

tés différentes impliquant des molécules anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-X_L) ou pro-apoptotiques (Bax, Bak) [3], entraîne la dissociation du complexe CED-4/Apaf-1-caspase des molécules de type Bcl-2/ Bcl-X_L liées à la membrane mitochondriale, et la formation d'un nouveau complexe impliquant Apaf-2/cytochrome c. Peut-on imaginer que le cytochrome c libéré par les mitochondries entre

en compétition avec la liaison de CED-4/Apaf-1 aux molécules Bcl-2/ Bcl-X_L? Quoi qu'il en soit, Apaf-2/cytochrome c coopérerait avec CED-4/Apaf-1 pour stimuler, en présence d'ATP, l'auto-activation protéolytique d'une ou plusieurs caspases et la poursuite de la cascade apoptotique.

A.K.

1. Zou H, Henzel WJ, Liu X, Lutschg A, Wang X. Apaf-1, a human protein homologous to *C. elegans* CED-4, participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3. *Cell* 1997; 90: 405-13.

2. Chinnaiyan AM, Chaudhary D, O'Rourke K, Koorin EV, Dixit VM. Role of CED-4 in the activation of CED-3. *Nature* 1997; 388: 728-9.

3. Antonsson B, Conti F, Ciavatta AM, Montessuit S, Lewis S, et al. Inhibition of Bax channel-forming activity of Bcl-2. *Science* 1997; 277: 370-2.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Mécanismes de la spécificité du facteur pro-apoptotique TRAIL pour les cellules cancéreuses.** Cela fait environ deux ans qu'a été découverte la molécule TRAIL, une protéine susceptible de déclencher l'apoptose de très nombreuses cellules normales de la rate, du poumon, de la prostate, etc. Le facteur TRAIL et son récepteur DR4 (*death receptor 4*) sont, en effet, synthétisés par de très nombreuses cellules, normales ou malignes. Cependant, paradoxalement, beaucoup de cellules cancéreuses sont résistantes à l'apoptose induite par TRAIL, contrairement aux cellules non transformées correspondantes. Afin de comprendre les bases de cette particularité, aux évidentes implications thérapeutiques, trois équipes se sont efforcées de mettre en évidence de nouveaux récepteurs de TRAIL qui pourraient expliquer cet effet différentiel sur les cellules normales et transformées. Deux de ces équipes publient leurs résultats dans les numéros du

8 août de la revue *Science* [1, 2] alors que la troisième, également américaine, s'apprête à les publier dans *J. Exp. Med.* [3]. Un autre récepteur, DR5, possédant un *death domain* (partagé par les récepteurs pro-apoptotiques de la famille Fas/TNFR) a été ainsi identifié. En fait, il se comporte un peu comme DR4 et est capable de relayer un signal apoptotique. En revanche, la recherche de molécules ayant le domaine de fixation de TRAIL et dépourvu de *death domain* a permis de mettre en évidence une molécule désignée par le sigle TRID (*trail receptor without an intracellular domain*) par Pan *et al.* [1] et DcR1 (*decoy receptor*) par Sheridan *et al.* [2]. Naturellement, en l'absence de *death domain*, ce récepteur est incapable de transmettre un signal apoptotique mais reste fonctionnel en ce qui concerne la liaison de TRAIL. De ce fait, l'hyperexpression de ce récepteur tronqué protège des cellules normales sinon sensibles à l'action pro-apoptotique

de TRAIL, probablement en entrant en compétition avec DR4 et DR5 pour la liaison de TRAIL. Chose très intéressante, expliquant probablement la résistance des cellules cancéreuses à TRAIL, ces dernières sont dépourvues de TRID/DcR1 qui est exprimé à la membrane des cellules normales, lié par une ancre glycosyl-phosphatidylinositol (protéine glypiée). Naturellement, ces résultats incitent les chercheurs concernés, notamment la Société Genentech de San Francisco (CA, USA), à tester l'efficacité de TRAIL *in vivo* vis-à-vis de tumeurs greffées. Les premiers résultats seraient que TRAIL n'a, en effet, pas de toxicité générale et on attend avec anxiété des informations sur son éventuel effet antitumoral.

[1. Pan G, *et al.* *Science* 1997; 277: 815-8.]

[2. Sheridan JP, *et al.* *Science* 1997; 277: 818-21.]

[3. Gura T. *Science* 1997; 277: 768.]