

LE CONTRÔLE DE LA TRANSCRIPTION GÉNÉRIQUE EN TANT QUE NOUVELLE CIBLE THÉRAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

C. DESMET (1), R. LOUIS (2), P. LEKEUX (3), F. BUREAU (4)

RÉSUMÉ : Les progrès récents dans la connaissance des mécanismes moléculaires de l'asthme ont permis d'améliorer significativement les traitements actuels de la maladie et d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le développement de stratégies thérapeutiques alternatives aux glucocorticoïdes inhalés. Le ciblage spécifique de l'activité des facteurs de transcription impliqués dans la pathogenèse de l'asthme constitue l'une des voies privilégiées de ces nouvelles stratégies. Cette revue vise à fournir une vue d'ensemble des nouvelles voies thérapeutiques de l'asthme les plus prometteuses basées sur le contrôle de l'expression génique au niveau transcriptionnel.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AP-1, Activator Protein-1; *GC*, glucocorticoïde; *GM-CSF*, Granulocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor; *GR*, récepteur aux glucocorticoïdes; *GRE* : élément de réponse aux glucocorticoïdes; *HRB*, hyperréactivité bronchique; *IL*, interleukine; *NF-κB*, Nuclear Factor-κB; *PPAR*, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor; *STAT*, Signal Transducer and Activator of Transcription; *TNF*, Tumour Necrosis Factor.

PATHOPHYSIOLOGIE DE L'ASTHME

L'asthme affecte 155 millions d'individus de par le monde, ce qui en fait la maladie allergique la plus répandue (1). De plus, malgré les progrès de la médecine, la prévalence de l'asthme ne fait que s'accroître (2).

L'asthme atopique est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisée par des épisodes récurrents d'obstruction bronchique et de sifflement. Sa pathogenèse est étroitement liée à une réponse inflammatoire allergique orchestrée par des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2) et dans laquelle les mastocytes, les basophiles, les éosinophiles mais également les cellules structurelles du poumon jouent un rôle important en tant qu'inducteurs et/ou d'effecteurs (3).

La composante inflammatoire allergique de l'asthme se caractérise par la surexpression d'un ensemble de cytokines, les cytokines de type Th2, à savoir notamment la surexpression de l'in-

CONTROL OF GENE EXPRESSION AS A NEW THERAPEUTIC TARGET IN ASTHMA

SUMMARY : The recent advances in the knowledge of the molecular mechanisms underlying asthma have led to a significant improvement of the current treatments of the disease and opened new perspectives for the development of therapeutic alternatives to inhaled corticosteroids. The selective targeting of transcription factors controlling the expression of the genes implicated in the pathogenesis of asthma is one of these privileged strategies. This review aims at describing the most promising new therapeutic targets in the control of asthmatic inflammation at the gene transcription level.

KEYWORDS : Transcription factor - Asthma - Glucocorticoid receptor - Nuclear Factor-κB - Activator Protein-1

terleukine (IL)-3, de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6, de l'IL-9, de l'IL-10 et du GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor). Les cytokines Th2 promeuvent la prolifération, la différenciation et l'activation des mastocytes et des éosinophiles, ainsi que la commutation isotypique vers la production d'IgE caractéristiques de l'asthme (figure 1A) (4). L'inflammation chronique des voies respiratoires sous-tendue par la réponse allergique se caractérise par la sur-expression locale de nombreuses molécules pro-inflammatoires, à savoir : 1) des cytokines pro-inflammatoires, qui amplifient l'inflammation pulmonaire; 2) des chémoattractants, tels que des chimiokines ou divers métabolites de l'acide arachidonique qui attirent les leucocytes au site de l'inflammation; 3) des molécules d'adhésion, qui jouent un rôle essentiel dans le recrutement, la margination, la diapédèse et la migration trans-endothéliale des leucocytes; et 4) des enzymes inflammatoires (figure 1B) (5, 6).

