

9. Baud L, Koo CH, Goetzl EJ. Specificity and cellular distribution of human polymorphonuclear leucocyte receptors for leukotriene C₄. *Immunology* 1987; 62: 53-9.

10. Sun FF, Chau LY, Austen KF. Binding of leukotriene C₄ by glutathione transferase: a reassessment of biochemical and functional criteria for leukotriene receptors. *Fed Proc* 1987; 46: 204-7.

11. Ballermann BJ, Lee TH, Lewis RA, Austen KF. Distinct sulfidopeptide leukotriene receptors. In: Bayley JM, ed. *Prostaglandins. Leukotrienes and lipoxins*. New York: Raven Press, 1985: 311-20.

12. Goldman DW, Chang FH, Gifford LA, Goetzl EJ, Bourne HR. Pertussis toxin inhibition of chemotactic factor-induced calcium mobilization and function in human polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 1985; 162: 145-56.

13. Andersson T, Schlegel W, Monod A, Krause KH, Stendhal O, Lew DP. Leukotriene B₄ stimulation of phagocytes results in the formation of inositol 1, 4, 5-triphosphate. A second messenger for Ca²⁺ mobilization. *Biochem J* 1986; 240: 333-40.

14. Holian A. Leukotriene B₄ stimulation of phosphatidylinositol turnover in macrophages and inhibition by pertussis toxin. *FEBS Lett* 1986; 201: 15-9.

15. O'Flaherty JT, Redman JF, Jacobson DP. Protein kinase C regulates leukotriene B₄ receptors in human neutrophils. *FEBS Lett* 1986; 206: 279-82.

16. Sarau HM, Mong S, Foley JJ, Wu HL, Crooke ST. Identification and characterization of leukotriene D₄ receptors and signal transduction processes in rat basophilic leukemia cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 4034-41.

17. Mong S, Hoffman K, Wu HL, Crooke ST. Leukotriene-induced hydrolysis of inositol lipids in guinea-pig lung: mechanism of signal transduction for leukotriene D₄ receptors. *Mol Pharmacol* 1987; 31: 35-41.

18. Mong S, Miller J, Wu HL, Crooke ST. Leukotriene D₄ receptor-mediated hydrolysis of phosphoinositide and mobilization of calcium in sheep tracheal smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 508-15.

19. Sirois P, Chagnon M, Borgeat P, Vallet P. Role of cyclooxygenase products in the lung action of leukotrienes A₄, B₄, C₄, D₄ and E₄. *Pharmacology* 1985; 31: 225-36.

20. Modat G, Muller A, Mary A, Bonne C. LTC₄, but not LTB₄, binds vascular endothelial cells and promotes their proliferation *in vitro*. *Ann NY Acad Sci* 1988; 524: 414-6.

21. Clark MA, Cook M, Mong S, Crooke ST. The binding of leukotriene C₄ and leukotriene D₄ to membranes of a smooth muscle cell line (BC₃H₁) and evidence that leukotriene-induced contraction in these cells is mediated by thromboxane, protein and RNA synthesis. *Eur J Pharmacol* 1985; 116: 207-20.

22. Clark MA, Conway TM, Shorr RG, Crooke ST. Identification and isolation of a mammalian protein which is antigenically and functionally related to the phospholipase A₂ stimulatory peptide melittin. *J Biol Chem* 1987; 262: 4402-6.

23. Claesson HE, Feinmark SJ. Relationship of cyclic-AMP levels in leukotriene B₄-stimulated leukocytes to lysosomal enzyme release and the generation of superoxide anions. *Biochim Biophys Acta* 1984; 804: 52-7.

24. Serhan CN, Fridovich J, Goetzl EJ, Dunham PB, Weissmann G. Leukotriene B₄ and phosphatidic acid are calcium ionophores. Studies employing arsenazo III in liposomes. *J Biol Chem* 1982; 257: 4746-52.

25. Holmes RP, Yoss NL, Marshall LA. Failure of leukotriene B₄ to translocate calcium across phosphatidylcholine membranes. *Cell Calcium* 1987; 8: 449-54.

26. Muller A, Michel L, Basset-Seguin N, Modat G, Dubertret L, Bonne C. Characterization of specific leukotriene C₄ binding sites on cultured human keratinocytes. *Br J Dermatol* 1988; 119: 275-80.

des phospho-inositides, est également impliqué dans la transduction du signal LTB₄ [14]. Dans les polynucléaires neutrophiles, l'activation de la protéine kinase C (PKC) par le DG induit la régulation négative des récepteurs du LTB₄ [15], mais est aussi probablement responsable de certains effets de ce leucotriène.

