

LES PEPTIDES ANTIMICROBIENS EN MÉDECINE DENTAIRE

Revue de la littérature

F. SIMAIN SATO (1), E. ROMPEN (2), E. HEINEN (3)

RÉSUMÉ : Depuis l'utilisation des antibiotiques, des bactéries ont développé de multiples formes de résistance (1). Dès lors, l'un des défis permanents de l'industrie pharmaceutique, est la mise en place de nouvelles molécules performantes et innovantes et aux effets secondaires mineurs. En 1980, des protéines cationiques naturelles de petits poids moléculaires ont été découvertes, ce sont des peptides antimicrobiens (AMP); ils sont capables de contrôler, voire d'inhiber la croissance bactérienne et de lutter par voie de conséquence, contre les infections. Le but de cette revue de la littérature, est de faciliter la compréhension de leur mécanisme d'action dans le cadre du développement de nouvelles voies thérapeutiques contre des bactéries, des virus, et des champignons présents dans l'organisme en général, et dans la cavité buccale en particulier.

MOTS-CLÉS : Immunologie - Peptides antimicrobiens - Cavité buccale

ANTIMICROBIAL PEPTIDE IN DENTISTRY. LITERATURE REVIEW

SUMMARY : The use of antimicrobial substances has contributed to the development of multiple antimicrobial resistances (1), challenging the pharmaceutical industry to develop with new, innovative, and effective molecules. Discovered around 1980, molecules called natural antimicrobial peptides (AMPs) appear to hold great potential for the treatment of infections. These cationic peptides are able to stop the bacterial development and to control infections. The purpose of this review is to help improve the understanding of the way AMPs operate in the context of the development of new cures against viruses, bacteria, and mushrooms found in the human body in general and in the oral cavity in particular.

KEYWORDS : Immunology - Antimicrobial peptide - Oral cavity

INTRODUCTION

La muqueuse buccale, face aux agressions bactériennes récurrentes, constitue une barrière physique composée d'un tapis cellulaire dense, dynamique, reposant sur un riche réseau de fibres de collagènes. Le renouvellement cellulaire permanent et la desquamation des cellules épithéliales contribuent au maintien de l'intégrité tissulaire par l'élimination des micro-organismes organisés sous la forme de biofilms. De plus, la salive, de par ses composants, contribue à la défense de la cavité buccale contre ces incessantes agressions bactériennes (2).

La découverte ces vingt dernières années, d'agents antibiotiques épithéliaux, suggère qu'il existe à côté de cette barrière physique, une barrière chimique. Des peptides à action antimicrobienne (AMP) sont décrits chez de nombreuses espèces de vertébrés, d'insectes, de plantes et de bactéries (3).

Au niveau de la cavité buccale, plusieurs familles d'AMP ont été décrites, les plus étudiées sont les défensines, les cathélicidines et les histatines. Ces peptides sont actifs contre les bactéries, les champignons, les enveloppes virales; de plus, les bactéries ont des difficultés à développer des mécanismes de résistance face à ces AMP (4).

Les AMP agissent également comme des immunomodulateurs; ils peuvent induire la prolifération de cellules épithéliales, stimuler le recrutement et la prolifération de cellules du système immunitaire, mais aussi diminuer de façon significative l'action de celle-ci. Cette voie de défense innée pourrait ainsi contribuer aux contrôles des infections au niveau de la cavité buccale.

LES DÉFENSINES, STRUCTURES, RÔLES

Les défensines constituent une famille de peptides antimicrobiens naturels, elles jouent un rôle majeur dans l'immunité non spécifique, ou innée.

Chez l'homme, elles sont divisées en deux grands groupes; les alpha-défensines présentes au sein des leucocytes (granules sécrétoires) ou de cellules immunitaires spécialisées et les bêta-défensines exprimées par l'ensemble des épithéliums (ex : digestif, cutané, buccal, respiratoire..) et au sein de nombreux organes.

S'il est vrai qu'une trentaine de types de défensines a été identifiée (5), chez l'homme, tous n'ont pas encore été mis en évidence (6). Selon leur origine, les différents sous-groupes ont des structures tridimensionnelles et des activités biochimiques différentes.

Les défensines sont ainsi réparties à différents niveaux dans le tissu gingival, constituant par là même une véritable barrière chimique (7). Leur expression est particulièrement marquée au niveau de la gencive marginale, dans les sites dits actifs, c'est-à-dire sièges de la plaque dentaire supra- et sous-gingivale.

