

La RNase L, un acteur essentiel de la réponse cellulaire antivirale

Catherine Bisbal, Tamim Salehzada

► La RNase L, une endoribonuclease activée lors d'une infection virale, est l'effecteur enzymatique d'une voie de dégradation des ARN simple brin. Son activité n'est pas limitée à la dégradation des ARN viraux. Elle joue un rôle majeur dans l'immunité innée, l'apoptose et la différenciation en régulant aussi l'expression et la stabilité d'ARN cellulaires. La dérégulation de son activité est impliquée dans la susceptibilité à l'infection virale et le développement tumoral. Le gène *RNase L* a été identifié comme *HPCI* (*hereditary prostate cancer 1*), l'un des gènes de susceptibilité au cancer de la prostate. L'étude de son rôle dans ce cancer a permis l'identification d'un nouveau rétrovirus humain, le *xenotropic murine leukemia related virus* (XMRV) qui est un virus proche des rétrovirus leucémiques murins (MuLV). ◀



Inserm ERI25-EA 4202,
Muscle et Pathologies,
Bâtiment Crastes de Paulet,
CHU Arnaud de Villeneuve,
371, avenue
du Doyen Gaston Giraud,
34295 Montpellier Cedex 5,
France.
catherine.bisbal@inserm.fr

L'interféron (IFN), découvert depuis 50 ans, est un acteur majeur de la défense antivirale cellulaire [1]. L'IFN de type I (IFN α/β) représente une famille de cytokines produites potentiellement par toutes les cellules en réponse à un agent infectieux. Il existe plusieurs sous types d'IFN α dont le nombre varie suivant les espèces (13 pour l'homme) et un sous type d'IFN β . L'IFN α/β joue un rôle essentiel dans l'immunité innée et la réponse immunitaire adaptative. Il possède aussi des propriétés antitumorales dues à ses activités anti-prolifératives, immuno-modulatrices et pro-apoptotiques. Ces activités sont relayées par les produits des nombreux gènes activés par l'IFN : les ISG (*IFN-stimulated genes*). Le produit de l'un de ces ISG est une enzyme qui dégrade les ARN, l'endoribonuclease L (RNase L) [2].

La voie d'activation de la RNase L par des oligoadénylates 2-5A

Plusieurs laboratoires ont contribué dans les années 1970 à la découverte de cette voie de défense antivirale de la cellule. Ian Kerr et ses collaborateurs ont été les premiers à observer une augmentation de l'inhibition de la synthèse des protéines en présence d'ARN double brin

(ARNdb) dans des extraits de cellules traitées par l'IFN [3]. Cette première observation a permis de montrer que cette inhibition de la synthèse des protéines était due, entre autres, à la dégradation des ARN par une nucléase [4-6] dont l'activité était régulée par des petits oligonucléotides. Cette nucléase, nommée ensuite RNase L (L pour latente), est exprimée sous forme inactive dans presque toutes les cellules de mammifères. Son activité nucléase dépend totalement, et exclusivement, de son activation par des oligoadénylates de liaison phosphodiester 2',5' dont la formule est 2-5A [px5'A(2'p5'A)n ; x = 1-3 ; n > 2] [5-7].

Les trimères et les tétramères 2-5A sont les principales formes produites lors de l'infection des cellules traitées par l'IFN α/β . Le 2-5A est polymérisé à partir de l'ATP par les 2-5A synthétases (OAS) après leur activation par de l'ARNdb [8]. Le 2-5A se lie à la RNase L, ce qui induit sa dimérisation et son activation ; celle-ci clive les ARN en 3' des séquences simple brin UpUp et UpAp, libérant des petits ARN aux extrémités 3' phosphorylées (Figure 1). La structure minimale du 2-5A nécessaire à l'activation de la RNase L contient deux résidus oligoadénylates, un monophosphate en 5', la première liaison phosphodiester, et le groupement hydroxyl en 3' du second adénosine (à partir de l'extrémité 5'). Le 2-5A est très instable, il peut être déphosphorylé par des phosphatases et dégradé par la 2-5A-phosphodiesterase (2-5A-PDE). Cette grande instabilité du 2-5A permet de limiter dans le temps l'activation de la RNase L.

