

RÉFÉRENCES

1. Brown DD, Wang Z, Furlow JD, *et al.* The thyroid hormone-induced tail resorption program during *Xenopus laevis* metamorphosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1924-9.
2. Wang Z, Brown DD. A gene expression screen. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88: 11505-9.
3. Chassande O, Flamant F, Samarut J. Thyroid hormone receptor knock out: their contribution to our understanding of thyroid hormone resistance. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999; 6: 293-300.
4. Murata E, Akita M, Kaneko K, Merker HJ. Changes associated with the basal lamina during metamorphosis of *Xenopus laevis*. *Acta Anat* 1994; 150: 178-85.
5. Elinson RP, Remo B, Brown DD. Novel structural elements identified during tail resorption in *Xenopus laevis* metamorphosis: lessons from tailed frogs. *Dev Biol* 1999; 215: 243-52.
6. Gross J. How tadpoles lose their tails. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 274-7.
7. Stolor MA, Bauzon DD, Li J, *et al.* Identification and characterization of a novel collagenase in *Xenopus laevis*: possible roles during frog development. *Mol Biol Cell* 1996; 7:1471-83.
8. Patterson D, Hayes WP, Shi YB. Transcriptional activation of the matrix metalloproteinase gene stromelysin-3 coincides with thyroid hormone-induced cell death during frog metamorphosis. *Dev Biol* 1995; 167: 252-62.
9. Berry DL, Schwartzman RA, Brown DD. The expression pattern of thyroid hormone response genes in the tadpole tail identifies multiple resorption programs. *Dev Biol* 1998; 203: 12-23.
10. Wang Z, Brown DD. Thyroid hormone-induced gene expression program for amphibian tail resorption. *J Biol Chem* 1993; 268: 16270-8.
11. Li J, Liang VC, Sedgwick T, Wong J, Shi YB. Unique organization and involvement of GAGA factors in transcriptional regulation of the *Xenopus* stromelysin-3 gene. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 3018-25.
12. Ludwig MG, Basset P, Anglard P. Multiple regulatory elements in the murine stromelysin-3 promoter. *J Biol Chem* 2000; 275: 39981-90.
13. Knauper V, Lopez-Otin C, Smith B, Knight G, Murphy G. Biochemical characterization of human collagenase-3. *J Biol Chem* 1996; 271: 544-50.
14. Noel A, Santavica M, Stoll I, *et al.* Identification of structural determinants controlling human and mouse stromelysin-3 proteolytic activities. *J Biol Chem* 1995; 270: 22866-72.
15. Ishizuya-Oka A, Li Q, Amano T, Damjanovski S, Ueda S, Shi YB. Requirement for matrix metalloproteinase stromelysin-3 in cell migration and apoptosis during tissue remodeling in *Xenopus laevis*. *J Cell Biol* 2000; 150: 1177-88.
16. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic genes *in vivo* detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 947-55.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **L'IL-18: un nouvel acteur de l'athérosclérose.** Il est maintenant admis que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des artères qui a pour origine une agression initiale par le cholestérol-LDL sous forme oxydée, et dans laquelle de nombreux médiateurs pro-inflammatoires sont clairement impliqués [1, 2]. Récemment, Z. Mallat dans le groupe d'A. Tedgui a montré que l'IL-18, une cytokine pro-inflammatoire de la famille de l'IL-1 β , est exprimée dans les plaques d'athérosclérose, en particulier quand il existe des signes d'instabilité [3]. Produite par les macrophages, l'IL-18 stimule, en synergie avec l'IL-12, la production par les lymphocytes Th1 d'interféron γ , un des facteurs pro-inflammatoires clés impliqués dans la pathogénie de l'athérosclérose. Elle induit aussi l'expression par les cellules endothéliales de molécules d'adhérence et de nombreuses chi-

miokines. Tous ces éléments évoquaient un rôle de l'IL-18 dans l'athérosclérose. On sait en outre que l'activité de l'IL-18 est bloquée par un inhibiteur endogène appelé l'IL-18BP (pour IL-18 *binding protein*). La même équipe a donc évalué *in vivo* les effets de l'administration d'IL-18BP (par électrotransfert intramusculaire d'un plasmide exprimant l'IL-18BP) dans un modèle murin bien connu d'athérosclérose, les souris déficientes pour le gène de l'apolipoprotéine E [3]. L'âge de début du traitement (14 semaines) a été judicieusement choisi afin d'étudier à la fois le développement de nouvelles plaques (dans l'aorte thoracique descendante) et l'évolution des plaques déjà constituées (dans le sinus aortique). L'effet protecteur de l'IL-18BP est très net, aussi bien sur le développement de nouvelles lésions que sur les plaques déjà constituées. Celles-ci sont profondé-

ment modifiées avec une réduction de l'infiltration macrophagique, de l'apoptose et du contenu lipidique, et une augmentation du nombre de cellules musculaires lisses et du contenu en collagène. Tous ces effets sont connus pour favoriser la stabilité des plaques d'athérosclérose et donc limiter la survenue de rupture, érosion ou thrombus. L'IL-18 est donc à ajouter à la liste des cytokines inflammatoires impliquées dans l'athérosclérose et dont le blocage des voies de signalisation représente une voie thérapeutique potentielle.

[1. Tedgui, *et al. Med Sci* 2001; 17: 162-9.]

[2. Bonnet J. *Med Sci* 2001; 17: 559-67.]

[3. Mallat Z, *et al. Circulation* 2001; 104: 1598-603.]

[4. Mallat Z, *et al. Circ Res* 2001; 89: e41-5.]