

Ces résultats ont été confirmés dans des expériences *in vivo* : les globules rouges de rats diabétiques transfusés à des rats normaux ont une clairance augmentée qui peut être prévenue par l'injection d'anticorps anti-RAGE. De plus, les concentrations de substances réactives à l'acide thio-barbiturique augmentent dans le foie des rats transfusés. Cette élévation n'est pas observée si les animaux ont reçu des anticorps anti-récepteurs ou des anti-oxydants [6]. Par ailleurs, nous avons observé que les érythrocytes de rats diabétiques injectés à des rats normaux augmentent la perméabilité vasculaire, confirmant l'effet général des AGE sur cette perméabilité [7]. Le facteur NFκB des cellules endothéliales est également activé, ce qui peut conduire à une augmentation de la transcription de gènes comme ceux de cytokines qui pourraient intervenir dans la perméabilité.

Glycation non enzymatique et oxydation sont étroitement liées, aussi bien dans la formation des AGE que dans la capacité des AGE préparés *in vitro* d'induire des formes réactives de l'oxygène et d'oxyder les protéines et les lipoprotéines [8]. La source des formes réactives de l'oxygène est vrai-

semblablement les AGE à la surface endothéliale car la stimulation du récepteur par *cross linking* n'induit pas de stress oxydatif et les piègeurs de radicaux libres d'oxygène inhibent leur formation. D'autres mécanismes anti-oxydants présents dans les érythrocytes sont actifs, même après glycation, et peuvent limiter l'effet délétère des formes réactives de l'oxygène. La contribution des AGE associés aux érythrocytes à l'augmentation du stress oxydatif observée dans le plasma et les tissus des diabétiques n'est pas encore totalement claire ; cependant, l'interaction étroite et prolongée des érythrocytes avec l'endothélium suggère que ce mécanisme puisse être responsable de la corrélation statistique observée entre l'adhérence érythrocytaire et les complications vasculaires. Cet effet des érythrocytes diabétiques sur l'endothélium est analogue à celui des AGE solubles qui produisent aussi un stress oxydatif. La compréhension du rôle des AGE conforte donc l'idée de l'importance du contrôle de l'équilibre glycémique, de l'utilité du suivi du taux des protéines glyquées, et ouvre aussi de nouvelles orientations thérapeutiques.

J.-L.W.

1. Bunn H. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981 ; 30 : 613-7.
2. Ruderman N, Williamson J, Brownlee M. Glucose and diabetic vascular disease. *FASEB J* 1992 ; 6 : 2905-14.
3. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation endproducts in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1315-20.
4. Schmidt AM, Yan SD, Brett J, Mora R, Nowygrod R, Stern D. Regulation of human mononuclear phagocyte migration by cell surface binding proteins for advanced glycation endproducts. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 2155-68.
5. Wautier JL, Paton C, Wautier MP, Pintigny D, Abadie E, Passa P, Caen JP. Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes mellitus and its relation to vascular complications. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 237-42.
6. Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, Anderson G, Hori O, Zoukourian C, Capron L, Chappoy O, Yan S, Brett J, Guillausseau PJ, Stern D. Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface associated AGEs and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 7742-6.
7. Esposito C, Gerlach H, Brett J, Stern D, Vlassara H. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 1989 ; 170 : 1387-407.
8. Vlassara H, Valinsky J, Brownlee M, Cerami C, Nishimoto S, Cerami A. Advanced glycosylation endproducts on the erythrocyte cell surface induce receptor-mediated phagocytosis by macrophages. A model for turnover of aging cells. *J Exp Med* 1987 ; 166 : 539-49.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Une elliptocytose due à l'insertion d'un nouvel élément transposable dans le gène de la spectrine. Les elliptocytoses sont des anémies hémolytiques caractérisées par une forme en ellipse des globules rouges et ont pour origine une anomalie du squelette membranaire [1]. Des mutations d'une des chaînes de la spectrine ou de la protéine 4.1 sont le plus souvent en cause. L'équipe de Jiri Palek (Boston, MA, USA) vient de décrire une nouvelle anomalie de la spectrine, due à l'insertion d'un élément mobile dans le gène de la chaîne α de la spectrine [2]. Il s'insère dans l'exon 5 du gène de la spectrine α et entraîne sa délétion. La protéine résultante est donc tron-

quée et s'insère mal dans le réseau protéique sous-membranaire ; elle augmente de façon importante la présence de dimères de spectrine, protéine normalement tétramérique, ce qui explique l'anomalie de morphologie et de résistance des globules rouges. Ce n'est pas le premier exemple de maladie génétique liée à l'insertion d'éléments transposables dans un gène ; une hémophilie A a été rapportée à l'insertion d'un transposon LINE dans le gène du facteur VIII (*m/s n° 2, vol. 8, p. 169*), une neurofibromatose de type 1, survenue *de novo*, a été attribuée à la rétrotransposition d'un élément répété de type *Alu* qui empêchait l'excision normale d'un intron et entraînait

alors l'excision en bloc de deux introns et de l'exon au milieu (*m/s n° 1, vol. 8, p. 76*). Les éléments LINE (*long interspersed nuclear elements*) constituaient jusqu'à présent la seule famille connue de rétrotransposons non viraux humains [3] ; l'élément mobile décrit ici n'a pas d'analogie avec les membres de la famille LINE, ni avec les éléments SINE (*small interspersed nuclear elements*) et appartient sans doute à une nouvelle famille d'éléments transposables.

1. Delaunay J, Dhermy D. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 562-70.]
2. Hassoun H, et al. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 643-8.]
3. Vauzy C. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 1144-6.]