

la maladie pulmonaire. Il est intéressant de noter que de faibles variations de la concentration en sel font varier de façon importante le pouvoir bactéricide de hBD-1, expliquant qu'une correction de seulement 10 % des cellules, par thérapie génique apportant le gène *CFTR*, puisse avoir déjà un effet très important. En revanche, la surproduction de la défensine hBD-1 ne servirait à

rien. Reste la possibilité de manipuler ce peptide pour rendre sa fonction insensible au sel.

**E.B.**

1. Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *Br Med J* 1995; 310 : 1571-2.  
2. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ.

Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85 : 229-36.

3. Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, Kari UP, Zasloff M, Wilson J. Human  $\beta$ -defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 1997; 88 : 553-60.

4. Gantz T, Lehrer RI. Defensins. *Curr Op Immunol* 1994; 6 : 584-9.

5. Bentsch KW, Raida M, Magert HJ, Schulz-Knappe P, Forssmann WG. hBD-1 : a novel  $\beta$ -defensin from human plasma. *FEBS Lett* 1995; 368 : 331-5.

## ■■■ BRÈVES ■■■

### ■■■ L'apoptose est une défense.

L'apoptose est un mécanisme efficace de défense antivirale, permettant l'élimination de la cellule infectée. Cette mort cellulaire programmée peut être provoquée par l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, ou par l'altération du métabolisme ou du cycle cellulaire par le virus lui-même. Pour combattre la réponse apoptotique de l'hôte, de nombreux virus à ADN synthétisent des protéines qui interfèrent avec les étapes-clés de la cascade de protéases aboutissant à la mort cellulaire. Ainsi, la protéine E1B-19K de l'adénovirus est-elle un homologue de la protéine Bcl-2, et interagit-elle avec Bad ou Bax comme Bcl-2 elle-même [1]. La synthèse de ces protéines par les virus détermine leur capacité de persistance, de réplication, et la latence de certaines infections. Les récepteurs Fas et TNFR1 induisent l'apoptose en recrutant à la membrane l'adaptateur moléculaire FADD [2]. FADD contient un domaine provoquant la mort cellulaire DED (*death effector domain*) qui lie la partie aminoterminale du précurseur de la caspase-8 (FLICE, MACH, Mch5), qui contient lui-même deux domaines DED. Cette interaction provoque le clivage autocatalytique de la pro-caspase-8 et son activation. Des domaines DED existent également dans la pro-caspase-10 (Mch4) et dans la phosphoprotéine astrocytaire PEA-15. La recherche de nouvelles protéines contenant des domaines DED a conduit plusieurs équipes à identifier une série de protéines synthétisées par les virus de la famille *Herpes* de type gamma: E8 du

virus équin EHV-2, et ses homologues du virus bovin BHV-4, l'*Herpes virus saimiri*, les virus humains HHV-8 et *Moluscum contagiosum* (MCV) [3, 4]. Des marqueurs ont été greffés sur ces protéines virales permettant de mettre en évidence leur interaction préférentielle avec FADD, pour la protéine MC159 de MCV, ou la pro-caspase-8, pour E8. Après co-transfection de leurs gènes, ces protéines inhibent l'effet délétère de FADD ou de la pro-caspase-8, en interdisant l'activation de la cascade de protéases. Une approche différente a été mise en œuvre pour analyser la cible de l'inhibiteur d'apoptose synthétisé par le virus *Cow-pox*, le *cytokine response modifier A* ou CrmA [5]. Cette protéine, appartenant à la famille des serpins, inhibe fortement *in vitro* la caspase-1 (ICE). Toutefois la persistance de l'effet inhibiteur de CrmA chez les animaux ne produisant plus la caspase-1 a conduit à rechercher d'autres cibles *in vivo*. De fait, CrmA inhibe avec une forte affinité la forme activée de la caspase-8 (Ki = 0,85 nM) tandis que trois autres caspases (3, 6 et 7) sont inhibées avec une moindre efficacité. La protéine p35 de baculovirus agit sur la même cible. L'analyse de la synthèse de ces protéines au cours du cycle viral montre une expression tardive, suggérant un rôle majeur lorsque la « charge » virale devient importante. De plus, les virus herpès expriment également un homologue de Bcl-2, leur conférant ainsi une protection double vis-à-vis des mécanismes de défense de l'hôte. Il se peut enfin que l'inhibition de l'apoptose ainsi induite explique également une partie des effets oncogé-

niques de certains de ces virus. Il existe en effet un lien épidémiologique entre HHV-8 et le sarcome de Kaposi, ainsi que certains lymphomes, suggérant un rôle de co-facteur infectieux pour ce virus (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1608*). Les liens entre apoptose et infection virale ne se limitent pas aux virus à ADN. Au cours des infections par le HIV, l'apoptose contribue à la déplétion en lymphocytes CD4<sup>+</sup>, ce qui a conduit à proposer les inhibiteurs de cystéine protéases comme traitement potentiel de la maladie. Un raisonnement qui peut s'avérer pervers. Il apparaît en effet que l'inhibition de l'apoptose par le z-VAD-fmk, un inhibiteur sélectif de la famille caspase-1, conduit à la répliation accrue de HIV-1 dans des lignées de lymphocytes T leucémiques et dans des monocytes du sang périphérique (PBMC) [6]. Les auteurs obtiennent ainsi une expression et une répliation virale intense dans des PBMC activés de patients infectés mais asymptomatiques ! L'apoptose apparaît donc ici encore comme un mécanisme de défense antivirale, et la prudence s'impose avec les traitements visant à l'inhiber.

[1. Gueydan C, Coessens E. *Med Sci* 1997; 13 : 83-8.]

[2. Branton P, Querido E. *Med Sci* 1997; 13 : 492-500.]

[3. Bertin J, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 : 1172-6.]

[4. Thome M, et al. *Nature* 1997; 386 : 517-21.]

[5. Zhou Q, et al. *J Biol Chem* 1997; 272 : 7797-800.]

[6. Chinnaiyan AM, et al. *Nature Med* 1997; 3 : 333-7.]