

L Le rôle de l'endogline dans le système vasculaire et cardiovasculaire

L'angiogenèse est un processus important dans le développement et le fonctionnement des systèmes vasculaire et cardiaque. Dans un premier temps, elle consiste en la migration et la prolifération des cellules endothéliales à partir des vaisseaux sanguins primitifs formés au cours de la vasculogénèse, première étape de la morphogénèse vasculaire, ainsi qu'en la formation de plexus vasculaires primaires [1]. Puis, ce réseau s'étend et se ramifie pour former de petits et gros vaisseaux sanguins. Ce processus biologique est finement contrôlé par l'interaction de nombreux facteurs de croissance avec leurs récepteurs respectifs, comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), l'angiopoïétine et le TGF- β (*transforming growth factor*). L'endogline est une composante régulatrice du complexe-récepteur de plusieurs facteurs de la famille du TGF- β . Cette glycoprotéine, en se liant principalement aux TGF- β 1 et TGF- β 3 et en s'associant au récepteur II du TGF- β , règle la transduction du signal induit par le TGF- β . Si l'endogline a été découverte il y a déjà 15 ans à la surface des cellules lymphocytaires pré-B, elle est en fait principalement exprimée au niveau de l'endothélium de tous les vaisseaux sanguins, incluant les artères, artérioles, veines, veinules et capillaires. Son importance dans le maintien de l'intégrité des vaisseaux sanguins a été révélée lorsqu'il fut montré qu'une mutation dans le gène codant pour cette molécule était responsable de la maladie génétique vasculaire de Rendu-Osler-Weber, aussi connue sous le nom d'hémorragie héréditaire avec télangiectasies de type 1 (HHT1). Depuis, de nombreux

efforts ont été faits afin de définir précisément le rôle de l'endogline dans le développement des systèmes vasculaire et cardiovasculaire, notamment par l'obtention de souris mutantes pour l'endogline et par l'étude de patients atteints de HHT1.

Expression de l'endogline pendant le développement chez l'homme

L'endogline humaine est une protéine transmembranaire de 180 kDa présente sous forme d'homodimère. Elle est constituée d'un domaine extracellulaire de 586 acides aminés (aa), d'une petite région transmembranaire et d'une queue cytoplasmique de 47 aa, riche en sérine et thréonine [2]. Dès la quatrième semaine de gestation, l'endogline est présente dans tous les types de vaisseaux sanguins et est maintenant reconnue comme un marqueur des cellules endothéliales (CD105) (*figure 1A*). Son expression n'est cependant pas restreinte à ces cellules puisqu'on la trouve aussi dans plusieurs autres types cellulaires [3, 4] : l'endogline est en effet exprimée pendant toute la grossesse par certaines structures du placenta dont le syncytiotrophoblaste, ce qui suggère qu'elle joue un rôle important dans le fonctionnement du placenta [5]. De plus, les cellules hématopoïétiques comme les précurseurs pré-B (CD19⁺-CD34⁺) dans la moelle osseuse fœtale, et les proérythroblastes de la moelle osseuse fœtale et adulte [6, 7] expriment cette protéine, de même que les cellules mésenchymateuses présentes dans le stroma de la moelle osseuse [7]. Elle n'est en revanche exprimée ni par les lymphocytes T et

B mûrs ni par les monocytes non activés; cependant, lorsque ces derniers sont activés, ils expriment l'endogline [8]. Malgré sa présence dans plusieurs populations hématopoïétiques, la fonction de l'endogline dans l'hématopoïèse demeure inconnue.

L'endogline est aussi fortement exprimée au cours du développement cardiaque, notamment au niveau de l'endocarde et, de façon transitoire, pendant la formation des valves et la septation du cœur, par les cellules mésenchymateuses du canal atrio-ventriculaire (*figure 1*). Ceci suggère qu'elle puisse jouer un rôle important dans le développement cardiaque, chez l'homme, entre la cinquième et la huitième semaine de gestation [4].