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Service, Service de Médecine Dentaire, CHU de Liège, Université de Liège. (3) Directeur du Laboratoire d'Histologie humaine, Université de Liège.

Alors que les bêta-défensines sont relativement discrètes dans les poches parodontales, les alpha-défensines et les cathélicidines sont surexprimées dans ces zones, résultat de la migration des neutrophiles à travers la jonction épithéliale (8).

Les bêta-défensines jouent ainsi un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité des structures épithéliales (9). A noter qu'il existe à côté de ces 2 groupes, les thêta-défensines.

LES THÊTA-DÉFENSINES

Les thêta-défensines diffèrent des deux groupes précédents par leur taille et leur structure. Constituées d'une vingtaine d'acides aminés (AA), elles sont cycliques, d'où leur nom de microdéfensines (10); elles ont été isolées au niveau des leucocytes et dans la moelle osseuse des macaques Rhésus. Chez l'homme, leurs gènes sont présents à l'état de pseudogènes transcrits, n'aboutissant pas à la synthèse d'une protéine active (11).

LES ALPHA-DÉFENSINES

Ce sont des peptides de petites masses moléculaires, constitués de 30 à 50 AA; ils présentent des ponts disulfures localisés au niveau des résidus cystéines 1-5, 2-4 et 3-6. Les alpha-défensines sont présentes au sein de certaines granules sécrétoires des leucocytes, et de certaines cellules spécialisées du système immunitaire.

Deux sous-groupes ont été mis en évidence chez l'homme; le premier est le «Human Neutrophil Peptide» 1 à 4 (HNP), découvert dans les années 1980 à partir de cellules myéloïdes (12). Les défensines de ce sous-groupe sont présentes dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles.

Le deuxième sous-groupe est formé par les Défensines Humaines 5 et 6 (HD), découvertes respectivement en 1992 et 1993. Les protéines de ce sous-groupe sont exprimées dans les cellules de Paneth de l'intestin grêle et ont été identifiées plus tard au sein des cellules épithéliales du tractus urogénital féminin (13).

Dans la cavité buccale, les formes les plus fréquentes sont les HNP-1 à 3, mises en évidence dans le sillon gingival, à hauteur de l'épithélium de jonction, et dans la salive (14). Ces alpha-défensines sont retrouvées dans les lymphocytes B et les cellules NK (Natural Killer) et sont également localisées dans le fluide crévulaire (15).

Leur niveau de sécrétion dans la salive, le fluide gingival, est plus important chez les

patients présentant une pathologie parodontale (16); elles constituent par là même, une véritable barrière de défense chimique face aux différentes infections orales. Leur présence dans la salive est un élément important dans la mise en place des mécanismes de défense. Selon Goebel, dans un groupe de sujets ne présentant aucune pathologie orale de type parodontopathique, la concentration salivaire de HNP-1 est d'environ 8 µg/ml, et de 5 µg/ml pour HNP-2 (17). Dans une étude de Soong et al, les défensines HNP-1, HNP-2, HNP-3 sont présentes dans la salive dans un ratio de 4 : 2 : 1 (18).

LES BÊTA-DÉFENSINES

Elles sont constituées de 40 à 50 AA et les ponts disulfures sont localisés au niveau des résidus cystéines 1-5; 2-4; 3-6. Leur distribution, contrairement aux alpha-défensines, est beaucoup plus large dans l'organisme (16).

Les bêta-défensines sont présentes sur l'ensemble des épithéliums, et au sein de nombreux organes. Dans l'espèce humaine, on retrouve 17 sous-types de Bêta-Défensines Humaines (HBD) n. Les bêta-défensines 1, 2, 3 sont les plus fréquentes de la cavité buccale; à ce jour, l'identification des autres sous-groupes, dans l'espèce humaine n'a pas été clairement faite.

Le sous-type HBD-1 a été isolé, en 1995, à partir d'hémofiltrats des patients dialysés; il est retrouvé dans le plasma humain et dans les épithéliums en contact avec l'environnement ou la flore microbienne, notamment les muqueuses buccales. La défensine BD-1 est essentiellement active contre les bactéries Gram- (19).

Les sous-types HBD-2 et HBD-3, ont été découverts en 1997 et 2000 dans la peau de patients psoriasiques. HBD-2 est décrite dans la muqueuse gingivale, mais aussi des poumons, de la trachée, et de l'utérus. La défensine HB-2, peptide de 4kDA se lie à l'héparine (20); elle possède dans la cavité buccale, une activité antimicrobienne, essentiellement dirigée vers les Gram. Cette activité est toutefois inhibée pour une concentration de chlorure de sodium (NaCl) d'environ 150mM, elle est donc discrète dans le sérum.