RÔLE DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION DANS L'INFLAMMATION ASTHMATIQUE

L'augmentation de la production de la plupart des molécules inflammatoires et des cytokines Th2 observée dans les voies respiratoires des sujets asthmatiques est le résultat d'un accroissement de l'expression génique; la plupart des gènes inflammatoires et des gènes codant pour les cytokines Th2 dont l'expression est accrue dans l'asthme ne sont que faiblement ou pas du tout exprimés chez les sujets sains (7). Ceci suggère donc que certains facteurs de transcription (protéines régulant l'expression génique), jouent un rôle clé dans la pathogenèse de l'asthme en

(1) Aspirant F.N.R.S., (3) Professeur, (4) Chargé de recherche, Département de Physiologie, Faculté de Médecine Vétérinaire, Centre de Thérapie Cellulaire et Moléculaire, ULg

(2) Professeur, Département de Pneumologie, CHU Sart Tilman, Liège

induisant l'expression des gènes inflammatoires (facteurs de transcription "pro-inflammatoires") et des gènes codant pour les cytokines Th2 (facteurs de transcription "pro-Th2") qui caractérise cette maladie (figure 1).

Moduler l'expression génique, en agissant sur l'activité des facteurs de transcription pro-inflammatoires ou pro-Th2, apparaît à l'heure actuelle comme l'une des voies de développement de nouvelles thérapies de l'asthme les plus prometteuses.

L'EXEMPLE DU RÉCEPTEUR AUX GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes inhalés (GC) constituent à l'heure actuelle la thérapie la plus efficace de l'asthme (8). Cependant, leur usage à long terme est limité par leurs effets secondaires (ostéoporose, inhibition de la croissance osseuse, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, désordres du métabolisme lipidique, ...) (9).

Les GC induisent leurs effets biologiques en activant le récepteur aux glucocorticoïdes (GR), un facteur de transcription membre de la super-famille des récepteurs nucléaires (10). Le GR activé est susceptible de moduler l'expression génique selon deux mécanismes distincts:

1) *La transactivation* : l'activation du GR par les GC résulte en l'augmentation de l'expression de différents gènes cibles. Les dimères de GR activés interagissent directement avec des séquences de régulation spécifiques (éléments

de réponse aux GC, GRE) présentes dans les régions de contrôle de l'expression des gènes (promoteurs).

2) *La transrépression* : L'activation du GR résulte en l'inhibition de l'expression de certains gènes selon différents mécanismes : i) les dimères de GR se lient à des GRE "négatifs" (nGRE) et inhibent l'expression du gène dont le promoteur contient cette séquence; ii) le GR empêche l'activité d'autres facteurs de transcription, soit en se liant directement à eux, soit en entrant en compétition avec ceux-ci pour des cofacteurs indispensables à leur activité. Une représentation simplifiée des mécanismes de transactivation et de transrépression de l'expression génique par les facteurs de transcription est donnée à la figure 2.

Il est généralement admis à l'heure actuelle que le phénomène de transactivation serait responsable de la majorité des effets secondaires liés à la prise de GC, tandis que la transrépression serait à l'origine des effets anti-inflammatoires bénéfiques de ceux-ci. Il semble, en effet, aujourd'hui acquis que les effets anti-inflammatoires des GC résultent essentiellement de la transrépression de facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que l'Activator Protein (AP)-1 ou le Nuclear Factor (NF)-κB (voir ci-après) (11, 12). Les efforts de la recherche pharmaceutique se sont donc notamment concentrés sur le développement de GC "dissociés", qui présenteraient une activité transactivatrice réduite tout en conservant leur potentiel transrépresseur sur les