En l'absence d'endogline chez la souris

L'endogline de souris présente 76 % d'homologie avec la protéine humaine. Comme chez l'homme, l'endogline murine est principalement exprimée par les cellules endothéliales, mais aussi par les cellules mésenchymateuses de certains tissus [9]. Récemment, la contribution de l'endogline à la morphogénèse vasculaire a été démontrée par l'étude des conséquences de son inactivation génique chez la souris [10-12]. Les embryons mutants homozygotes meurent à 10-10,5 jours *post-coïtum* (jpc) d'anomalies vasculaires et cardiaques (*figure 1B*). Dans les annexes extra-embryonnaires, des anomalies du plexus vasculaire primaire du sac vitellin sont visibles dès 9 jpc : les vaisseaux primitifs sont nombreux, mais ne forment pas de branchements. A

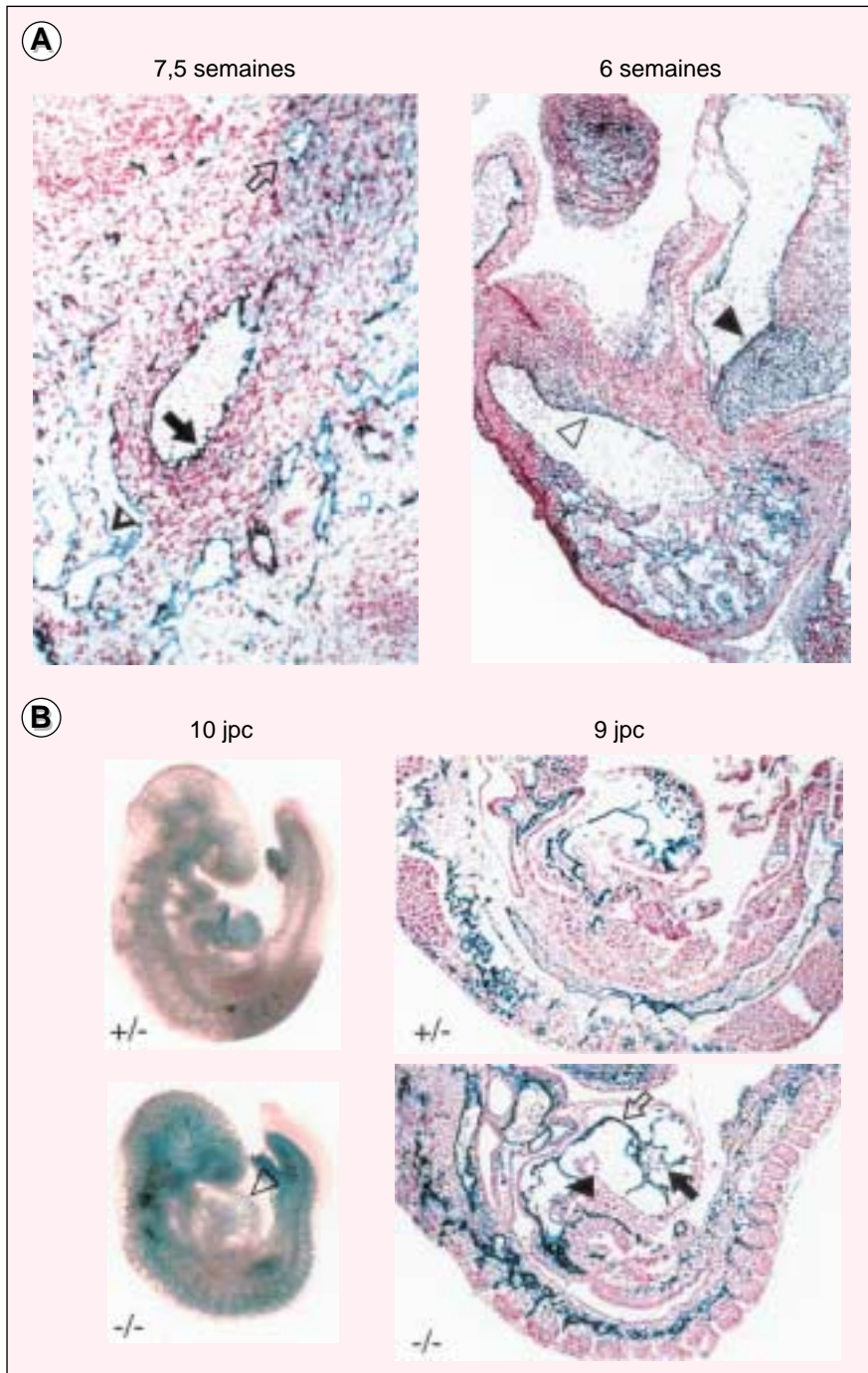


Figure 1. **Expression de l'endogline au cours du développement.** A. Marquage immunohistologique de l'endogline humaine sur des tissus de l'abdomen d'un embryon à 7,5 semaines de gestation. L'endogline est exprimée sur tous les types de vaisseaux sanguins incluant artères (▲), veines (△) et capillaires (⊘). A 6 semaines de gestation, l'endogline est exprimée sur l'endocarde, endothélium spécialisé du cœur (▽) ainsi que sur le tissu mésenchymateux (▲) qui donnera naissance aux valves cardiaques. B. Arrêt du développement des souris invalidées pour le gène codant pour l'endogline. Les souris mutantes expriment la β-galactosidase (en bleu) sous le contrôle du promoteur du gène de l'endogline. À gauche: marquage par la β-galactosidase d'embryons de souris à 10 jours post-coïtum (jpc). Les embryons homozygotes (-/-) ont un retard de croissance marqué comparé aux embryons témoins hétérozygotes (+/-), et meurent à 10-10,5 jpc. On note aussi un œdème péricardique (▽). À droite: le défaut du développement cardiaque débute à 9 jpc. L'endocarde des embryons -/- est peu développé (⊘) et il existe une dilatation de l'atrium (▲) et une absence de trabéculations dans le ventricule (✱).