La défensine B-3 humaine (HBD-3), est un peptide de 5kDA hautement basique; elle présente une activité antimicrobienne à large spectre, puissante, dirigée contre de nombreuses bactéries Gram+, Gram- et champignons; elle est sensible au NaCl. Les mécanismes par lesquels, les défensines, notamment la 3, détruisent les bactéries, sont encore étudiés. En présence de staphylocoques dorés *in vitro*, on observe

des modifications morphologiques telles que la perforation de la paroi cellulaire, la libération quasi explosive de la membrane plasmique; les cellules subissent une bactériolyse, suivie d'une désintégration partielle, voire totale. Ces effets ressemblent à ceux observés lorsqu'une souche de staphylocoques est mise en présence de pénicilline (21).

Le sous-type HBD-4, découvert en 2001, est retrouvé au niveau de l'estomac, des testicules, des reins, et des cellules polynucléaires neutrophiles. Quant aux défensines HBD-5 et HBD-6, elles ont été mises en évidence en 2002, au sein de l'épididyme. Les sous-types HBD-25 à 29, récemment découverts, sont essentiellement présents dans le tractus génital masculin.

Il est important de souligner que les bêta-défensines 1 et 2 sont synthétisées dans un tissu gingival cliniquement sain. Il en est de même des tissus épithéliaux enflammés, contrairement aux autres structures épithéliales, de la peau, de la trachée et autres, pour lesquelles la synthèse de la défensine 2 résulte d'une inflammation, voire d'une infection locale. Cette particularité du tissu gingival s'explique par l'exposition constante, voire récurrente du tissu épithélial buccal à la flore commensale de la cavité buccale (22).

Notons que le niveau d'expression de la HBD-2 dans un tissu buccal non inflammatoire est relativement bas et celui-ci est stimulé *in vitro*, après une exposition de deux, voire quatre heures, à des bactéries commensales (ex : *Fusobacterium nucleatum*) ou pathogènes (ex : *Porphyromonas gingivalis*) ou à des cytokines du type TNF alpha (Tumor Necrosis Factor), IL bêta (23). Les germes commensaux jouent donc, un rôle-clé dans le maintien d'une production à minima des bêta-défensines buccales (22).

L'un des rôles de la défensine 1, constitutive de la muqueuse buccale, reste le contrôle de la flore pathogène, en l'occurrence Gram-, anaérobie strict et de la flore commensale buccale, facteur récurrent de stimulation. Contrairement à la défensine 3, qui elle, est produite en présence quasi exclusive de la flore pathogène buccale.

C'est ainsi que lorsqu'on observe le niveau d'expression des mRNA à hauteur des biopsies gingivales, la HBD-1 est exprimée physiologiquement dans les kératinocytes oraux, tandis que la 3 a son expression modulée, entre autres, par un grand nombre de bactéries responsables de pathologies parodontales.

A souligner que les défensines 1, 2, 3 sont actives contre les Gram+, Gram-, mycobactéries, champignons, virus tels que le VIH, pour

des concentrations variant entre 10 et 100 µg/ml (24).

Par ailleurs, une étude de Sun et coll., montre que l'activité salivaire de HBD-2 est perturbée chez les patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH); ils sont ainsi vulnérables face aux infections opportunistes et aux complications orales des infections à VIH (25).

LES CATHÉLICIDINES, STRUCTURES, RÔLES

Ce sont des molécules contenant un domaine cathéline (cathepsin L inhibitor) à leur extrémité aminoterminal, et à leur extrémité carboxyterminale, un domaine hautement cationique, alpha-hélicoïdal, portant une activité antimicrobienne (26).

Comme de nombreux peptides antimicrobiens, elles sont localisées dans les sites exposés aux infections tels que la voie aéro-digestive dont la porte d'entrée est représentée par la cavité buccale. Par ailleurs, elles ont été mises en évidence dans les testicules, la moelle osseuse, les épithéliums de la cavité buccale, de la langue, de l'œsophage, et le vagin (27).

Quatre cathélicidines ont été identifiées chez les bovins, et neuf chez les porcins. A ce jour, une seule a été mise en évidence dans l'espèce humaine, à savoir la HCAP-18 (Human Cathelicidin Antimicrobial Protein), protéine cationique de 18Kd, synthétisée par les cellules épithéliales et les polynucléaires neutrophiles en réponse à une inflammation (28).

