

## SODD... un silence de mort !

Les *death domain* d'interaction protéine-protéine, impliqués dans l'initiation de la mort cellulaire programmée, sont présents dans les récepteurs membranaires des ligands appartenant à la famille des TNF [1, 2], ainsi que dans les récepteurs Fas [3] (*m/s* 1997, n° 1, p. 83-8), et DR (*death receptor*) [4] (*m/s* 1997, n° 11, p. 1343). On trouve ces mêmes domaines dans des protéines adaptatrices comme TRADD, FADD, TRAF, RIP (*m/s* 1996, n° 4, p. 541), ou effectrices (à activité caspase) comme ICH ou FLICE (*m/s* 1996, n° 11, p. 1263). Après fixation du TNF $\alpha$  sur son récepteur de type I, la protéine TRADD s'associe au récepteur, puis recrute d'autres protéines comme TRAF2, FADD et RIP [1]. Le complexe multiprotéique ainsi formé est alors capable d'induire (*figure 1*), selon le contexte cellulaire, l'apoptose *via* la cascade d'activation des

caspases (*m/s* 1998, n° 1, p. 9-17) et/ou la transcription de gènes contrôlés par les facteurs de transcription NF- $\kappa$ B (*m/s* 1995, n° 7, p. 957-65) après phosphorylation d'I $\kappa$ B, et Jun [5] par la MAP kinase JNK [6].

L'équipe de David Goeddel, à la recherche de protéines interagissant avec le *death domain* du récepteur DR3, vient de cloner, par expression dans le système double hybride de levure, un facteur protéique, SODD (*silencer of death domain*). SODD lie spécifiquement le *death domain* des récepteurs DR3 (mais ne reconnaît ni DR4 ni DR5), TNF de type 1 (mais pas de type 2), ni Fas [7], spécificité d'interaction qui a été confirmée dans des expériences de co-immunoprécipitation et par l'absence de liaison de SODD au récepteur TNF-R1 lorsqu'il est muté dans le *death domain*. Le nom de SODD se justifie car la protéine, en

se liant au *death domain* du récepteur TNF-1, empêche TRADD de s'y fixer, et bloque en aval la formation d'un complexe moléculaire pro-apoptotique (*figure 1*). La structure des adaptateurs cytoplasmiques FADD, RIP ou TRADD inclut aussi un *death domain*, mais SODD ne s'y associe pas. L'analyse de la cinétique d'association de SODD au récepteur TNF-R1 révèle un processus biphasique : dans les conditions physiologiques, la stimulation du récepteur par la fixation de son ligand, le TNF $\alpha$ , induit la dissociation de SODD au profit des formes endogènes des adaptateurs TRADD et TRAF2, dissociation transitoire puisque 10 minutes après l'addition de TNF $\alpha$ , SODD endogène se réassocie au récepteur TNF-R1 aux dépens de TRAF2 et de TRADD. La disparition rapide de SODD semble correspondre à la cinétique d'activation de NF- $\kappa$ B, mais décrypter le rôle régula-