9,5 jpc, les vaisseaux vitellins ne sont pas formés et le plexus vasculaire se dilate, aboutissant à la rupture de l'endothélium et à une hémorragie du sac vitellin. Des hémorragies ont été également observées dans l'embryon même, ce qui indique que les vaisseaux embryonnaires et extra-

embryonnaires des souris mutantes homozygotes sont fragiles et plus susceptibles aux ruptures.

Une autre observation importante a été la mise en évidence d'anomalies graves de la morphogénèse cardiaque chez les embryons homozygotes. Dès 9 jpc, un début d'œdème

péricardique est observé, s'aggravant à 9,5 jpc. L'endocarde du ventricule et de l'oreillette primitives demeure rudimentaire. Le canal auriculo-ventriculaire ne se referme pas, empêchant la formation des valves et la septation des chambres cardiaques. Ces anomalies sont dues

à l'absence de transformation des cellules de l'endocarde en cellules mésenchymateuses [11], processus permettant normalement la formation des valves et la compartimentation du cœur.

Ainsi, l'ensemble de ces résultats démontrent le rôle majeur de l'endogline dans l'angiogenèse et la morphogénèse cardiaque.

L'endogline, gène associé à l'hémorragie héréditaire avec télangiectasie de type 1 (HHT1)

L'HHT est une maladie vasculaire transmise de façon dominante. Sa prévalence est de un sur 8 000 et est en augmentation du fait de la sensibilisation et de l'éducation des médecins et autres intervenants de la santé. La présentation clinique de cette maladie est en effet très diverse. Le plus souvent, les premiers symptômes sont des saignements de nez fréquents (épistaxis) dus à des télangiectasies situées dans les muqueuses nasales. Des télangiectasies sont souvent observées sur la peau. Ces petites lésions sont dues à une dilatation focale d'une veinule post-capillaire qui se fusionne directement, sans la présence de capillaires, à une artériole, formant ainsi un *shunt* artério-veineux. Des complications beaucoup plus graves sont aussi observées: certains patients développent des malformations artério-veineuses pulmonaires (30 %-50 %), cérébrales (10 %-15 %) ou hépatiques (5 %-10 %), qui peuvent dans certains cas être embolisées ou opérées, mais sont aussi à l'origine d'hémorragies graves, parfois fatales [13, 14].