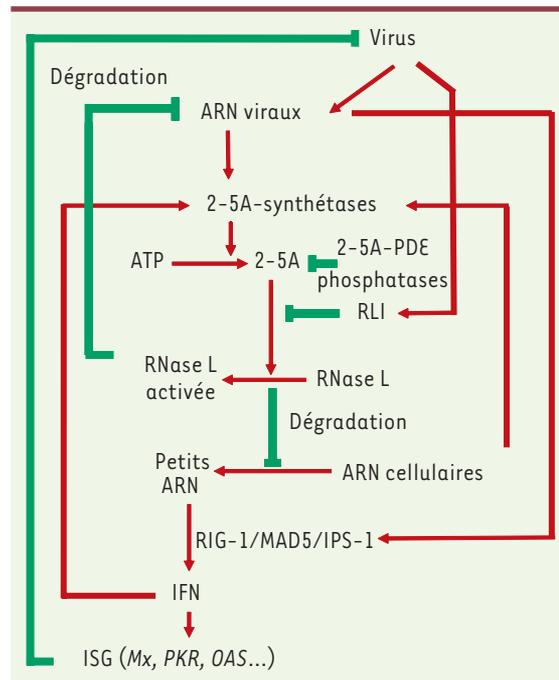
Figure 1. Schéma de l'activation de la voie enzymatique 2-5A/RNase L lors d'une infection virale. L'activation des 2-5A synthétases par des structures ARNdb virales ou cellulaires permet la synthèse de 2-5A et l'activation de la RNase L. Celle-ci va alors dégrader les ARN viraux et cellulaires. Les petits fragments d'ARN cellulaires peuvent, au même titre que les ARN viraux, activer la réponse immunitaire innée, via RIG-1/MAD5/IPS-1, et la production d'IFN α/β .

Le clonage de la RNase L a permis de révéler les particularités de cette enzyme [9]. La RNase L est constituée de trois domaines : un domaine NH2 régulateur, un domaine central avec signature kinase et un domaine COOH catalytique. Le domaine régulateur est composé de huit domaines ankyrine complets et un domaine ankyrine partiel (R1-R9). Deux motifs Walker A (fixation de l'ATP ou du GTP) sont localisés entre les domaines R7 et R8. Les motifs ankyrine ont été identifiés comme des séquences impliquées dans l'interaction protéine-protéine, mais dans la RNase L ces motifs sont également impliqués dans la reconnaissance et la fixation de nucléotides, le 2-5A (Figure 2A).

La cristallographie de l'extrémité amino-terminale de la RNase L associée au 2-5A a montré que celui-ci interagit directement avec les domaines R1-R4 [10]. La fixation du 2-5A, dans un rapport de 1:1 entre la RNase L et le 2-5A [11], induit un changement de conformation de l'extrémité amino-terminale régulatrice [12]. Ces travaux, ainsi que l'étude de l'activité de différents mutants de la RNase L [13] ont permis de proposer un modèle d'activation de la RNase L par le 2-5A. Le changement de conformation des motifs ankyrines en amino-terminal permettrait de démasquer l'extrémité catalytique COOH de la nucléase (Figure 2B). Ce changement de conformation permettrait son activation et son homodimérisation ou son interaction avec d'autres protéines [14]. La moitié COOH de la RNase L est homologue à une autre kinase/nucléase, IRE1, qui joue un rôle dans la voie UPR (*unfolded protein response*) [15]. Mais si l'activité kinase d'IRE1 est connue, à ce jour aucune activité kinase n'a été mise en évidence pour la RNase L. Le domaine kinase interviendrait dans la dimérisation de la RNase L [16].

La réponse cellulaire antivirale

L'IFN α/β est l'une des premières lignes de défense des cellules lors d'une infection virale. Sa production est induite dans la cellule infectée grâce à la réponse immunitaire innée et à la détection précoce du matériel viral : PAMP (*pathogen associated molecular patterns*) comme les ARN simple brin (ARNsb) ou double brin (ARNdb) provenant du génome viral ou des intermédiaires de réplication des virus. Cette reconnaissance se fait via des récepteurs spécifiques PRR (*pattern recognition receptors*), dont la famille des TLR (*Toll-like receptors*), et la famille des RLH (*RIG-1-like helicase*) dont RIG-1 (*retinoic acid-inducible gene 1*) et MAD5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*), qui sont ubiquitaires et de localisation cytoplasmique [17, 18]. RIG-1 et MAD5 interagissent avec une autre protéine ancrée dans la membrane mitochondriale : IPS-1 (*interferon β promotor stimulator protein-1*). Cette reconnaissance permet la production de cytokines, dont l'IFN α/β , via l'activation des facteurs de transcription IRF 3 et 7



(*interferon regulatory factor 3 et 7*) et NF- κ B (*nuclear factor κ B*) via l'activation des facteurs de transcription IRF 3 et 7 (*interferon regulatory factor 3 et 7*) et NF- κ B (*nuclear factor κ B*).

