

RÉFÉRENCES

17. Hardingham GE, Chawla S, Johnson CM, Bading H. Distinct functions of nuclear and cytoplasmic calcium in the control of gene expression. *Nature* 1997; 385: 260-5.
18. Carrion AM, Link WA, Ledo F, Mellstrom B, Naranjo JR. DREAM is a Ca^{2+} -regulated transcriptional repressor. *Nature* 1999; 398: 80-4.
19. Furuichi T, Furutama D, Hakamata Y, Nakai J, Takeshima IH, Mikoshiba K. Multiple types of ryanodine receptor/ Ca^{2+} release channels are differentially expressed in rabbit brain. *J Neurosci* 1994; 14: 4794-805.
20. Giannini G, Conti A, Mammarella S, Scrobogna M, Sorrentino V. The ryanodine receptor/calcium channel genes are widely and differentially expressed in murine brain and peripheral tissues. *J Cell Biol* 1995; 128: 893-903.
21. Martin C, Chapman KE, Seckl JR, Ashley RH. Partial cloning and differential expression of ryanodine receptor/calcium-release channel genes in human tissues including the hippocampus and cerebellum. *Neuroscience* 1998; 85: 205-16.
22. Sah P, Bekkers JM. Apical dendritic location of slow afterhyperpolarization current in hippocampal pyramidal neurons: implications for the integration of long-term potentiation. *J Neurosci* 1996; 16: 4537-42.
23. Nakanishi S, Kuwajima G, Mikoshiba K. Immunohistochemical localization of ryanodine receptors in mouse central nervous system. *Neurosci Res* 1992; 15: 130-42.
24. Seymour-Laurent KJ, Barish ME. Inositol 1,4,5-triphosphate and ryanodine receptor distributions and patterns of acetylcholine- and caffeine-induced calcium release in cultured mouse hippocampal neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 2592-608.
25. Gerasimenko OV, Gerasimenko JV, Tepikin AV, Petersen OH. ATP-dependent accumulation and inositol triphosphate- or cyclic ADP-ribose-mediated release of Ca^{2+} from the nuclear envelope. *Cell* 1995; 80: 439-44.
26. Alkon DL, Nelson TJ, Zhao W, Cavallaro S. Time domains of neuronal Ca^{2+} signaling and associative memory: steps through a calyculin, ryanodine receptor, K^{+} channel cascade. *TINS* 1998; 21: 529-37.
27. Sutko JL, Airey JA, Welch W, Ruest L. The pharmacology of ryanodine and related compounds. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 53-95.

Pascal Chameau
Yvonne Van De Vrede
Estelle Lucas-Meunier
Gérard Baux
Philippe Fossier

Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire, Cnrs, 1, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

TIRÉS À PART

P. Fossier.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Vivre et ne pas laisser mourir.

PEA-15 est une petite molécule de 15 kDa phosphorylée par la protéine-kinase C et la kinase dépendante du calcium et de la calmoduline de type 2, exprimée en grande abondance dans le système nerveux, et plus particulièrement dans les astrocytes. La présence d'un domaine DED (*death effector domain*) au niveau de la partie amino-terminale de la molécule suggérerait un rôle dans la modulation de la cascade apoptotique initiée par les récepteurs TNFR1 ou Fas. De fait la transfection de PEA-15 dans des cellules de la lignée MCF7 protège ces cellules de la mort cellulaire induite par FasL ou TNF [1]. La démonstration du mécanisme d'action appelle cependant des réserves, de même que l'usage exclusif de l'autocitation. Heureusement un second article vient effectivement démon-

trer le rôle protecteur de PEA-15 dans un cadre plus physiologique [2]. PEA-15 interagit *in vitro* avec l'adaptateur FADD et la pro-caspase 8, le domaine DED s'avérant nécessaire mais non suffisant. L'étude est poursuivie sur des cellules issues d'une souche de souris mutante, dont le gène codant pour *PEA-15* a été invalidé par recombinaison homologue. Les astrocytes de souris sauvages, qui expriment PEA-15, sont résistants au TNF, tandis que 60 % des astrocytes de souris mutantes *PEA-15^{-/-}* entrent en apoptose dans les 24 h suivant le traitement par TNF. La réexpression de la protéine après transfection restaure la protection contre les effets délétères du TNF. *In vivo*, les astrocytes sont des cellules présentatrices d'antigène dans le système nerveux central. Ils produisent un grand nombre de cytokines dont le TNF,

qui a pour principal effet physiologique d'induire, par une boucle autocrine, la synthèse de molécules d'adhérence responsables du recrutement des lymphocytes. Le rôle protecteur du TNF dans le système nerveux est d'ailleurs confirmé par l'aggravation des conséquences d'un traumatisme crânien chez des souris porteuses d'une délétion du récepteur TNFR1 [3]. Mais la production de TNF par les astrocytes et ses effets protecteurs *via* le facteur NF- κ B sont retardés dans le temps, ce qui demande dès le départ une rigoureuse protection contre une réaction réellement... suicidaire.

- [1. Condorelli G, *et al. Oncogene* 1999; 18: 4409-15.]
[2. Kitsberg D, *et al. J Neurosci* 1999; 19: 8244-51.]
[3. Sullivan PG, *et al. J Neurosci* 1999; 19: 6248-56.]