Ces manifestations hétérogènes de la maladie s'expliquent en partie par sa liaison à deux gènes: celui codant pour l'endogline dans l'HHT1 [15] et celui codant pour l'ALK-1 (*activin receptor-like kinase*) dans l'HHT2 ([17] et *m/s* 1996, n° 10, p. 1166). ALK1 est un récepteur de type I, une sérine/thréonine kinase membre de la famille des récepteurs du TGF- β [16]. Notre laboratoire travaille depuis quelques années au développement d'un diagnostic moléculaire afin d'identifier les familles HHT: 42 mutations différentes de l'endogline [14, 16, 19] et 21 mutations de

ALK-1 [14, 20] ont été rapportées, chaque famille ayant une mutation unique. Les patients HHT1 développent souvent la maladie de façon plus précoce que les HHT2, la fréquence des malformations artério-veineuses au niveau des poumons étant aussi plus élevée [14].

Le mécanisme par lequel les mutations du gène codant pour l'endogline sont responsables de l'HHT1 est l'haplo-insuffisance: la copie mutée de l'endogline demeure intracellulaire et est dégradée rapidement, ce qui cause une réduction de moitié de la quantité de protéine exprimée à la membrane [21]. Cette réduction est observée sur tous les vaisseaux sanguins normaux, de même que sur les malformations artério-veineuses des patients HHT1, ce qui indique que les *shunts* artério-veineux ne sont pas dus à une absence focale d'endogline (*figure 2*) [19]. En ce qui concerne HHT2, le mécanisme responsable est aussi une haplo-insuffisance [20].

Un modèle animal pour HHT1

Afin d'étudier un modèle murin de la maladie, nous avons obtenu deux souches de souris (C57BL/6 et 129/Ola) avec une seule copie du gène codant pour l'endogline. Certains de ces animaux développent en effet des signes cliniques de HHT1 [11]. Comme chez l'homme, l'âge d'apparition des premiers symptômes est variable, d'une semaine à un an, et le phénotype est hétérogène. La découverte d'une télangiectasie sur une oreille est habituellement le premier signe de la maladie. Des télangiectasies sont aussi observées sur la peau, le cou, la queue, ou les organes génitaux et sont parfois responsables d'hémorragies locales (*figure 3A*). Des hémorragies internes causées par la rupture de gros vaisseaux dans le foie, les poumons et le cerveau peuvent survenir, voire des ruptures de l'aorte descendante. A l'autopsie, on note chez la plupart des souris HHT une dilatation des vaisseaux de la peau et de certains organes. Le foie est l'organe le plus affecté, dans 50 % des cas de souris HHT, avec des dilatations des artères et des veines des lobules ainsi qu'une

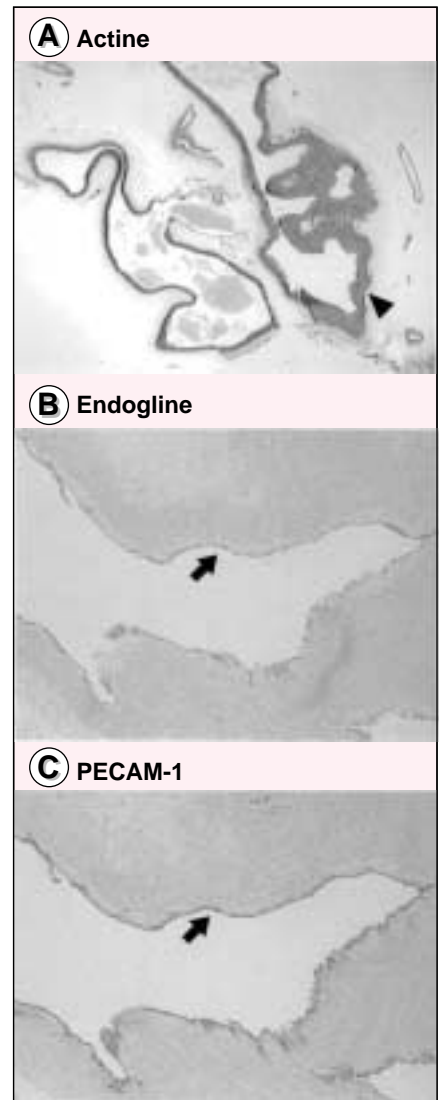


Figure 2. **Caractérisation d'une malformation artério-veineuse cérébrale chez un jeune patient HHT1.** Des sections d'une malformation artério-veineuse cérébrale ont été marquées par des anticorps dirigés contre l'actine, l'endogline et PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule). La malformation est caractérisée par un réseau tortueux de vaisseaux et une inégalité de la couche musculaire (\blacktriangledown) identifiée par les anticorps anti-actine. L'endogline est exprimée sur l'endothélium (\blackcross) de la malformation mais à des niveaux réduits comparé à ceux du marqueur endothélial PECAM-1 (C).