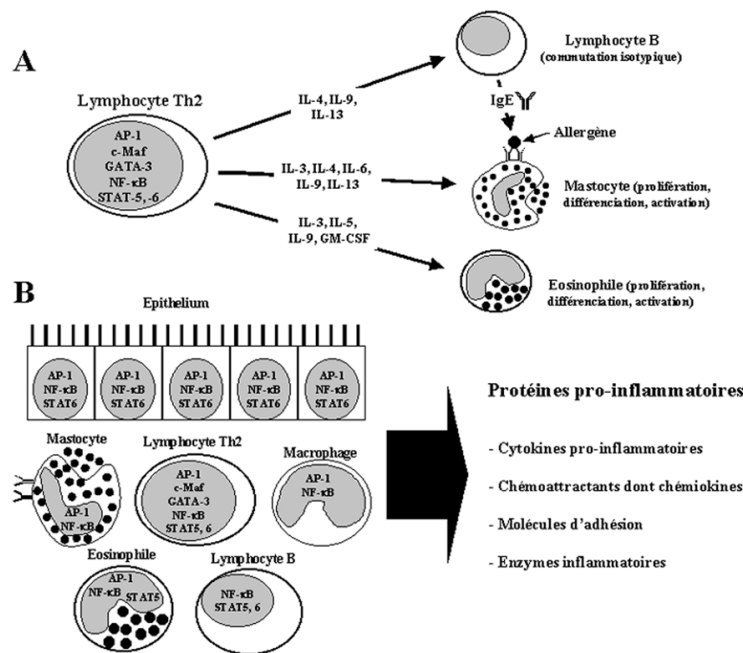


Figure 1 : Représentation simplifiée des mécanismes moléculaires et transcriptionnels régissant l'asthme. A) Composante inflammatoire allergique de l'inflammation asthmatique (adapté d'après Holgate (5)). B) Composante inflammatoire chronique de l'inflammation asthmatique

facteurs de transcription pro-inflammatoires. Différents GC présentant ces caractéristiques ont été développés (RU 24782, RU 24858, RU 40066, ...), dont les effets sont actuellement à l'étude (13). Des résultats préliminaires ont montré que ces GC dissociés exercent une forte activité transrépressive sur AP-1 et NF- κ B, mais peu d'activité transactivatrice *in vitro* (13, 14) et présentent un potentiel anti-inflammatoire quasi similaire à celui des GC "classiques" *in vivo*. Cependant, une étude complémentaire dans un modèle d'œdème pulmonaire a montré que les effets secondaires d'inhibition de la croissance osseuse et d'involution du thymus étaient également similaires à ceux des GC classiques (15).

L'amélioration du potentiel thérapeutique des GC et la réduction de leurs effets secondaires semblent donc plus complexes à obtenir qu'il ne l'a été envisagé jusqu'à ce jour. De plus, un nombre restreint, mais non négligeable de patients répondent peu aux traitements par GC inhalés (16). Au vu des limitations actuelles des GC, des efforts considérables sont déployés dans le but de développer de nouvelles stratégies anti-inflammatoires et anti-allergiques dans l'asthme. Celles-ci reposent sur un ciblage précis des aspects spécifiques de l'inflammation asthmatique, une caractéristique faisant fortement défaut aux traitements par GC. Ces nouvelles stratégies thérapeutiques se traduisent notamment par le développement d'anti-IgE (17) ou d'antagonistes de récepteurs aux leucotriènes (18). Une part importante de la recherche pharmaceutique se concentre également sur l'identification de nouveaux facteurs de transcription-cibles présentant un potentiel thérapeu-

tique dans l'asthme. Nous nous attacherons dans le paragraphe suivant à la description des nouvelles cibles les plus prometteuses.

AUTRES FACTEURS DE TRANSCRIPTION

NUCLEAR FACTOR- κ B

La famille NF- κ B est composée de cinq protéines structurellement apparentées appelées p50, p52, p65/RelA, RelB, et c-Rel/Rel. La forme la plus commune de NF- κ B est composée d'un hétérodimère p65/p50, bien que les différents membres de la famille puissent s'associer en différents homo- et hétérodimères. NF- κ B est un facteur de transcription ubiquiste qui joue un rôle particulièrement important dans les réponses immunes et inflammatoires. Il est activé par de nombreux stimuli (IL-1 β , TNF (Tumour Necrosis Factor)- α , IL-2, GM-CSF, stress oxydant, virus, lipopolysaccharide, ...) et contrôle l'expression de très nombreux gènes inflammatoires (cytokines pro-inflammatoires, chémokines, enzymes inflammatoires, molécules d'adhésion) (19).

NF- κ B a depuis longtemps été suggéré comme jouant un rôle important dans l'inflammation asthmatique. Ceci repose sur les observations suivantes : 1) quasi tous les gènes codant pour les protéines inflammatoires dont l'expression est accrue dans l'asthme possèdent des éléments de régulation pour NF- κ B au sein de leur promoteur (6); 2) les GC, qui sont les médicaments les plus puissants pour contrôler l'asthme, sont des inhibiteurs de l'activité de NF- κ B (11), 3) une corrélation étroite existe entre le degré d'activité de