L'IFN α/β va alors induire de façon transcriptionnelle de nombreux gènes codant pour des protéines participant à la réponse antivirale comme Mx, PKR (*dsRNA dependent protein R*) et les OAS. Ces dernières, activées par les séquences ARNdb provenant du génome viral ou des intermédiaires de réplication des virus, synthétisent les 2-5A qui, à leur tour, activent la RNase L qui clive les ARN viraux. Mais les ARN cellulaires possèdent des structures double brin capables d'activer les OAS et peuvent aussi être dégradés par la RNase L. Une dégradation des ARN cellulaires par la RNase L est aussi observée lors du déclenchement de la réponse antivirale. Un article récent du laboratoire de Robert Silverman vient d'apporter des précisions très importantes sur les mécanismes mis en jeu lors de la réponse innée et sur le rôle joué par la RNase L et le clivage des ARN cellulaires observés dans cette réponse [19]. Les petits ARN obtenus par clivage des ARN cellulaires par la RNase L sont reconnus par les PRR RIG-1 et MAD5 au même titre que les ARN viraux. Ils induisent donc aussi la production d'IFN α/β via IPS-1. L'IFN α/β va alors induire différents acteurs de la réponse innée en une boucle d'amplification (Figure 1) [20]. Ce résultat est important à divers titres. D'une part il soulève la question de l'importance relative de la reconnaissance du soi (ARN cellulaires) et du non soi (ARN viraux) dans le déclenchement de

la réponse innée et donc évidemment l'identification des mécanismes cellulaires régulant cette voie, car son hyper activation, ou son activation hors d'un contexte d'infection, pourrait avoir des conséquences pathologiques. D'autre part il met en évidence un mécanisme qui permet une amplification de la réponse innée et une réponse rapide de la cellule avant que les virus aient pu mettre en place leurs diverses stratégies d'inhibition de la réponse antivirale (Tableau I).

RNase L et virus : un rapport de force

Depuis les années 1980, de nombreuses études ont démontré le rôle central joué par la RNase L lors de l'infection par des virus, que ces virus aient des génomes à ARNs comme les Picornavirus, l'EMCV (*Encephalomyocarditis virus*) et le coxsackievirus B4, le rétrovirus VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine 1) ; des génomes à ARNdb comme les réovirus, ou des génomes à ADN comme le virus de la vaccine. En effet tous ces virus possèdent des structures ARNdb capables d'activer l'OAS, au niveau de leur génome ou au niveau de leur intermédiaires de réplication comme cela a été montré pour l'adénovirus ou le virus Epstein-Barr (génome ADN) et le VIH-1 (génome ARNs). Ces travaux ont été complétés *in vivo* avec le modèle de la souris *knock out* pour le gène de la RNase L (*RNase L^{-/-}*). Là encore de

nombreuses études ont démontré son rôle central, en particulier dans les infections par EMCV, le Coxsackievirus B4, le virus du West Nile et le virus de l'herpes simplex 1 (HSV1) [21-23].

Le 2-5A est très instable, il est rapidement dégradé : sa production par l'OAS activée par les séquences ARNdb, sa liaison à la RNase L et le clivage de l'ARN doivent se faire de façon localisée. Cette hypothèse est confortée par différentes observations : l'OAS peut s'associer à des intermédiaires de réplication de virus à ARN et elle est activée par ces structures [24].

La dégradation des ARN viraux n'est pas le seul moyen pour la RNase L d'arrêter la propagation des virus. En effet, la voie 2-5A/RNase L est impliquée dans la réponse apoptotique de la cellule à de nombreux stimulus viraux et non viraux [25-27]. Lors de l'activation de la RNase L, on observe un clivage de la caspase 3 et un relargage du cytochrome c dans le cytoplasme [28, 29]. D'autre part, l'activation des kinases JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) est essentielle au processus d'apoptose médié par la RNase L [30]. Lors d'un traitement par l'IFN α , on peut observer une localisation de l'OAS et de la RNase L dans la mitochondrie. La RNase L s'y associe avec le facteur d'initiation de la traduction IF2mt et dégrade les ARNm mitochondriaux lors de leur traduction [29, 31]. Cette activité mitochondriale participe à l'activité pro-apoptotique de la RNase L. L'apoptose, en éliminant les cellules infectées, participe à la limitation de l'infection virale au même titre que la dégradation des ARN viraux.

