

■■■■ **L'endopeptidase neutre est présente dans l'endothélium vasculaire.** L'endopeptidase neutre (NEP), dénommée également enképhalinase, est une ectoenzyme à zinc ; elle inactive les enképhalines dans le système nerveux central et elle est impliquée dans le métabolisme de bien d'autres peptides, comme la substance P, la bradykinine, le peptide natriurétique auriculaire (ANP), l'endothéline, etc. La NEP a été trouvée dans de nombreux tissus et les taux les plus élevés ont été détectés dans la bordure en brosse du tube proximal rénal. Cependant, l'ablation des deux reins chez l'animal augmente assez peu la demi-vie plasmatique de l'ANP ; chez de tels animaux, l'administration d'un inhibiteur de la NEP retarde encore la disparition de l'ANP exogène de la circulation, témoignant de l'importance de la NEP extrarénale. Ainsi Llorens-Cortes *et al.* (Inserm U. 36, Collège de France ; et Institut Pasteur, Paris, France) [1] et Soleilhac *et al.* (Inserm U. 266, Cnrs UA 498 et Inserm U. 36, Paris, France) [2] ont bien démontré la présence de la NEP dans les cellules endothéliales vasculaires, d'origine veineuse ou artérielle ; la NEP endothéliale pourrait jouer un rôle cardiovasculaire important en modifiant le taux de certaines substances vasoactives circulantes. L'activité NEP a été identifiée dans les cellules endothéliales en culture provenant d'artère pulmonaire de bœuf et de porc, d'aorte et de veine ombilicale humaines, et de veine marginale de l'oreille de lapin, en utilisant un substrat synthétique et un substrat naturel, la bradykinine. L'activité est complètement bloquée par le thiorphan, un inhibiteur spécifique de la NEP. Au contraire des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des carboxypeptidases et des aminopeptidases sont sans effet. Soleilhac *et al.* [2] ont utilisé des préparations membranaires provenant d'artères et de veines et ont montré que la saponine qui détruit les cellules endothéliales, supprime plus de 90 % de l'activité. La NEP a été détectée en immunofluorescence dans la membrane plas-

matique de cellules endothéliales de lapin, en employant un anticorps monoclonal dirigé contre la NEP rénale [1]. L'ARN messager de la NEP a été détecté par *Northern blot* sous la forme d'un transcrite de 3,9 kb, très proche de celui retrouvé dans le rein de rat et de lapin [1]. Dans certaines cellules endothéliales, des transcrits de tailles différentes ont été identifiés, résultant peut-être d'un épissage différentiel qui conduirait à différentes isoformes de NEP. Enfin, pour la même quantité d'ARN messager de NEP, l'activité NEP est au moins 15 fois plus importante dans le rein de rat que dans les cellules endothéliales de lapin [1]. Il est intéressant de signaler que le peptide natriurétique d'origine cérébrale (BNP), différent de l'ANP et d'une espèce à l'autre, est également métabolisé par la NEP. La réponse biologique à l'administration de BNP de rat est accrue chez le rat spontanément hypertendu par un inhibiteur de la NEP, le SQ 28 603. Alors que le BNP humain est sans effet chez le rat hypertendu, il entraîne une réponse biologique chez le singe non anesthésié et cet effet est potentialisé par le SQ 28 603 [3] (Institut de recherche Bristol-Myers Squibb, New Jersey, USA).

[1. Llorens-Cortes C, *et al.* *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 14012-8.]

[2. Soleilhac JM, *et al.* *Mol Pharmacol* 1992 ; 41 : 609-14.]

[3. Seymow AA, *et al.* *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; 262 : 60-70.]

■■■■ **La S6 protéine kinase est une cible de l'action de la rapamycine.** La rapamycine est un immunosuppresseur qui se fixe à la même immunophiline que le FK-506, c'est-à-dire à la FK-506 BP. Cependant, ces deux immunosuppresseurs n'agissent pas de la même manière. Le FK-506, comme la ciclosporine, bloque l'activation post-traductionnelle de facteurs de transcription indispensables à l'activation des lymphocytes T, très probablement par interaction avec une protéine phosphatase, la calcineurine [1], alors que la

rapamycine n'a pas cette action. Des chercheurs de *Harvard Medical School* (Boston, MA, USA) [2] viennent de démontrer que la rapamycine, dans différents types de cellules lymphocytaires et non lymphocytaires, interfère avec une cascade de phosphorylations aboutissant à la protéine S6 de la sous-unité ribosomique 40 S. Toute stimulation de la croissance cellulaire s'accompagne très rapidement de la phosphorylation de cette protéine dont on pense qu'elle intervient dans l'augmentation de l'activité traductionnelle. La protéine S6 est phosphorylée par au moins deux types de protéine kinases, elles-mêmes activées par des voies différentes. La protéine kinase Rsk ou p85 Rsk S6 kinase est activée *in vitro* par phosphorylation sous l'effet d'une p42 MAP kinase qui répond à l'insuline et aux mitogènes. En revanche, la p70 S6 kinase n'est pas activée lorsqu'elle est phosphorylée par la MAP kinase. L'équipe de Boston a démontré que la rapamycine inhibait la phosphorylation de la p70 S6 kinase après stimulation de cellules COS ou de cellules hépatomateuses de rat par l'insuline ou des mitogènes alors qu'elle n'empêchait pas l'activation de la p85 Rsk S6 kinase. Parallèlement, le traitement par l'immunosuppresseur inhibe l'activité de la p70 S6 kinase sur la phosphorylation de la protéine ribosomique S6. On ne connaît pas le détail de l'activation de la p70 S6 kinase par l'insuline et les mitogènes, si bien que le niveau exact de l'intervention de la rapamycine ne peut être précisé. On ne connaît pas non plus, à part la protéine S6, les autres cibles de cette p70 S6 kinase. Ces résultats démontrent néanmoins que la rapamycine bloque une voie stimulée lors de l'induction de la prolifération et très probablement indispensable à cette dernière. Ce mécanisme pourrait expliquer son effet immunosuppresseur.

[1. Baumann G, Borel JF. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 366-71.]

[2. Price D, *et al.* *Science* 1992 ; 257 : 73-7.]