Figure 3. Modèle murin de HHT1. Certaines souris avec une seule copie du gène codant pour l'endogline développent des signes caractéristiques de HHT. **A.** Présence de plusieurs télangiectasies sur les oreilles et des saignements de n°7. **B.** Les souris HHT développent des anomalies vasculaires hépatiques. L'étude immunohistochimique du foie de souris C57BL/6 sauvages montre que l'endogline est exprimée sur les vaisseaux des lobules hépatiques ainsi que sur l'endothélium sinusoidal[®]. On observe en revanche, chez les souris HHT, une dilatation marquée des vaisseaux hépatiques (↗) et, au cours de la progression de la maladie, une congestion des sinusoides (▲) et une atrophie des hépatocytes (△).

m/s n° 8-9, vol. 16, août-septembre 2000

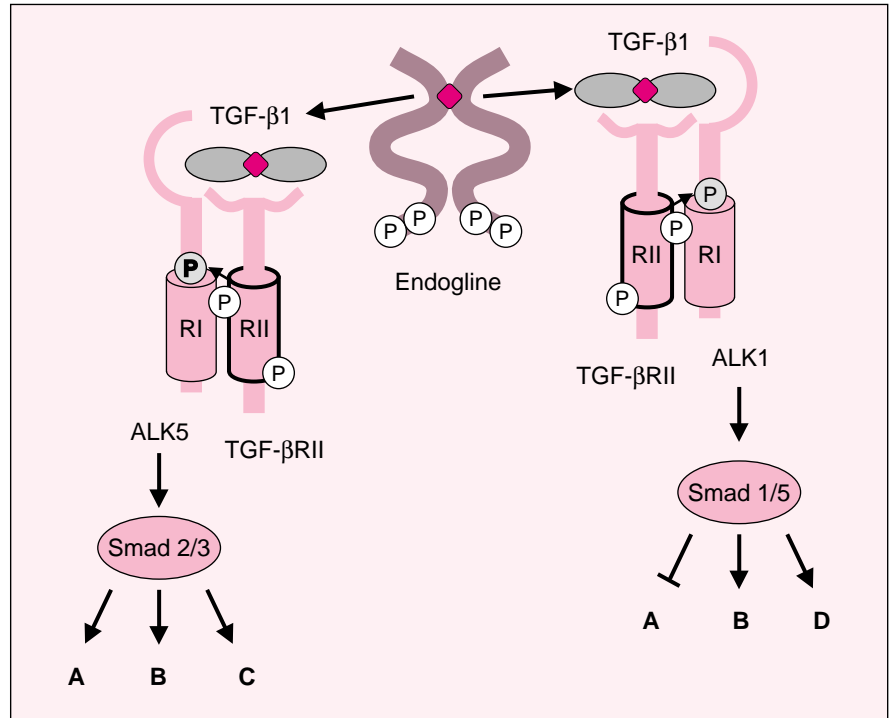


Figure 4. Rôle de l'endogline dans la transmission du signal par le TGF-β. L'endogline peut s'associer au TGF-β dans un complexe hétéromère composé du récepteur du TGF-β de type II (TGF-β RII) et d'un récepteur de type I, soit ALK-5, soit ALK-1. Dans le complexe TGF-β RII-ALK-5, la phosphorylation de ALK5 permet le recrutement des protéines Smad 2 et 3, tandis que dans le complexe TGF-β RII-ALK-1, la phosphorylation de ALK-1 recrute les protéines Smad 1 et 5. Ces deux voies de signalisation pourraient avoir des fonctions complémentaires. Les signaux induits par Smad 2/3 pourraient activer certains gènes A tandis que ceux induits par Smad 1/5 les inhiberaient [28]. D'autres gènes B pourraient être stimulés par les deux voies de signalisation, et certains autres (C ou D) seraient spécifiques d'une seule voie. L'endogline modulerait la transmission du signal induite par ses deux voies de signalisation, et il est donc probable que la pathogénie de HHT1 soit due à une anomalie de ces deux voies. Pour HHT2, seules les réponses induites par ALK-1 seraient altérées.