Les virus et les cellules ont développé en parallèle de nombreuses stratégies dont le but est la survie de l'un par rapport à l'autre. Le devenir de la cellule dépend de ce rapport de force et de la rapidité de

Virus	Inhibition observée	Cause de l'inhibition
EMCV	Pas d'activité RNase L dans les cellules infectées sans pré-traitement à l'IFN	Induction d'un inhibiteur de la RNase L : RLI/ABCE1. RLI inhibe la fixation du 2-5A par la RNase L
Poliovirus	Pas d'activité RNase L	Une structure de l'ARNm viral inhibe la RNase L
Réovirus	Pas d'activation de l'OAS (pas de synthèse de 2-5A)	Séquestration de l'ARNdb par la protéine virale $\sigma 3$
Virus influenza A	Pas d'activation de l'OAS (pas de synthèse de 2-5A)	Séquestration de l'ARNdb viral par la protéine virale NS1
Virus de l'hépatite C (HCV 1b)	Limitation de l'activité nucléase de la RNase L	Mutations silencieuses de l'ARN viral au niveau des séquences UU et UA
Virus de l'immuno-déficience humaine 1 (HIV1)	Pas d'activation de l'OAS Limitation de l'activité de la RNase L	La protéine virale TAT empêche l'activation de l'OAS par la séquence d'ARNdb virale TAR en s'y fixant Induction de RLI/ABCE1
Virus de la vaccine	- Pas d'activation de l'OAS (pas de synthèse de 2-5A) - Inhibition de l'activation de la RNase L	- Séquestration de l'ARNdb par la protéine virale E3L - synthèse d'analogues inactifs du 2-5A, dégradation du 2-5A
Herpes simplex virus 1 et 2 (HSV1, HSV2)	Pas d'activation de la RNase L	Synthèse d'analogues inactifs du 2-5A
Virus simien 40 (SV40)	Pas d'activation de la RNase L	Synthèse d'analogues inactifs du 2-5A

Tableau I. Stratégies d'inhibition de la RNase L développées par les virus.

sa réponse. Dans cette lutte, les virus essaient de contrecarrer chaque étape des défenses cellulaires : la réponse immunitaire, la réponse à l'IFN dont la voie 2-5A/RNase L [22, 23]. Les virus peuvent inhiber la RNase L à différents niveaux : activation de l'OAS et synthèse du 2-5A, mutation des séquences cibles de la RNase L au niveau de leurs ARN, induction d'un inhibiteur de la RNase L : RLI (*ribonuclease L inhibitor*)/ABCE1 qui forme un hétérodimère avec la RNase L et inhibe sa fixation au 2-5A [32, 33]. Ces diverses stratégies sont résumées dans le Tableau 1.

RNase L et ARN cellulaires

La RNase L forme des homodimères mais elle peut aussi s'associer avec d'autres protéines cellulaires. Elle peut former des hétérodimères avec deux facteurs de la traduction. Le facteur IF2mt lors de la traduction mitochondriale mais aussi, après activation par le 2-5A, eRF3/GSPT1 qui est un facteur de terminaison de la traduction cytoplasmique. La RNase L semble donc comme d'autres systèmes de régulation de l'expression et de la stabilité des ARNm être liée au système de traduction [34]. Cette association peut permettre la localisation de la RNase L sur sa cible l'ARNm mais elle permet aussi une autre activité de la RNase L : la régulation de la lecture du codon stop. Cette lecture permet l'expression de protéines à partir d'ARNm portant un stop dans leur phase de lecture. L'expression de la protéine, codée par la phase de lecture complète, dépend donc de la lecture de ce codon stop. Cette stratégie permet la régulation de l'expression de certains facteurs comme l'antizyme. L'expression de l'antizyme (OAZ), l'inhibiteur de l'ornithine décarboxylase (ODC) une des enzymes de la synthèse des polyamines, est induite lorsque la concentration cellulaire en polyamines devient trop importante. Son expression dépend de la lecture

d'un stop en 5' de son ARNm. L'activation de la RNase L permet un « *readthrough* » +1 du codon stop et l'expression de la protéine [14].

Les ARN ribosomiques ont été une des premières cibles cellulaire identifiée de la RNase L. Leur clivage sert de témoin d'activation de la RNase L. La RNase L participe à la limitation de la réponse cellulaire à l'IFN en régulant la stabilité des ARNm de gènes induits par l'IFN : *ISG15*, *ISG43* et *PKR*, [35, 36].

Des variations d'expression d'IFN ou d'OAS lors de la croissance cellulaire, la différenciation, la régénération hépatique, la sénescence sont connues depuis longtemps [21, 22]. D'autre part, il a aussi été montré que l'OAS peut être activée par les séquences double brin des ARN cellulaires. Cela laisse supposer un rôle de la voie 2-5A/RNase L dans le métabolisme cellulaire et pas seulement dans la défense antivirale de la cellule. Le rôle de la RNase L dans la différenciation musculaire a été montré grâce à l'identification de l'ARNm MyoD comme cible de la RNase L [37]. La surexpression de la RNase L inhibe la différenciation musculaire en dégradant l'ARNm du facteur de transcription MyoD.