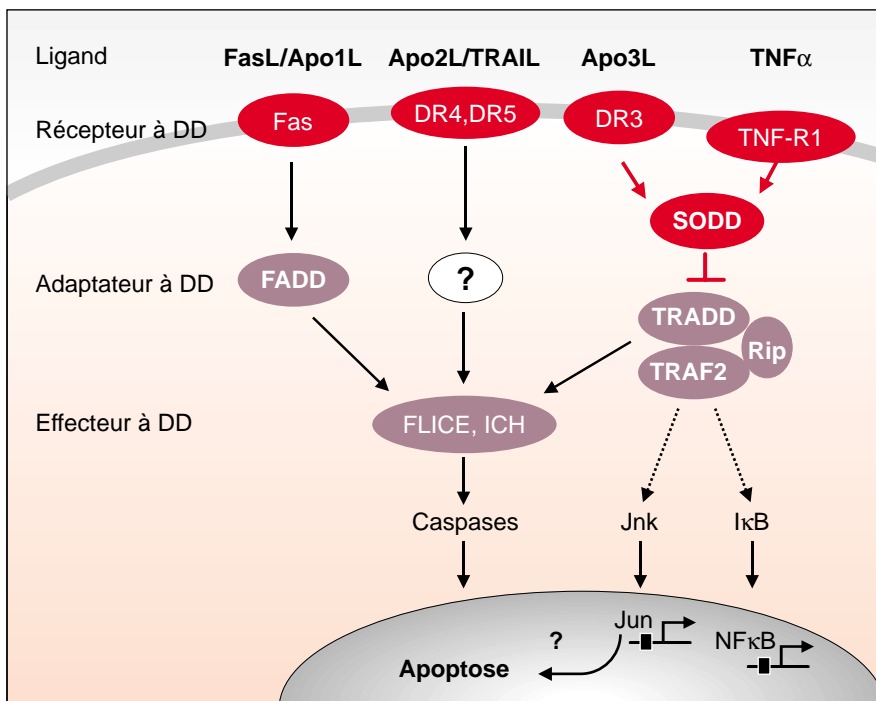


Figure 1. **Localisation de SODD dans la cascade de signalisation du récepteur du TNF $\alpha$  inducteur d'apoptose.** Les flèches rouges indiquent les interactions de la protéine SODD. Les flèches noires en trait continu représentent une activation directe, celles en pointillé une activation avec des étapes intermédiaires. ApoL (apoptosis ligand); DD (death domain); DR (death receptor); FADD (Fas-activated death domain); FLICE (FADD-like interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme); ICH (interleukin converting enzyme homolog); I $\kappa$ B (inhibitory kappa B); JNK (Jun kinase); NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B); RIP (receptor interacting protein); TNF (tumor necrosis factor); TRADD (TNF-receptor associated death domain); TRAF (TNF-receptor associated FADD); TRAIL (TNF-receptor associated interacting ligand).

teur de SODD sur toutes les signalisations induites en réponse à l'activation du récepteur TNF-R1 nécessitera une étude plus détaillée, et sur un temps plus long. La surexpression de SODD n'induit en elle-même aucune des cascades de signalisation induites par le récepteur TNF-R1, que ce soient les voies d'activation de JNK, NF- $\kappa$ B ou celle conduisant à l'apoptose (figure 1). Au contraire, elle bloque l'activité transcriptionnelle de NF- $\kappa$ B, que celle-ci soit spontanée ou induite par l'action du TNF $\alpha$ . A l'inverse, l'inhibition de la production de SODD par des oligonucléotides antisens de l'ARN SODD augmente considérablement l'effet du TNF $\alpha$  sur l'activité transcriptionnelle de NF- $\kappa$ B. Ces données sont confirmées par l'analyse de la viabilité cellulaire, la surexpression de SODD bloquant totalement l'apoptose induite par le TNF $\alpha$ . La neutralisation de la syn-

thèse de la protéine par des oligonucléotides anti-sens restaure l'effet apoptotique du TNF $\alpha$ . La protéine SODD, en bloquant la fixation de TRADD au niveau du récepteur TNF-R1, empêche TRADD d'y recruter d'autres protéines à *death domain*, et bloque le processus de mort programmée. Sachant que SODD ne peut s'associer qu'aux seuls récepteurs DR3 et TNF-R1, il reste à caractériser les régulateurs négatifs des autres récepteurs initiateurs de la mort cellulaire programmée, seule issue pour agir en amont sur ce phénomène. Par ailleurs, on connaît les capacités d'activation spontanée du récepteur TNF-R1 lorsqu'il est surexprimé [8]. Si, dans cette situation, SODD est capable de bloquer toute signalisation issue d'un complexe TNF-R1, son mécanisme d'action pourrait être de type dominant-négatif endogène.

G.L'A.