congestion des sinusoides (figure 3B), qui entraînent une atrophie des hépatocytes et suggèrent la présence de malformations artério-veineuses. Du fait de la consanguinité des souris, la diversité des phénotypes observés ne peut pas être expliquée par la simple inactivation d'une copie du gène codant pour l'endogline. Il existe de plus une différence nette entre les deux souches de souris, la maladie se manifestant beaucoup plus fréquemment chez les souris 129/Ola que chez les C57BL/6. Ceci indique l'existence de facteurs génétiques, spécifiques à la souche 129/Ola, qui contribueraient à la sévérité et à la diversité des manifes-

tations de HHT, sans compter un rôle possible de facteurs épigénétiques.

L'endogline et la transmission du signal du TGF-β

Comment peut-on expliquer qu'une diminution du niveau d'endogline à la surface des cellules endothéliales entraîne une dilatation des vaisseaux sanguins et l'apparition de malformations artério-veineuses ? Le mécanisme d'action de l'endogline est encore peu connu, mais son association au complexe du récepteur du TGF-β suggère qu'elle puisse modifier les réponses biologiques au TGF-

β 1. Ce facteur contrôle différents aspects du développement vasculaire et hématopoïétique et plusieurs fonctions du système immunitaire [22, 23]. Le TGF- β joue un rôle particulièrement important dans le contrôle de la prolifération cellulaire, la production de la matrice extracellulaire et l'interaction entre couches cellulaires, telles que muscle lisse et endothélium des vaisseaux. La transmission du signal du TGF- β implique la formation d'un complexe hétéromère de récepteurs sérine/thréonine kinases de types I (RI) et II (RII) ([24]; *m/s* 1999, n° 4, p. 535 et n° 8-9, p. 1039). Le ligand se lie d'abord au TGF- β RII qui induit ensuite la phosphorylation en *trans* du TGF- β RI (ALK-5), ce qui permet la transmission du signal *via* l'activation des protéines Smad 2 ou 3 [25] (*figure 4*). L'endogline ne peut pas se lier directement au TGF- β 1 et le fait en association avec le TGF- β RII [26]. La surexpression de l'endogline dans des monocytes supprime l'inhibition de croissance et la production de fibronectine induite par le TGF- β 1 [27] et, dans les fibroblastes, module la morphologie, la migration et l'adhérence cellulaire [28]. En revanche, l'utilisation d'oligonucléotides anti-sens dirigés contre le transcrite de l'endogline amplifie l'inhibition de la prolifération cellulaire et de la formation de capillaires *in vitro* observées en réponse au TGF- β 1 [29]. Ces travaux suggèrent donc que l'endogline peut moduler les effets du TGF- β 1.

Quel lien existe-t-il entre l'endogline, ALK-1, TGF- β 1 et HHT ? Les souris déficientes en ALK-1 ont un phénotype presque identique à celui des souris déficientes en endogline ou en TGF- β RII [30]. *In vitro*, l'endogline est présente dans un complexe associant le TGF- β 1, le TGF- β RII, et ALK-1 [20]. La démonstration de la liaison de ALK-1 au TGF- β 1 dans des cellules endothéliales suggère l'existence probable de ce complexe *in vivo* [30]. ALK-1, une fois phosphorylée, transmet des signaux intracellulaires *via* Smad 1 et 5, ce qui pourrait modifier ou même inhiber certaines réponses au TGF- β 1 [30] (*figure 4*). On peut envisager que la balance entre l'activation par le TGF- β 1 de