L'utilisation de techniques d'analyse de l'expression des gènes à grande échelle (microarray) a permis de montrer que l'activation de la RNase L, par du 2-5A exogène, induisait autant l'expression des ARN qu'elle n'en diminuait l'expression. Parmi ces gènes induits beaucoup sont des ISG impliqués dans l'activité antiproliférative, apoptotique et antivirale de l'IFN [38].

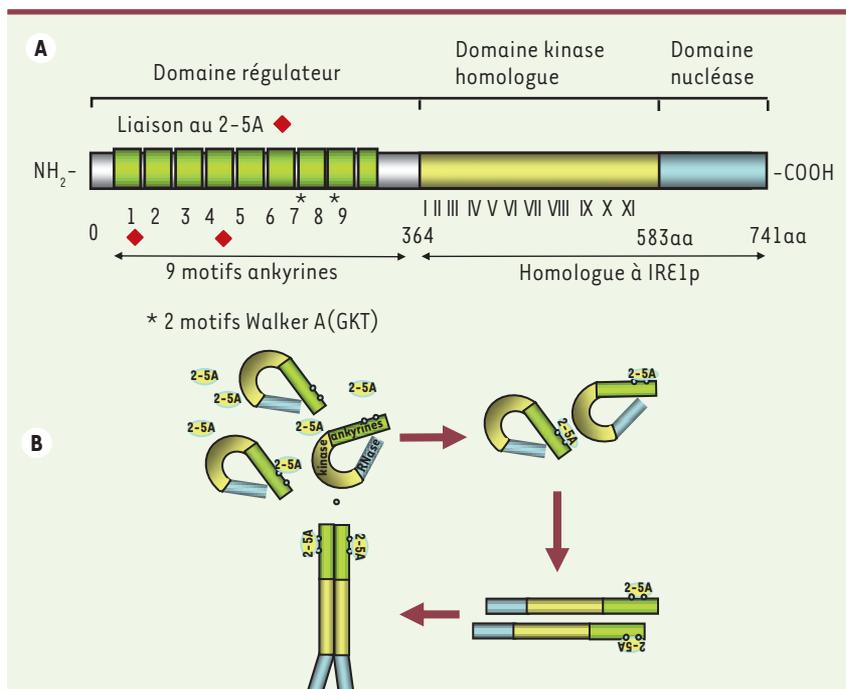


Figure 2. A. Structure de la RNase L. La RNase L est constituée de 3 domaines : un domaine amino-terminal régulateur qui fixe le 2-5A, un domaine central homologue à un domaine kinase et un domaine carboxy-terminal qui porte l'activité catalytique de cette enzyme. Le 2-5A interagit avec les domaines ankyrine R1-R4 (♦) et les 2 motifs Walker A (fixation de l'ATP ou du GTP) sont situés entre les motifs ankyrines R7 et R8. La moitié carboxy-terminale de la RNase L est homologue à la nucléase IRE1p. **B. Modèle d'activation de la RNase L.** La fixation du 2-5A induit un changement de conformation de l'extrémité amino-terminale de la protéine, ce qui permet un démasquage du domaine nucléase carboxy-terminal. Ce changement de conformation permet son homodimérisation et/ou son interaction avec d'autres protéines et son activation.

RNase L et pathologie

Grâce à ses propriétés antivirales, antiprolifératives et pro-apoptotiques, la RNase L pouvait jouer un rôle antitumoral. A. Zhou et ses collaborateurs ont montré que l'activation de la RNase L inhibe le développement tumoral *in vivo* [39].

L'étude génétique du cancer héréditaire de la prostate a confirmé que la RNase L pouvait jouer un rôle de supprimeur de tumeur. Le cancer héréditaire de la prostate (HPC) représente 43 % des cas de cancers précoces de la prostate (survenant chez des hommes âgés de < 55 ans) et 9 % de la totalité des cancers de la prostate. Plusieurs gènes ont été proposés comme facteurs de susceptibilité dans ce syndrome [47]. Un de ces gènes, *HPCL1*, a été identifié comme étant le gène codant pour la RNase L [40]. Un variant de la RNase L, le variant R462Q, est observé dans 13 % des cancers de la prostate. Les individus homozygotes QQ ont deux fois plus de risques de développer un cancer de la prostate. Ce variant Q de la RNase L a une activité nucléase qui est inférieure de 70 % à celle de la RNase L native, alors que d'autres variants (G59S, I97L, I220V, G296V, S322F, Y529C, D541E) possèdent la même activité que la RNase L native. Mais le lien entre mutation, ou variants de la RNase L, et cancer de la prostate, n'était pas confirmé par toutes les études génétiques. Cette pénétrance incomplète laissait supposer que d'autres facteurs, notamment environnementaux, pouvaient intervenir. L'un des rôles majeurs de la RNase L étant son activité antivirale, l'un des facteurs environnementaux pouvait être une infection virale.