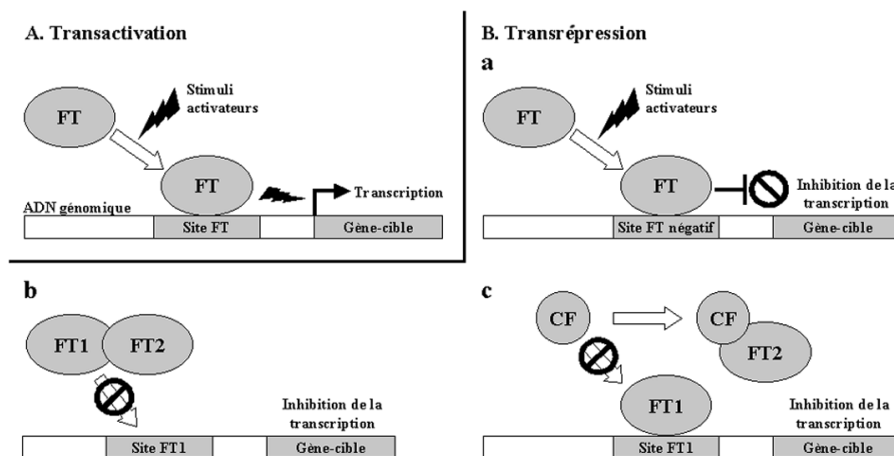


Figure 2. Représentation simplifiée des principaux mécanismes de transactivation et de transrépression de l'expression génique par les facteurs de transcription. A. Transactivation. Un facteur de transcription (FT) activé par un stimulus se fixe à un site de liaison spécifique (Site FT) de l'ADN génomique et active la transcription d'un gène cible. B. Les 3 mécanismes principaux de la transrépression. a. Un facteur de transcription se fixe à une site spécifique de régulation négative (Site FT négatif) et inhibe la transcription d'un gène cible. b. Un facteur de transcription (FT2) se lie à un autre facteur de transcription (FT1), empêchant ainsi la fixation de celui-ci à son site de liaison spécifique (Site FT1), ce qui résulte en l'inhibition de l'expression du gène cible de FT1. c. Un facteur de transcription (FT2) recrute un co-facteur (CF) indispensable à l'activité d'un autre facteur de transcription (FT1), empêchant ainsi ce dernier d'activer la transcription de son gène cible.

NF- κ B dans les bronches et la dysfonction pulmonaire chez des animaux souffrant d'"asthme" (20); 4) dans l'asthme, l'activité de NF- κ B est persistante et non pas transitoire (21, 22); 5) les animaux déficients pour des sous-unités de NF- κ B ne développent pas d'asthme (23-25).

Malgré l'abondance de ces données préliminaires, la reconnaissance formelle d'un rôle de NF- κ B dans l'asthme n'a pu être établie avec certitude que très récemment. Un obstacle majeur résidait, en effet, dans le développement d'inhibiteurs présentant une spécificité suffisante et une toxicité suffisamment limitée. Récemment, différents inhibiteurs de NF- κ B (SP650003, SP100030, MOL294, PNRI-299) ont été testés dans des modèles murins d'asthme (26-28). Ces molécules ont montré des effets positifs variables, tels qu'une réduction de l'infiltration bronchique des leucocytes, de la sécrétion de mucus et de cytokines Th2, voire de l'hyperréactivité bronchique (HRB). Ces molécules ne sont cependant pas des inhibiteurs spécifiques de NF- κ B, puisqu'elles n'agissent pas directement sur celui-ci, et inhibent également l'activité d'AP-1. Une étude récemment réalisée dans notre laboratoire a permis de démontrer, de manière non ambiguë, que l'inhibition réellement spécifique de NF- κ B présente bien un potentiel thérapeutique dans l'asthme (29). Dans cette étude, la spécificité de l'inhibition était assurée par l'utilisation de "leurres" deoxyribonucléiques, qui empêchent NF- κ B de se fixer au promoteur de ses gènes-cibles et d'activer leur expression. L'inhibition de NF- κ B a permis de réduire fortement les paramètres inflammatoires dans le poumon des souris asthmatiques (éosinophilie, sécrétion d'IL-5, d'IL-13 et d'éotaxine dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire, sécrétion de mucus, ...), ainsi que l'HRB, mais n'a pas conduit à une diminution des taux d'IgE circulantes, ni de la sécrétion d'IL-4 dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire (29). De nouveaux inhibiteurs pharmacologiques de NF- κ B sont actuellement en phase d'essais cliniques, mais les résultats obtenus avec ces molécules n'ont pas encore été divulgués.