ALK-5 ou de ALK-1 et donc de leurs voies de signalisation respectives, influence l'angiogenèse. L'endogline qui peut être présente dans un complexe récepteur ou l'autre modulerait donc aussi les réponses *via* ALK-5 et ALK-1 dans les cellules endothéliales. Comme l'endogline et ALK-1 sont toutes deux impliqués dans la pathophysiologie de HHT, la voie de signalisation ALK1/Smad1/Smad5 devrait être défectueuse dans les vaisseaux dilatés des patients. L'étude des signaux induits par le TGF- β dans des cellules endothéliales déficientes en endogline ou ALK-1 permettra probablement d'élucider la contribution des Smad 1/5 en comparaison à celle des Smad 2/3 dans HHT1 et HHT2 respectivement. Ces études contribueront à l'élucidation des mécanismes responsables de la dilatation des vaisseaux et devraient mener à de nouvelles interventions thérapeutiques.

**Annie Bourdeau
Michelle Letarte**

Cancer and Blood Research Programme, The Hospital for Sick Children, et le Département d'immunologie de l'Université de Toronto, Toronto, Ontario, M5G 1X8, Canada.

RÉFÉRENCES

1. Mattot V, Pourtier A, Soncin F, Vandembunder B. La morphogénèse de l'arbre vasculaire. De la compréhension des mécanismes aux perspectives thérapeutiques. *Med Sci* 1998; 14: 437-47.
2. Gougos A, Letarte M. Biochemical characterization of the 44G4 antigen from the HOON pre-B leukemic cell line. *J Immunol* 1988; 141: 1934-40.
3. Letarte M, Greaves A, Vera S, et al. CD105 (endoglin) cluster report. In: Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, Harlan J, Kishimoto T, Morimoto C, Ritz J, Shaw S, Silverstein R, Springer T, Tedder T, Todd R, eds. *Leukocyte typing V: white cell differentiation antigens*. Oxford: Oxford University Press; 1995: 1756-9.
4. Qu R, Silver MM, Letarte M. Distribution of endoglin in early human development reveals high levels on endocardial cushion tissue mesenchyme during valve formation. *Cell Tissue Res* 1998; 292: 333-43.
5. St-Jacques S, Forte M, Lye SJ, Letarte M. Localization of endoglin, a transforming

growth factor- β binding protein, and of CD44 and integrins in placenta during the first trimester of pregnancy. *Biol Reprod* 1994; 51: 405-13.

6. Bühring HJ, Müller CA, Letarte M, et al. Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. *Leukemia* 1991; 5: 841-7.

7. Rokhlin OW, Cohen MB, Kubagawa H, Letarte M, Cooper MD. Differential expression of endoglin on fetal and adult hematopoietic cells in human bone marrow. *J Immunol* 1995; 154: 4456-65.

8. Lastres P, Bellon T, Cabañas C, et al. Regulated expression on human macrophages of endoglin, an Arg-Gly-Asp-containing surface antigen. *Eur J Immunol* 1992; 22: 393-7.

9. St-Jacques S, Cymerman U, Pece N, Letarte M. Molecular characterization and *in situ* localization of murine endoglin reveal that it is a transforming growth factor- β binding protein of endothelial and stromal cells. *Endocrinology* 1994; 134: 2645-57.

10. Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, et al. Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science* 1999; 284: 1534-7.

11. Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest* 1999; 104: 1343-51.

12. Arthur HM, Ure J, Smith AJ, et al. Endoglin, an ancillary TGF β receptor, is required for extraembryonic angiogenesis and plays a key role in heart development. *Dev Biol* 2000; 217: 42-53.

13. Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert J-M. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989; 32: 291-7.

14. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 714-29.

15. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994; 8: 345-51.

16. Attisano L, Cárcamo J, Ventura F, et al. Identification of human activin and TGF- β type I receptors that form heteromeric kinase complexes with type II receptors. *Cell* 1993; 75: 671-81.

17. Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, et al. A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12. *Genome Res* 1995; 5: 21-8.