1. Baker SJ, Reddy EP. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene* 1998; 17: 3261-70.
2. Natoli G, Costanzo A, Guido F, Moretti F, Levrero M. Apoptotic, non-apoptotic, and anti-apoptotic pathways of tumor necrosis factor signalling. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 915-20.
3. Solary E, Micheau O, Dimanche-Boitrel MT, Martin F. The Fas/Fas-ligand system: implications in the antitumor immune response and in the activity of cytotoxic agents. *Bull Cancer* 1998; 85: 685-94.
4. Golstein P. Cell death: TRAIL and its receptors. *Curr Biol* 1997; 7: R750-3.
5. Basu S, Kolesnick R. Stress signals for apoptosis: ceramide and c-Jun kinase. *Oncogene* 1998; 17: 3277-85.
6. Reinhard C, Shamooin B, Shyamala V, Williams LT. Tumor necrosis factor alpha-induced activation of c-jun N-terminal kinase is mediated by TRAF2. *EMBO J* 1997; 16: 1080-92.
7. Jiang Y, Woronicz JD, Liu W, Goeddel DV. Prevention of constitutive TNF receptor 1 signaling by silencer of death domains. *Science* 1999; 283: 543-6.
8. Haridas V, Darnay BG, Natarajan K, Heller R, Aggarwal BB. Overexpression of the p80 TNF receptor leads to TNF-dependent apoptosis, nuclear factor-kappa B activation, and c-Jun kinase activation. *J Immunol* 1998; 160: 3152-62.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Comment retarder la ménopause.** L'énorme gaspillage de cellules germinales survenant dans les ovaires des mammifères pendant la vie embryonnaire, puis, chez l'adulte, au cours de la folliculogénèse, est programmé par l'apoptose qui détermine aussi, chez la femelle âgée, l'épuisement du capital folliculaire et l'insuffisance ovarienne physiologique [1]. Le facteur pro-apoptotique Bax intervient dans la voie qui initie la mort programmée des cellules germinales et des cellules de la granulosa, aussi bien dans les ovaires de la femme [2] que dans ceux des rongeurs. Chez la souris femelle, il avait été démontré que l'inactivation de Bax augmentait le nombre des follicules primordiaux et des cellules de la granulosa (alors que, chez les mâles, elle provoque une stérilité) [3]. Mais le rôle

de Bax va plus loin. Une équipe américaine vient de montrer que les ovaires des souris *Bax*<sup>-/-</sup> restaient actifs jusqu'à un âge avancé [4]. Ils contiennent un capital de follicules beaucoup plus élevé que celui des ovaires de souris sauvages du même âge et ceci, comme le démontre l'analyse histologique comparative des ovaires, parce que le nombre des follicules primordiaux et des follicules primaires entrant en atresie est beaucoup plus élevé chez les souris sauvages que chez les souris *Bax*<sup>-/-</sup> à âge identique. L'absence de Bax protège donc les cellules germinales de l'apoptose. Bien que ces souris *Bax*<sup>-/-</sup> âgées de 20 à 22 mois ne puissent plus être fécondées, elles répondent à une stimulation hormonale par une ponte ovulaire qui comporte des ovocytes dégénérés mais aussi des ovocytes nor-

maux. Parmi ceux-ci, certains ont pu être fécondés *in vitro* et un début de développement embryonnaire a été observé. Quoique les souris n'aient pas de ménopause proprement dite, l'absence de cycle et l'atresie des follicules surviennent normalement plusieurs mois avant la mort de l'animal. Les souris *Bax*<sup>-/-</sup> représentent donc un excellent modèle d'étude des bases moléculaires de la ménopause et apportent la preuve que l'involution ovarienne peut être retardée.

- [1. Monniaux D, *et al. Med Sci* 1999; 15: 157-66.]
- [2. Kugu K, *et al. Cell Death Differ* 1998; 5: 67-76.]
- [3. Knudson CM, *et al. Science* 1995; 270: 96-9.]
- [4. Perez GI, *et al. Nat Genet* 1999; 21: 200-3.]



**Prochaines réunions**  
**Deuxième conférence internationale sur HLA-G et E – Printemps 2000 – Paris, France**

**Organisateurs :**

Edgardo D. Carosella, Jean Dausset – Hôpital Saint-Louis – Centre Hayem – CEA  
1, avenue Claude-Vellefaux – 75475 Paris Cedex 10, France – Tél. : + 33 (1) 53 72 21 99 – Fax : + 33 (1) 48 03 19 60