La recherche de séquences virales dans les tumeurs exprimant le variant RNase L R462Q permit l'identification d'un nouveau rétrovirus humain [48]. C'est un rétrovirus gamma dont le génome de 8 185 kilobases est homologue au génome de virus leucémiques murins (MuLV) qui sont responsables du développement de leucémies chez la souris. Il présente 94 % et 93 % d'identité avec les MuLV : DG-75 et MTCR (*murine type C rétrovirus*) et 95 % d'identité avec plusieurs provirus murins endogènes [41]. Ce nouveau virus étant l'homologue des virus murins xénotropiques, Urisman et ses collaborateurs proposèrent le nom de *Xenotropic MuLV-related virus* (XMRV) pour ce rétrovirus gamma. Différents sites d'intégration de ce virus ont été localisés dans des tumeurs primaires de patients QQ, il s'agit des gènes codant pour deux facteurs de transcription (CREB et NFAT) et un supprimeur de transactivation du récepteur aux androgènes (APPB2/PAT1/ARA67). Ce rétrovirus est sensible à l'IFN β et peut infecter d'autres cellules humaines que les cellules de prostate. Des études par hybridation *in situ* et immunohistochimie de tumeurs de patients positifs pour

XMRV, montrent que le matériel génétique et les protéines virales sont exprimés dans environ 1 % des cellules stromales, des fibroblastes et des cellules sanguines essentiellement. Ces cellules sont adjacentes au carcinome. Le lien entre cette infection virale et le développement tumoral reste encore inexpliqué. Le fait que les cellules tumorales elles mêmes ne soient pas infectées indique plutôt un rôle indirect de XMRV dans le développement tumoral.

D'autres études ont montré que le variant R462Q était associé avec le cancer du pancréas [42] et certaines formes de cancer colorectal héréditaire sans polypes [43]. Mais ces études pour l'instant limitées doivent être confirmées. Une augmentation de l'activité de la RNase L ainsi qu'une forme tronquée de 37 kDa de la RNase L ont été mises en évidence dans une autre pathologie, le syndrome de la fatigue chronique (CFS) qui est caractérisé par une fatigue persistante déclenchée après une infection virale [44].

Conclusion

Depuis 1978 et la découverte du système 2-5A/RNase L, des progrès considérables ont été accomplis dans la compréhension du mécanisme d'action de cette nucléase au mode de régulation particulier. Ces données ont révélé toute l'importance de ce système dans l'immunité innée, la réponse antivirale et le métabolisme cellulaire. Les résultats récents montrant son implication dans diverses pathologies permettent d'envisager le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Dans le cas de l'infection par XMRV de nombreuses questions devront être résolues, comme l'origine du virus, son mode de transmission ou son rôle dans le développement tumoral. Les réponses pourront permettre d'envisager d'abord des méthodes de prévention de l'infection - pour réduire les risques d'évolution vers un cancer - mais aussi peut-être le développement d'un vaccin comme celui qui a été proposé pour les papillomavirus humains (HPV 6, 11, 16, 18) responsables de certaines formes de cancer du col de l'utérus [45].

D'autre part, en thérapie antivirale, l'activation directe de la RNase L pourrait permettre d'obtenir une réponse à large spectre et d'éviter la mise en œuvre des nombreuses stratégies développées par les virus pour inhiber les défenses cellulaires, en particulier les cas d'inhibition des OAS (Tableau 1). L'utilisation du 2-5A lui-même ne s'est pas révélée possible car il est très instable et il ne passe pas la barrière cellulaire. Une meilleure connaissance de la structure de la RNase L et de son mécanisme d'action a permis récemment le criblage à haut débit de banques de petits composés chimiques à la recherche de molécules capables d'activer la RNase L. Ce travail a permis l'identification d'activateurs de la RNase L, et l'obtention d'un effet antiviral contre différents virus à ARN [46]. Ces premiers résultats très prometteurs ouvrent la voie de la recherche d'antiviraux à larges spectres activateurs de la RNase L. \diamond