ACTIVATOR PROTEIN-1

AP-1 est un facteur de transcription ubiquiste constitué de protéines de la famille Fos (cFos, FosB, Fra1, Fra2) et/ou de la famille Jun (c-Jun, JunB, JunD). Il existe sous la forme de différents dimères Fos/Jun ou Jun/Jun. AP-1 est activé par de nombreux stimuli (IL-1 β , TNF- α , esters de phorbol, stress oxydant, lipopolysaccharide, ...) et régule l'expression de très nombreux gènes inflammatoires (cytokines, enzymes inflamma-

toires, ...) (30). Tout comme NF- κ B, AP-1 s'est vu attribuer un rôle dans la pathogenèse de l'asthme et ce, d'après les observations suivantes : 1) quasi tous les gènes codant pour les protéines inflammatoires dont l'expression est accrue dans l'asthme possèdent des éléments de régulation pour AP-1 au sein de leur promoteur (6); 2) les GC inhibent l'activité d'AP-1 (12); 3) une expression accrue de c-fos, un composant d'AP-1, a été enregistrée dans l'épithélium de patients souffrant d'asthme comparés à des sujets sains (31); et 4) des souris partiellement déficientes pour une sous-unité d'AP-1 ne développent pas d'asthme (32).

Tout comme pour NF- κ B, l'étude directe du rôle d'AP-1 dans l'asthme est compliquée par l'absence d'inhibiteur spécifique. Les études réalisées à ce jour ont eu recours à des inhibiteurs non spécifiques inhibant également l'activité de NF- κ B (cfr ci-dessus). Par l'utilisation de leurres deoxyribonucléiques dirigés contre AP-1, une étude réalisée dans notre laboratoire a permis de montrer que l'inhibition spécifique d'AP-1 conduit à une réduction des signes d'inflammation dans les poumons de souris asthmatiques (éosinophilie, cytokines Th2 dont l'IL-4, sécrétion de mucus, ...), ainsi que de l'HRB et des taux d'IgE circulantes totales et spécifiques de l'allergène (Desmet et al., article soumis). Il ressort de manière surprenante de ces données préliminaires que l'inhibition d'AP-1 pourrait présenter plus d'effets bénéfiques que l'inhibition de NF- κ B dans la perspective d'un traitement de l'asthme. La principale problématique du développement de thérapies basées sur l'inhibition d'AP-1 réside en l'absence d'inhibiteurs pharmacologiques adéquats

PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS

Les Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) constituent une famille de la superfamille des récepteurs nucléaires dont trois membres sont actuellement connus : PPAR α , PPAR β/δ et PPAR γ . Les PPARs ont été initialement rapportés comme étant impliqués dans le métabolisme lipidique et lipoprotéique, dans l'homéostasie du glucose, la prolifération et la différenciation cellulaires et l'apoptose. Plus récemment, il a été suggéré que les PPARs pourraient également jouer un rôle dans les processus inflammatoires (33). En effet, il a été montré que l'activation des PPARs, en particulier PPAR α et PPAR γ , avait des effets anti-inflammatoires in vitro et dans un certain nombre de modèles animaux de maladies inflammatoires humaines telles que l'athérosclérose, la maladie de Crohn, l'arthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques. Dif-

férents mécanismes ont été mis en évidence pour expliquer ces effets anti-inflammatoires des PPARs (33). Les plus importants font intervenir la transrépression de facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que NF- κ B et AP-1. Les PPARs présentent donc une étonnante similitude avec le GR dans leur mode de fonctionnement anti-inflammatoire, ce qui explique l'intérêt considérable qu'ils suscitent actuellement.

Une étude récente, dans un modèle murin d'asthme, a montré que les animaux déficients pour le gène codant pour PPAR α développent un asthme plus grave que les animaux de type sauvage. L'activation pharmacologique de PPAR γ conduit, quant à elle, à une amélioration des paramètres inflammatoires et allergiques (éosinophilie, taux de cytokines Th2 et pro-inflammatoires, IgE circulantes, HBR, ...) chez les souris asthmatiques (34). Les PPARs constituent donc potentiellement un cible thérapeutique intéressante dans l'asthme, bien que des études complémentaires soient souhaitables afin de confirmer ces observations préliminaires.

GATA-3

GATA-3 appartient à la famille GATA, dont six membres sont connus (GATA-1 à GATA-6). D'après leur profil d'expression et leur structure, les GATA peuvent être répartis en hématopoïétiques (GATA-1 à GATA-3) et non hématopoïétiques (GATA-4 à GATA-6). GATA-3 est un facteur de transcription clé dans le développement des maladies allergiques. En effet, il est l'un des acteurs majeurs de la différenciation des lymphocytes Th2 et joue un rôle essentiel dans l'expression des cytokines Th2 (35).

