

■■■ Une vertu singulière du 3TC dans des multi-thérapies du SIDA: augmenter la fidélité.

Le laboratoire de Prasad (New York, USA), en collaboration avec une équipe de Montréal (Canada) viennent de montrer dans la revue *Science* que le médicament antiviral didésoxy-3'-thiacytidine (3TC) avait la singulière propriété d'induire l'apparition de variants de VIH, certes résistants au produit, mais dont la transcriptase inverse comportait des mutations en augmentant la fidélité. L'absence de correction sur épreuve des polynucléotides transcrits sous l'effet de la transcriptase inverse rétrovirale joue un rôle prépondérant dans la très grande variabilité génétique du VIH, caractéristique associée à une variabilité antigénique et à une résistance acquise aux antiviraux qui complique considérablement le développement de thérapies efficaces. Wainberg *et al.* ont observé que la monothérapie de malades atteints de SIDA par le 3TC est associée à l'apparition de virus dont la transcriptase inverse est mutée: deux mutations ont été observées à ce jour, un remplacement de la méthionine 184 par une valine et de l'acide glutamique 89 par un glyco-colle. Cependant, malgré la persistance d'une virémie constituée de ces particules virales résistantes, la situation des malades semble relativement stable, avec persistance d'un taux d'anticorps à peu près constant et charge virale inférieure à celle observée avant le début du traitement. *Ex vivo*, en culture cellulaire, le virus mutant est sensible à d'autres antiviraux (inhibiteur de la transcriptase inverse comme l'AZT ou antiprotéase comme le Saquinavir), sans que n'apparaissent de résistance à ces produits. Cette absence d'apparition de résistance induite par les antiviraux est liée à une augmentation de la fidélité de la transcription inverse catalysée par la transcriptase mutée [1]. L'intérêt tout à fait considérable de ces résultats est qu'un virus possédant une telle mutation inductrice d'une augmentation de la fidélité

de la transcriptase inverse pourrait être plus durablement sensible, chez les malades, aux autres antiviraux administrés, par exemple les antiprotéases. On pourrait donc proposer des traitements débutants par une monothérapie par le 3TC, suivie, après apparition des virus résistants à fidélité accrue, de l'ajout d'autres produits antiviraux. Décidément, la multi-thérapie antivirale semble recéler beaucoup de perspectives génératrices d'espoir dans le traitement du SIDA.

[1. Wainberg MA, *et al.* *Science* 1996; 271: 1282-5.]

■■■ Apoptose : l'ABC du fossoyeur.

Les cadavres des cellules apoptotiques sont normalement englobés par les cellules voisines, macrophages professionnels ou cellules ordinaires. Luciani et Chimini (Inserm-CNRS, Marseille Luminy, France) démontrent dans un récent numéro d'*EMBO Journal* que l'aptitude de macrophages à englober des corps apoptotiques exige une protéine ABC. Cette famille de protéines contenant une cassette de fixation de l'ATP (*ATP binding cassette*) inclut les protéines de résistance aux agents chimiothérapeutiques MDR (*multidrug resistance*), la protéine CFTR anormale dans la mucoviscidose [1], des transporteurs peroxysomaux déficients dans la maladie de Zellweger et dans l'adrénoleucodystrophie [2] et, enfin, les transporteurs de peptides TAP [3]. Luciani *et al.* avaient récemment isolé un nouveau gène codant pour une protéine ABC de fonction inconnue, dénommée ABC1. L'étude de la synthèse de cette protéine révèle qu'elle est spécialement importante, au cours du développement, dans les tissus sièges d'une apoptose intense, par exemple, les régions interdigitales des bourgeons des membres, et plus particulièrement dans les macrophages. Afin de tester le rôle de la protéine ABC1 dans l'englobement de corps apop-

totiques par les macrophages, Luciani et Chimini ont mis au point un test d'englobement *ex vivo* lors duquel des macrophages stimulés sont mis au contact de cellules lymphoïdes irradiées, stimulées ainsi à entrer en apoptose. Dans certaines expériences, les macrophages sont « chargés » à l'aide d'un anticorps anti-ABC1. Cet anticorps bloque presque totalement l'englobement des cellules lymphoïdes apoptotiques, sans modifier d'autres propriétés macrophagiques [4]. Enfin, les auteurs notent qu'un analogue de protéine ABC est localisé, chez *Caenorhabditis elegans*, à proximité immédiate du locus *Ced-7* dont les mutants avec perte de fonction sont justement incapables d'englober les cellules victimes du processus de mort programmée au cours du développement. Ces résultats soulignent une nouvelle fonction possible des protéines ABC et éclairent un aspect jusqu'alors peu étudié des processus d'apoptose.

[1. Lepage P, Gros P. *médecine/sciences* 1995; 11: 357-66.]

[2. Aubourg P. *médecine/sciences* 1989; 5: 225-33.]

[3. Bahram S. *médecine/sciences* 1993; 9: 1204-13.]

[4. Luciani MF, Chimini G. *EMBO J* 1996; 15: 226-35.]



S
E
V
E
R
B