SUMMARY

RNase L, a crucial mediator of innate immunity and other cell functions

The 2-5A/RNase L pathway is one of the first cellular defences against viruses. RNase L is an unusual endoribonuclease which activity is

strictly regulated by its binding to a small oligonucleotide, 2-5A. 2-5A itself is very unusual, consisting of a series of 5'-triphosphorylated oligoadenylates with 2'-5' bonds. But RNase L activity is not limited to viral RNA cleavage. RNase L plays a central role in innate immunity, apoptosis, cell growth and differentiation by regulating cellular RNA stability and expression. Default in its activity leads to increased susceptibility to virus infections and to tumor development. RNase L gene has been identified as HPC1 (Hereditary Prostate Cancer 1) gene. Study of RNase L variant R462Q in etiology of prostate cancer has led to the identification of the novel human retrovirus closely related to xenotropic murine leukemia viruses (MuLVs) and named XMRV. ♦

RÉFÉRENCES

- Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957; 147 : 258-67.
- Krause D, Silverman RH, Jacobsen H, et al. Regulation of ppp(A2'p)nA-dependent RNase levels during interferon treatment and cell differentiation. *Eur J Biochem* 1985; 146 : 611-8.
- Kerr IM, Brown RE, Ball LA. Increased sensitivity of cell-free protein synthesis to double-stranded RNA after interferon treatment. *Nature* 1974; 250 : 57-9.
- Brown GE, Lebleu B, Kawakita M, et al. Increased endonuclease activity in an extract from mouse Ehrlich ascites tumor cells which had been treated with a partially purified interferon preparation: dependence of double-stranded RNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 69 : 114-22.
- Clemens MJ, Williams BR. Inhibition of cell-free protein synthesis by pppA2'p5'A2'p5'A: a novel oligonucleotide synthesized by interferon-treated L cell extracts. *Cell* 1977; 13 : 565-72.
- Baglioni C, Minks MA, Maroney PA. Interferon action may be mediated by activation of a nuclease by pppA2'p5'A2'p5'A. *Nature* 1978; 273 : 684-7.
- Hovanessian AG, Brown RE, Kerr IM. Synthesis of low molecular weight inhibitor of protein synthesis with enzyme from interferon-treated cells. *Nature* 1977; 268 : 537-40.
- Hovanessian AG, Justesen J. The human 2'-5' oligoadenylate synthetase family: unique interferon-inducible enzymes catalyzing 2'-5' instead of 3'-5' phosphodiester bond formation. *Biochimie* 2007; 89 : 779-88.
- Zhou A, Hassel BA, Silverman RH. Expression cloning of 2-5A-dependent RNAase: a uniquely regulated mediator of interferon action. *Cell* 1993; 72 : 753-65.
- Tanaka N, Nakanishi M, Kusakabe Y, et al. Structural basis for recognition of 2',5'-linked oligoadenylates by human ribonuclease L. *EMBO J* 2004; 23 : 3929-38.
- Cole JL, Carroll SS, Kuo LC. Stoichiometry of 2',5'-oligoadenylate-induced dimerization of ribonuclease L. A sedimentation equilibrium study. *J Biol Chem* 1996; 271 : 3979-81.
- Nakanishi M, Goto Y, Kitade Y. 2-5A induces a conformational change in the ankyrin-repeat domain of RNase L. *Proteins* 2005; 60 : 131-8.
- Dong B, Silverman RH. A bipartite model of 2-5A-dependent RNase L. *J Biol Chem* 1997; 272 : 22236-42.
- Le Roy F, Salehzada T, Bisbal C, et al. A newly discovered function for RNase L in regulating translation termination. *Nat Struct Mol Biol* 2005; 12 : 505-12.
- Sidrauski C, Walter P. The transmembrane kinase Ire1p is a site-specific endonuclease that initiates mRNA splicing in the unfolded protein response. *Cell* 1997; 90 : 1031-9.
- Silverman RH. A scientific journey through the 2-5A/RNase L system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18 : 381-8.
- Georgel P, Bahram S. Immunité innée antivirale: rôle des mécanismes Toll-dépendants. *Med Sci (Paris)* 2006; 22 : 961-68.
- Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Immunité naturelle: structure et fonction des Toll-like receptors. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 67-73.
- Malathi K, Dong B, Gale M Jr, Silverman RH. Small self-RNA generated by RNase L amplifies antiviral innate immunity. *Nature* 2007; 448 : 816-9.
- Bisbal C. Cliver les ARN du soi donne du punch à la réponse innée antivirale. *Med Sci (Paris)* 2008; 24 : 23-5.
- Liang SL, Quirk D, Zhou A. RNase L: its biological roles and regulation. *IUBMB Life* 2006; 58 : 508-14.
- Bisbal C, Silverman RH. Diverse functions of RNase L and implications in pathology. *Biochimie* 2007; 89 : 789-98.
- Silverman RH. Viral encounters with OAS and RNase L during the IFN antiviral response. *J Virol* 2007.