En liaison avec le rôle majeur des lymphocytes Th2 dans l'asthme, une expression accrue de GATA-3 est enregistrée dans les voies respiratoires de patients asthmatiques comparés à des sujets sains et est corrélée à une augmentation de l'expression d'IL-5 et de l'HRB (36). La confirmation de l'implication de GATA-3 dans l'inflammation asthmatique a été démontrée par l'inhibition *in vivo* de l'expression de GATA-3 dans les cellules du poumon par la technique des ARN anti-sens (37). Le blocage de l'activité GATA-3, dans un modèle murin d'asthme, a ainsi permis d'inhiber significativement l'inflammation pulmonaire (infiltration éosinophilique, production des cytokines Th2) et l'HRB. L'inhibition de l'expression et/ou de l'activité de GATA-3 au sein des voies respiratoires constituerait vraisemblablement une voie thérapeutique très spécifique (inhibition sélective de l'expression des seules cytokines Th2) de l'inflammation allergique caractéristique de

l'asthme. Aucune étude clinique n'est en cours à notre connaissance, vraisemblablement suite à l'absence d'inhibiteur pharmacologique adéquat de l'activité de GATA-3.

c-MAF

c-Maf appartient à la famille de facteurs de transcription Maf, qui comprend de nombreux membres (c-Maf, MafB, L-Maf/MafA, MafK, MafF, ...) impliqués dans divers processus de développement et de différenciation. C-Maf est spécifiquement exprimé dans les lymphocytes Th2 par opposition aux autres types de lymphocytes T auxiliaires et joue un rôle crucial dans l'expression de la cytokine Th2 prototypique IL-4 (38). Cependant, contrairement à GATA-3, il semble que c-Maf ne régule l'expression que de l'IL-4 et pas des autres cytokines Th2.

Comme dans le cas de GATA-3, une expression accrue de c-Maf est enregistrée dans les cellules du poumon des patients asthmatiques comparés à des sujets sains (39). C'est cependant là la seule évidence dont nous disposons aujourd'hui concernant une implication potentielle de c-Maf dans la pathogenèse de l'asthme. Des études complémentaires s'avèrent nécessaires afin de déterminer son éventuel intérêt en tant que cible thérapeutique.

SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION

Les STATs (Signal Transducer and Activator of Transcription) sont une famille de facteurs de transcription ubiquistes impliqués dans la transduction du signal délivré par de nombreux polypeptides extracellulaires. Ils sont, notamment, essentiels à la réponse sélective des cellules à certaines cytokines. Sept membres sont actuellement connus chez les mammifères : STAT1 à STAT4, STAT5A/B et STAT6 (40). Parmi les STATs, STAT5A/B et STAT6 ont vraisemblablement une importance particulière dans la pathogenèse de l'asthme.

STAT5A/B est, notamment, responsable de la transduction du signal de l'IL-3, de l'IL-5 et du GM-CSF, trois cytokines jouant un rôle primordial dans la promotion de la différenciation et de la survie des granulocytes (41). Il joue donc un rôle essentiel dans l'éosinophilie caractéristique de l'asthme, ainsi que dans la perpétuation de l'inflammation pulmonaire en promouvant la survie des granulocytes au sein des voies respiratoires. Une étude de notre laboratoire a mis en évidence une activité accrue de STAT5 dans un modèle animal d'asthme, laquelle était corrélée à l'augmentation de la survie des granulocytes présents dans le poumon des animaux malades (42). D'après

une étude récente, il semblerait également que STAT5 joue un rôle déterminant dans la capacité des éosinophiles à produire des cytokines Th2 (42). STAT5 joue donc apparemment un rôle important dans l'asthme, mais des études directes des effets de son activité *in vivo* manquent encore avant de conclure définitivement à un potentiel thérapeutique de son inhibition.