LTD₄/E₄. Le mécanisme de couplage des signaux LTD₄ présente une grande analogie avec celui du LTB₄ [16-18]. Dans différents muscles cibles, le LTD₄ induit une accumulation rapide d'IP₃, et de calcium. L'hydrolyse du phosphatidylinositol (PI) précède la contraction musculaire ainsi que la libération de prostanoides, également impliqués dans la réponse biologique au leucotriène. Tous ces effets sont inhibés par le IAP.

Une bonne corrélation a été établie entre l'affinité d'analogues de synthèse agonistes du LTD₄ et leur capacité à stimuler la synthèse d'IP₃. Enfin, des antagonistes, synthétisés par différents groupes, inhibent parallèlement la liaison du LTD₄ à ses sites, l'hydrolyse du PI et la contraction musculaire.

Effets liés à la formation de prostanoides

Dans certains modèles expérimentaux, des prostanoides (métabolites de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase) peuvent être impliqués comme médiateurs secondaires des effets induits par les leucotriènes. En particulier, la contraction du parenchyme pulmonaire est due partiellement à la synthèse de thromboxane A₂ (TXA₂) [19]. De même, nous avons montré que l'activation de la croissance de cellules endothéliales artérielles en culture provoquée par le LTC₄ et le LTD₄ était en partie liée à la formation de produits de la cyclo-oxygénase [20]. Le mécanisme par lequel les leucotriènes activent cette synthèse n'est certainement pas unique; toutefois, il a été démontré sur des cellules musculaires lisses en culture (BC₃H₁) que la production de thromboxane et la contraction induites par le LTC₄ et le LTD₄ sont bloquées par le cycloheximide et l'actinomycine D [21]. Ces résultats montrent que le méta-

bolisme de l'acide arachidonique, provoqué par ces leucotriènes, pourrait nécessiter la synthèse d'une protéine activatrice de la phospholipase A₂ [22].

Autres mécanismes

Les récepteurs des leucotriènes sont par ailleurs différemment couplés à l'adénylate cyclase. L'augmentation du taux intracellulaire de l'AMP cyclique par le LTB₄ peut être interprétée comme un mécanisme secondaire de rétrocontrôle négatif [23]. Inversement, la diminution d'AMP cyclique, parfois observée sous l'effet du LTD₄, pourrait concourir à l'activation cellulaire induite par ce peptidoleucotriène.

Il a été suggéré que le LTB₄ ou ses produits d'oxydation pourraient agir aussi par simple effet ionophore calcique [24, 25]. Ceci rendrait compte des effets prolifératifs de ce leucotriène sur des cellules telles que les kératinocytes, où aucun site de liaison n'a pu être caractérisé [26].

Conclusion

Les mécanismes empruntés par les leucotriènes LTB₄ et LTD₄ pour transmettre leurs messages à leurs cellules cibles semblent communs à beaucoup d'autres molécules informatives (voir *m/s* n° 4, vol. 1, p. 192 ; n° 5, vol. 1, p. 255 ; n° 3, vol. 3, p. 175 ; n° 10, vol. 3, p. 566) avec cependant des particularités, qui ne sont certainement pas toutes élucidées. Il reste surtout de nombreuses inconnues en ce qui concerne le rôle propre du LTC₄ et son mécanisme d'action dont on ne sait seulement, aujourd'hui, que ce qu'il n'est pas ! La découverte des leucotriènes, médiateurs de l'inflammation et de l'asthme, a suscité de nombreuses recherches pharmacologiques dans le but d'inhiber leur synthèse et, plus récemment, dans celui de bloquer spécifiquement leurs effets. La connaissance de leurs récepteurs respectifs a conduit divers groupes* à synthétiser et à sélectionner plusieurs antagonistes, dont l'évaluation clinique est en cours ■

* SKF, ICI, E. Lilly, MSD, ONO, Wyeth, Gresaem GS-CNRS leucotriènes.

m/s n° 1 vol. 5, janvier 89

Summary

Leukotrienes are arachidonic acid metabolites which have been identified as constituents of the Slow Reacting Substance of Anaphylaxis. At present they appear to be ubiquitous modulators of numerous cell functions. Their mechanisms of action are beginning to be elucidated. LTB₄ and LTD₄ interact with high affinity specific receptors on their respective target cells (e.g. LTB₄: neutrophils, LTD₄: airway smooth muscles) and activate the phosphoinositide cycle. Inositol triphosphate and diacylglycerol are the main second messengers of these molecules. They also trigger the release of arachidonic acid from membrane phospholipids and act in part *via* cyclooxygenase products, e.g. thromboxane A₂. LTE₄ possesses the same target cells as LTD₄ and seems to be active by binding to LTD₄ receptors. In contrast, LTC₄ has its own specific binding sites. They are distributed in the external side of the plasma membrane and also in intracellular membranes and mitochondria. No clear transduction mechanism has yet been characterized for this leukotriene, which however induces specific effects.

TIRÉS A PART

C. Bonne.