- Gribaudo G, Lembo D, Cavallo G, et al. Interferon action: binding of viral RNA to the 40-kilodalton 2'-5' oligoadenylate synthetase in interferon-treated HeLa cells infected with encephalomyocarditis virus. *J Virol* 1991; 65 : 1748-57.
- Castelli JC, Hassel BA, Maran A, et al. The role of 2'-5' oligoadenylate-activated ribonuclease L in apoptosis. *Cell Death Differ* 1998; 5 : 313-20.
- Diaz GM, Rivas C, Esteban M. Activation of the IFN-inducible enzyme RNase L causes apoptosis of animal cells. *Virology* 1997; 236 : 354-63.
- Zhou A, Paranjape J, Brown TL, et al. Interferon action and apoptosis are defective in mice devoid of 2',5'-oligoadenylate-dependent RNase L. *EMBO J* 1997; 16 : 6355-63.
- Rusch L, Zhou A, Silverman RH. Caspase-dependent apoptosis by 2',5'-oligoadenylate activation of RNase L is enhanced by IFN-beta. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20 : 1091-100.
- Le Roy F, Silhol M, Salehzada T, Bisbal C. Regulation of mitochondrial mRNA stability by RNase L is translation-dependent and controls IFNalpha-induced apoptosis. *Cell Death Differ* 2007; 14 : 1406-13.
- Li G, Xiang Y, Sabapathy K, Silverman RH. An apoptotic signaling pathway in the interferon antiviral response mediated by RNase L and c-Jun NH2-terminal kinase. *J Biol Chem* 2004; 279 : 1123-31.
- Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Li XL, Hassel B. RNase-L regulates the stability of mitochondrial DNA-encoded mRNAs in mouse embryo fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325 : 18-23.
- Bisbal C, Martinand C, Silhol M, et al. Cloning and characterization of a RNase L inhibitor. A new component of the interferon-regulated 2-5A pathway. *J Biol Chem* 1995; 270 : 13308-17.
- Martinand C, Montavon C, Salehzada T, et al. RNase L inhibitor is induced during human immunodeficiency virus type 1 infection and down regulates the 2-5A/RNase L pathway in human T cells. *J Virol* 1999; 73 : 290-6.
- Camier S, Séraphin B. Détruisez ce message (ARN) après l'avoir lu ! *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 850-56.
- Li XL, Blackford JA, Judge CS, et al. RNase-L-dependent destabilization of interferon-induced mRNAs. A role for the 2-5A system in attenuation of the interferon response. *J Biol Chem* 2000; 275 : 8880-8.
- Khabar KS, Siddiqui YM, al-Zoghaibi F, et al. RNase L mediates transient control of the interferon response through modulation of the double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR. *J Biol Chem* 2003; 278 : 20124-32.
- Bisbal C, Silhol M, Laubenthal H, et al. The 2'-5' oligoadenylate/RNase L/RNase L inhibitor pathway regulates both MyoD mRNA stability and muscle cell differentiation. *Mol Cell Biol* 2000; 20 : 4959-69.
- Malathi K, Paranjape JM, Bulanova E, et al. A transcriptional signaling pathway in the IFN system mediated by 2'-5'-oligoadenylate activation of RNase L. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 : 14533-8.
- Liu W, Liang SL, Liu H, et al. Tumour suppressor function of RNase L in a mouse model. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 202-9.
- Carpen J, Nupponen N, Isaacs S, et al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002; 30 : 181-4.
- Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, et al. Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog* 2006; 2 : e25.
- Bartsch DK, Fendrich V, Slater EP, et al. RNASEL germline variants are associated with pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2005; 117 : 718-22.
- Kruger S, Silber AS, Engel C, et al. Arg462Gln sequence variation in the prostate-cancer-susceptibility gene RNASEL and age of onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer: a case-control study. *Lancet Oncol* 2005; 6 : 566-72.
- Nijs J, Frémont M. Intracellular immune dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: state of the art and therapeutic implications. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12 : 281-89.
- Silverman B, Launay O. Prévention des infections à papillomavirus et du zona: nouveaux vaccins. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 423-7.
- Thakur CS, Jha BK, Dong B, et al. Small-molecule activators of RNase L with broad-spectrum antiviral activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 : 9585-90.
- Cussenot O, Cancel-Tassin G. Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *Med Sci (Paris)* 2004; 20 : 562-8.
- Darlix JL, Sitbon M. Le cancer de la prostate conduit à la découverte d'un nouveau rétrovirus infectieux humain. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 690-1.

TIRÉS À PART

C. Bisbal