STAT6 est activé uniquement par l'IL-4 et l'IL-13. Il est le facteur de transcription principal dans la médiation des effets des cytokines Th2, dans le développement des lymphocytes Th2, et dans l'établissement du phénotype allergique (40). Une expression accrue de STAT6 est enregistrée dans les poumons de patients asthmatiques comparés à des individus sains (39). Le STAT6 présent dans l'épithélium des voies respiratoires serait également le facteur de transcription nécessaire et suffisant à l'induction de l'hyperréactivité bronchique (43). STAT6 joue incontestablement un rôle central dans la pathogenèse de l'asthme, mais son potentiel thérapeutique n'est que peu étudié à l'heure actuelle.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'épidémie mondiale d'asthme est en pleine expansion et le besoin de thérapeutiques efficaces ne se fera que plus pressant dans les années à venir. Si les GC inhalés demeurent le traitement le plus efficace de la maladie, leurs limitations actuelles et le nombre non négligeable de patients insuffisamment contrôlés par ces molécules rend le développement de stratégies alternatives indispensable. Le contrôle de l'activité des facteurs de transcription régulant l'expression des gènes impliqués dans la pathogenèse de l'asthme constitue l'une des stratégies d'avenir afin d'assurer une plus grande efficacité et une plus grande spécificité du traitement de la maladie. Des cibles potentielles ont été identifiées, d'autres ont vu leur potentiel thérapeutique confirmé *in vivo*, d'autres encore sont déjà en phase d'études cliniques. Les années à venir devraient voir le développement de nouvelles molécules plus efficaces, plus spécifiques et plus sûres issues des recherches basées sur la compréhension approfondie des mécanismes transcriptionnels régissant l'inflammation asthmatique.

RÉFÉRENCES

- Cookson W.— The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*, 1999, **25**, B5-B11.
- Dubois P, Degraeve E, Vandenplas O.— Asthma and airway hyperresponsiveness among Belgian conscripts, 1978-91. *Thorax*, 1998, **53**, 101-105.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW et al.— Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **161**, 1720-1745.
- Romagnani S.— Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol*, 1994, **12**, 227-257.
- Holgate ST.— The epidemic of allergy and asthma. *Nature*, 1999, **402**, B2-B4
- Barnes PJ, Adcock IM.— Transcription factors and asthma. *Eur Respir J*, 1998, **12**, 221-234.
- Barnes PJ, Chung KF, Page CP— Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev*, 1998, **50**, 515-596.
- Suissa S, Ernst P.— Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **107**, 937-944.
- Belvisi MG, Brown TJ, Wicks S et al.— New glucocorticosteroids with an improved therapeutic ratio? *Pulm Pharmacol Ther*, 2001, **14**, 221-227.
- Barnes PJ.— Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)*, 1998, **94**, 557-572.
- Caldenhoven E, Liden J, Wissink S et al.— Negative cross-talk between RelA and the glucocorticoid receptor: a possible mechanism for the antiinflammatory action of glucocorticoids. *Mol Endocrinol*, 1995, **9**, 401-412.
- Schule R, Rangarajan P, Kliewer S et al.— Functional antagonism between oncoprotein c-Jun and the glucocorticoid receptor. *Cell*, 1990, **62**, 1217-1226.
- Vayssiere BM, Dupont S, Choquart A et al.— Synthetic glucocorticoids that dissociate transactivation and AP-1 transrepression exhibit antiinflammatory activity *in vivo*. *Mol Endocrinol*, 1997, **11**, 1245-1255.
- Vanden Berghe W, Francesconi E, De Bosscher K et al.— Dissociated glucocorticoids with anti-inflammatory potential repress interleukin-6 gene expression by a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. *Mol Pharmacol*, 1999, **56**, 797-806.
- Belvisi MG, Wicks SL, Battram CH et al.— Therapeutic benefit of a dissociated glucocorticoid and the relevance of *in vitro* separation of transrepression from transactivation activity. *J Immunol*, 2001, **166**, 1975-1982.
- Adcock IM, Lane SJ.— Corticosteroid-insensitive asthma: molecular mechanisms. *J Endocrinol*, 2003, **178**, 347-355.
- Louis R.— Anti-IgE: a significant breakthrough in the treatment of airway allergic diseases. *Allergy*, 2004, **59**, 698-700.
- Louis R, Neven I, Quadvlieg V et al.— Cysteinyl-leukotrienes: important mediators in asthma. *Rev Med Liege*, 1997, **52**, 598-602.
- Pahl HL.— Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene*, 1999, **18**, 6853-6866.
- Bureau F, Bonizzi G, Kirschvink N et al.— Correlation between nuclear factor-kappaB activity in bronchial brushing samples and lung dysfunction in an animal model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **161**, 1314-1321.

