

Perspectives

L'activation de NF- κ B par certains stimulus comme le pervanadate et le phénomène de réoxygénation met en jeu la phosphorylation de l'inhibiteur I κ B- α sur la tyrosine 42. Cette phosphorylation induit l'interaction de I κ B- α avec la PI 3-kinase conduisant à la libération du facteur NF- κ B. NF- κ B active de nombreux gènes impliqués dans la réponse inflammatoire et par conséquent son activation et par conséquent son activation à la suite d'un événement d'ischémie/reperfusion pourrait contribuer à la perte de fonction et à la destruction des tissus au cours de la période post-ischémique. Cette nouvelle voie d'activation de NF- κ B devient donc une cible intéressante pour le développement de traitements qui n'affecteraient que

la réponse inflammatoire après un tel épisode.

C.B.

1. Baeuerle PA, Baltimore D. NF- κ B: ten years later. *Cell* 1996; 87: 13-20.
2. Israël A. Les protéines Rel/NF- κ B et I κ B: nouvelles données sur la structure, la fonction et la régulation. *Med Sci* 1995; 11: 1017-20.
3. Baeuerle PA. Pro-inflammatory signaling: last pieces in the NF- κ B puzzle? *Curr Biol* 1998; 8: R19-22.
4. Imbert V, Rupec RA, Livolsi A, et al. Tyrosine phosphorylation of I κ B- α activates NF- κ B without proteolytic degradation of I κ B- α . *Cell* 1996; 86: 787-98.
5. Béraud C, Henzel WJ, Baeuerle PA. Involvement of regulatory and catalytic subunits of phosphoinositide 3-kinase in NF- κ B activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 429-34.
6. Vanhaesebroeck B, Leevers SJ, Panayotou G, Waterfield MD. Phosphoinositide 3-kinases: a conserved family of signal transducers. *Trends Biochem Sci* 1997; 22: 267-72.

7. Songyang Z, Shoelson SE, Chaudhuri M, et al. SH2 domains recognize specific phosphopeptide sequences. *Cell* 1993; 72: 767-78.

8. Nolte RT, Eck MJ, Schlessinger J, Shoelson SE, Harisson SC. Crystal structure of the PI 3-kinase p85 amino-terminal SH2 domain and its phosphopeptide complexes. *Nat Struct Biol* 1996; 3: 364-74.

9. Sun SC, Elwood J, Béraud C, Greene WC. Human T-cell leukemia virus type I Tax activation of NF- κ B/Rel involves phosphorylation and degradation of I κ B- α and RelA (p65)-mediated induction of the c-rel gene. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 7377-84.

10. Sun SC, Elwood J, Greene WC. Both amino- and carboxy-terminal sequences with I κ B- α regulate its inducible degradation. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1058-65.

11. Ui M, Okada T, Hazeki K, Hazeki O. Wortmannin as a unique probe for an intracellular signalling protein, phosphoinositide 3-kinase. *Trends Biochem Sci* 1995; 20: 303-7.

12. Schmitz ML, dos Santos Silva MA, Baeuerle PA. Transactivation domain 2 (TA2) of p65 NF- κ B. Similarity to TA1 and phorbol ester-stimulated activity and phosphorylation in intact cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 15576-84.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Détachement des choses matricielles... à en mourir!** La plupart des cellules s'attachent à une matrice extracellulaire qui constitue la trame des tissus, et cet attachement est nécessaire à leur propre survie. Les cellules adhèrent par des récepteurs, les intégrines – protéines hétérodimériques transmembranaires (d'où leur nom) – associant une chaîne α et une chaîne β [1]. Plus de 25 intégrines sont connues, et beaucoup (en particulier les intégrines β 1 et β 3) se lient à des composants de la matrice extracellulaire. Certains (le prototype en est la fibronectine) contiennent un tripeptide arginine-glycine-aspartate (RGD en code à une lettre des acides aminés). De précédentes expériences avaient mis en évidence le fait que le peptide RGD, administré sous forme soluble, provoquait un détachement des cellules de la matrice extracellulaire et, conséquence néfaste, leur entrée en apoptose, l'anoikis. La substitution d'un seul des trois acides aminés, même par un homologue, suffit à abolir l'effet du peptide RGD. Or il vient d'être démontré [2] que le

peptide RGD lui-même, indépendamment de la stimulation de l'intégrine, provoque l'entrée en apoptose de la cellule. En effet, le peptide, sous sa forme soluble et non matricielle, pénètre spontanément dans la cellule puis se lie à la pro-caspase-3 qu'il active [3]. Des cellules qui n'expriment pas la caspase-3, comme les cellules tumorales mammaires MCF-7, sont résistantes à l'effet pro-apoptotique du peptide RGD. De plus, la structure des caspases inclut des séquences RGD qui pourraient, en s'appariant aux séquences de liaisons DDX également présentes dans ces enzymes, expliquer leur auto-activation. Cet effet serait favorisé par la présence de grandes concentrations de caspases recrutées au niveau des molécules adaptatrices telles que FADD. Les auteurs font eux-mêmes remarquer qu'il reste à démontrer le caractère physiologique de l'observation, le peptide RGD n'étant pas présent sous forme soluble, sauf en cas de protéolyse ou de remodelage de la matrice extracellulaire. De fait, des séquences de liaison des RGD existent dans de nombreuses molé-

cules impliquées dans l'apoptose: par exemple APAF1 en présente 6, dont 5 dans les séquences WD40 connues pour être des motifs d'interaction protéine-protéine. Autre exemple, mais maintenant d'une protéine pro-apoptotique portant le motif RGD (R78GD), la protéine Tat de HIV-1, qui induit l'apoptose des lymphocytes qui l'internalisent. Ce travail permet déjà d'envisager de nombreuses nouvelles stratégies thérapeutiques: l'effet anti-angiogénique de peptides dérivés de protéines de la matrice extracellulaire, tel que l'angiostatine, est-il lié à des séquences RGD? Est-il possible de rendre ces peptides spécifiques d'une caspase donnée en ajoutant certains acides aminés au motif central? Peut-on provoquer la sécrétion endogène de peptides RGD pour contrôler l'inflammation ou certaines tumeurs?

[1. Hynes R. *Cell* 1992; 69: 11-25.]

[2. Buckley C, et al. *Nature* 1999; 397: 534-9.]

[3. Mignon A, et al. *Med Sci* 1998; 14: 9-17.]