18. Cymerman U, Vera S, Pece-Barbara N, et al. Identification of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 in newborns by protein expression and mutation analysis of endoglin. *Pediatr Res* 2000; 47: 24-35

RÉFÉRENCES

19. Bourdeau A, Cymerman U, Paquet ME, *et al.* Endoglin expression is reduced in normal vessels but still detectable in arteriovenous malformations of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Am J Pathol* 2000; 156: 911-23.
20. Abdalla SA, Pece-Barbara N, Vera S, *et al.* Analysis of ALK-1 and endoglin in newborns from families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1227-37.
21. Pece N, Vera S, Cymerman U, *et al.* Mutant endoglin in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 is transiently expressed intracellularly and is not a dominant negative. *J Clin Inv* 1997; 100: 2568-79.
22. Massagué J. Receptors for the TGF- β family. *Cell* 1992; 69: 1067-70.
23. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF- β . *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 137-61.
24. Wrana JL. TGF- β receptors and signaling mechanisms. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 120-30.
25. Macías-Silva M, Abdollah S, Hoodless PA, *et al.* MADR2 is a substrate of the TGF β receptor and its phosphorylation is required for nuclear accumulation and signaling. *Cell* 1996; 87: 1215-24.
26. Barbara NP, Wrana JL, Letarte M. Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor- β superfamily. *J Biol Chem* 1999; 274: 584-94.
27. Lastres P, Letamendía A, Zhang H, *et al.* Endoglin modulates cellular responses to TGF- β 1. *J Cell Biol* 1996; 133: 1109-21.
28. Guerrero-Esteo M, Lastres P, Letamendía A, *et al.* Endoglin overexpression modulates cellular morphology, migration, and adhesion of mouse fibroblasts. *Eur J Cell Biol* 1999; 78: 614-23.
29. Li C, Hampson IN, Hampson L, *et al.* CD105 antagonizes the inhibitory signaling of transforming growth factor beta1 on human vascular endothelial cells. *FASEB J* 2000; 14: 55-64.
30. Oh SP, Seki T, Goss KA, *et al.* Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor-beta 1 signaling in the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2626-31.

TIRÉS À PART

M. Letarte.

BRÈVES

■ ■ ■ Aucun risque de fuite...

L'œdème, conséquence d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, accompagne de très nombreux processus pathologiques, tumoraux, métaboliques ou infectieux. Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et l'angiopoïétine-1 contrôlent la perméabilité endothéliale, mais de façon opposée: le VEGF (dont le premier nom était *vascular permeability factor*) accroît la fuite plasmatique, alors que l'angiopoïétine-1 s'y oppose comme le montre le groupe de Yancopoulos dans un article de *Nature Medicine* [1]. Ces deux molécules sont plus connues pour leur fonction au cours du développement vasculaire, l'angiopoïétine-1 agissant en aval du VEGF pour stabiliser la structure

des vaisseaux nés de la prolifération des cellules endothéliales sous l'impulsion du VEGF (*m/s* 1999, n° 2, p. 281). Il est probable qu'intervienne un processus d'adhérence ferme des cellules endothéliales à la matrice extracellulaire sous-endothéliale, qui n'est probablement pas étranger au rôle de cette molécule sur la perméabilité. Pour s'abstraire de l'action de ces molécules sur l'angiogenèse, et n'analyser que la seule fonction sur la perméabilité vasculaire, Yancopoulos *et al.* ont utilisé des souris adultes. Ces animaux ont reçu des doses importantes de VEGF et d'angiopoïétine-1 par l'intermédiaire d'un vecteur adénoviral injecté par voie intraveineuse. La sécrétion de VEGF seule entraîne la

mort rapide des animaux, avec une extravasation plasmatique massive (mesurée par l'injection d'un colorant). Au contraire, l'angiopoïétine-1, non seulement est bien supportée, même pendant plusieurs semaines, mais protège complètement l'animal de la fuite capillaire qu'entraîne le VEGF. Son action est plus générale, puisqu'elle s'oppose aussi à la formation de l'œdème que crée chez les animaux témoins l'application locale d'un puissant agent inflammatoire. Selon les prédictions, aucune modification majeure de la structure vasculaire n'a été observée. La pommade à l'angiopoïétine remplacera peut-être bientôt l'eau de contre-coup de nos grand-mères !

I. Thurston G, *et al.* *Nat med* 2000; 6: 460-3.