21. Bureau F, Delhalle S, Bonizzi G et al.— Mechanisms of persistent NF- κ B activity in the bronchi of an animal model of asthma. *J Immunol*, 2000, **165**, 5822-5830.
22. Hart LA, Krishnan VL, Adcock IM et al.— Activation and localization of transcription factor, nuclear factor-kappaB, in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, **158**, 1585-1592.
23. Yang L, Cohn L, Zhang DH et al.— Essential role of nuclear factor kappaB in the induction of eosinophilia in allergic airway inflammation. *J Exp Med*, 1998, **188**, 1739-1750.
24. Donovan CE, Mark DA, He HZ et al.— NF- κ B/Rel transcription factors: c-Rel promotes airway hyperresponsiveness and allergic pulmonary inflammation. *J Immunol*, 1999, **163**, 6827-6833.
25. Das J, Chen CH, Yang L et al.— A critical role for NF- κ B in GATA3 expression and TH2 differentiation in allergic airway inflammation. *Nat Immunol*, 2001, **2**, 45-50.
26. Huang TJ, Adcock IM, Chung KF.— A novel transcription factor inhibitor, SP100030, inhibits cytokine gene expression, but not airway eosinophilia or hyperresponsiveness in sensitized and allergen-exposed rat. *Br J Pharmacol*, 2001, **134**, 1029-1036.
27. Nguyen C, Teo JL, Matsuda A et al.— Chemogenomic identification of Ref-1/AP-1 as a therapeutic target for asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**, 1169-1173.
28. Henderson WR Jr, Chi EY, Teo JL et al.— A small molecule inhibitor of redox-regulated NF- κ B and activator protein-1 transcription blocks allergic airway inflammation in a mouse asthma model. *J Immunol*, 2002, **169**, 5294-5299.
29. Desmet C, Gosset P, Pajak B et al.— Selective blockade of NF- κ B activity in airway immune cells inhibits the effector phase of experimental asthma. *J Immunol*, 2004, **173**, 5766-5775.
30. Shaulian E, Karin M.— AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol*, 2002, **4**, E131-E136.
31. Demoly P, Basset-Seguín N, Chanez P et al.— c-fos proto-oncogene expression in bronchial biopsies of asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1992, **7**, 128-133.
32. Hartenstein B, Teurich S, Hess J et al.— Th2 cell-specific cytokine expression and allergen-induced airway inflammation depend on JunB. *EMBO J*, 2002, **21**, 6321-6329.
33. Delerive P, Fruchart JC, Staels B.— Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol*, 2001, **169**, 453-459.
34. Woerly G, Honda K, Loyens M et al.— Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma down-regulate allergic inflammation and eosinophil activation. *J Exp Med*, 2003, **198**, 411-421.
35. Ray A, Cohn L.— Th2 cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation. *J Clin Invest*, 1999, **104**, 985-993.
36. Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R et al.— Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, **103**, 215-222.
37. Finotto S, De Sanctis GT, Lehr HA et al.— Treatment of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness by antisense-induced local blockade of GATA-3 expression. *J Exp Med*, 2001, **193**, 1247-1260.
38. Kim JI, Ho IC, Grusby MJ et al.— The transcription factor c-Maf controls the production of interleukin-4 but not other Th2 cytokines. *Immunity*, 1999, **10**, 745-751.
39. Taha R, Hamid Q, Cameron L et al.— T helper type 2 cytokine receptors and associated transcription factors GATA-3, c-MAF, and signal transducer and activator of transcription factor-6 in induced sputum of atopic asthmatic patients. *Chest*, 2003, **123**, 2074-2082.
40. Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J et al.— Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene*, 2002, **285**, 1-24.
41. Turlej RK, Fievez L, Sandersen CF et al.— Enhanced survival of lung granulocytes in an animal model of asthma: evidence for a role of GM-CSF activated STAT5 signalling pathway. *Thorax*, 2001, **56**, 696-702.
42. Zhu Y, Chen L, Huang Z et al.— Cutting edge: IL-5 primes Th2 cytokine-producing capacity in eosinophils through a STAT5-dependent mechanism. *J Immunol*, 2004, **173**, 2918-2922.
43. Kuperman DA, Huang X, Koth LL et al.— Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyper-reactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med*, 2002, **8**, 885-889.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. F. Bureau, Département de physiologie, Université de Liège.
fabrice.bureau@ulg.ac.be
Tel : +32/43664030, Fax : +32/43662935