

■■■■ **FLIP entraîne un flop de la défense.** Dans le système immunitaire, l'activation de FAS ou de TNF β , récepteurs possédant des domaines de mort, déclenche la cascade apoptotique. Parmi les inhibiteurs contrôlant ces récepteurs, une nouvelle famille, celle des vFLIPs (*FLICE-[Fas-associated death domain-like IL-1 β -converting enzyme]-Inhibitory Proteins*) a été initialement mise en évidence dans plusieurs virus herpétiques, et leurs homologues cellulaires dans certaines tumeurs, en particulier des mélanomes humains. Deux groupes, l'un américain [1], l'autre néerlandais [2], montrent que les protéines FLIP détournent la surveillance du système immunitaire et facilitent la croissance tumorale. Lorsque vFLIP est surexprimé dans des cellules de lymphome injectées à des souris syngéniques, la fréquence de développement des tumeurs et la masse tumorale augmentent, par échappement à la surveillance exercée par les cellules T. Chez l'animal greffé avec des cellules lymphomateuses exprimant des taux variables de cFLIP, l'efficacité du rejet des tumeurs est inversement proportionnelle à l'expression relative de cFLIP. *In vitro*, les tumeurs capables de se développer malgré un taux d'expression faible de cFLIP deviennent résistantes à la mort cellulaire relayée par FAS et voient leur expression de cFLIP

augmenter. Tout se passe donc comme si les cellules tumorales inventaient des mécanismes toujours plus perfectionnés pour échapper à la lyse cellulaire par les cellules cytotoxiques. Il reste à déterminer si d'autres types de tumeurs expriment sinon les protéines FLICE, du moins des molécules apparentées. Dans cette éventualité, la possibilité d'inhiber l'expression de FLIP ouvre peut-être une nouvelle voie pour le développement de stratégies thérapeutiques dans le but de bloquer la progression tumorale.

[1. Djerbi M, *et al. J Exp Med* 1999; 190: 1025-31.]

[2. Medema JP, *et al. J Exp Med* 1999; 190: 1033-8.]

■■■■ **Apoptose : un nouvel Akt.** Le front des connaissances sur l'apoptose et ses régulations avance sans relâche, ici sur le contrôle de la cascade menant à la mort cellulaire, là sur l'initiation de la voie d'activation du facteur NF- κ B, assurant la survie. Dans ce dernier cas, une étape-clé est l'activation des kinases IKK α et β (*m/s* 1999, n° 3, p. 419 et n° 5, p. 748). Après NIK, IKK γ /NEMO et les PKC atypiques, voici qu'entre en scène la protéine-kinase B ou Akt. Il s'agit d'une sérine/thréonine kinase activée

secondairement à la phosphoinositide-3-OH kinase (PI3K). Akt/PKB est surexprimée et activée dans de nombreuses tumeurs. De même le rôle d'Akt dans l'inhibition de l'apoptose n'est pas nouveau. Il a été montré qu'elle pouvait phosphoryler Bad, inhibant ainsi la liaison de Bad sur Bcl-xL, et phosphoryler la caspase-9, inhibant l'activité de l'enzyme. Trois articles démontrent maintenant l'activation de NF- κ B par Akt [1-3]. De façon intéressante, même si certains aspects semblent contradictoires, les auteurs identifient des cibles différentes pour la kinase en travaillant sur des systèmes cellulaires différents. Ainsi dans des cellules épithéliales de type 293, le TNF α stimule la PI3K et Akt, un effet bloqué par l'inhibiteur de PI3K, la wortmanine. Akt activée phosphoryle ici IKK α et la transfection d'un dominant négatif d'IKK α bloque l'effet du TNF [1]. Au contraire, sur des fibroblastes en culture primaire, le TNF n'active pas la PI3K, et c'est le PDGF (*platelet derived growth factor*) qui protège les cellules en phosphorylant IKK β *via* Akt [2].

[1. Ozes ON, *et al. Nature* 1999; 401: 82-5.]

[2. Romashkova JA, Makarov SS. *Nature* 1999; 401: 86-90.]

[3. Kane LP, *et al. Curr Biol* 1999; 9: 601-4.]