En réalité, la molécule HCAP-18 est produite dans les granules des neutrophiles immatures, des myélocytes, des métamyélocytes de la moelle osseuse, puis stockée dans les neutrophiles matures (29); elle subira dans un second temps une protéolyse par la protéinase 3, pour donner naissance à son peptide carboxyterminal, la LL-37.

Bien que les neutrophiles constituent la source majeure, les autres sites de production sont la muqueuse orale, la salive (30) et le fluide créviculaire (9). Les cathélicidines sont présentes dans le plasma (31) et la concentration plasmatique de la LL-37 est d'environ 1,20 µg/ml (29).

La HCAP-18 est produite par les kératinocytes localisés dans les zones inflammatoires liées aux pathologies dermatologiques, elle est peu, voire pas du tout exprimée dans une peau saine (32), qu'en est-il dans la cavité buccale? Ces phénomènes étant en partie liés à la présence de l'Insulin-Like Growth Factor de type 1 (IGF-1) et du Transforming Growth Factor de type bêta (TGFβ).

Il est intéressant de souligner que les cathélicidines, dans un modèle animal de type murin, jouent un rôle de protection face aux infections cutanées de la peau, causées par les streptocoques du groupe A. *In vitro*, elles inhibent à des concentrations de l'ordre de 1mM, la croissance de diverses bactéries Gram+ et Gram- (33).

MODES D'ACTION ET RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE DES PEPTIDES ANTIMICROBIENS

A l'heure actuelle, les mécanismes d'action des peptides antibactériens vis-à-vis des bactéries Gram+ ou Gram- sont partiellement élucidés. De manière générale, ces peptides cationiques détruisent les micro-organismes en perméabilisant leur membrane par un effet détergent qui s'accompagne de la formation de pores, ce mécanisme d'action se déroule dans un espace temps réduit.

La capacité des peptides à franchir, dans un second temps, la membrane externe des bactéries Gram-, constituée de polysaccharides, est fondamentale. La spécificité d'action repose sur les différences de composition et de propriétés physico-chimiques qui distinguent les membranes bactériennes de celles des cellules de l'hôte.

Les bêta-défensines possèdent une activité pro-inflammatoire par stimulation du chimiotactisme des cellules dendritiques immatures (34), des lymphocytes T (35), et des polynucléaires neutrophiles.

La synthèse des défensines (HBD-2, HBD-3) est la résultante partielle ou totale d'une stimulation cellulaire par des cytokines inflammatoires, et les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries (36). Dans les cellules épithéliales *in vitro*, les interleukines (IL) 1a et 1b sont les inducteurs les plus puissants des défensines; ces éléments sont compatibles avec les observations *in vivo* (37).

Soulignons que dans les kératinocytes en culture, HBD-3 est modérément induite par TNF α (Tumor Necrosis Factor), et par l'interféron gamma (6).

L'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor) et le TGF β (Transforming Growth Factor) induisent également la synthèse de HBD-3, par un mécanisme de transactivation du récepteur d'EGF (Epidermal Growth Factor) (38).

Les mécanismes de reconnaissance bactérienne, conduisant à la production d'AMP, sont complexes; les cellules épithéliales perçoivent la présence des bactéries via deux voies.

La première est la voie des «pattern recognition receptor», tel que les «Toll-Like Receptor» ou TLR (39); c'est ainsi que les TLR2 et TLR4

sont exprimés par les cellules épithéliales, et sont régulés par l'interféron gamma (40).

La deuxième voie est la classe des «Mitogen Activated Protein kinase» (MAP), essentielle dans les réponses cellulaires aux stress, inflammations, voire infections (41, 42).

Trois grandes familles MAP ont été identifiées au niveau des cellules épithéliales, les Extracellular signal-Regulated Kinases (ERK), les c-Jun NH₂-terminal kinases (JNK)/stress-activated protein kinase, et les p38 MAP kinases (43, 44).

Lors d'un stress environnemental, les cytokines pro-inflammatoires, telles que IL-1 β , et TNF α , activent préférentiellement la voie JNK, et la p38 MAP kinase, alors que les facteurs de croissance, le phorbol myristate acétate (PMA), activent la voie ERK (43, 45).

Pour certains auteurs, les mécanismes utilisés par les bactéries pour induire la production de la défensine 2, restent controversés. A noter que, bien que les récepteurs TLR aient été suggérés *in vitro*, il existe une controverse quant à leur implication directe *in vivo*.

Dans une étude de Krisanaprakornit et coll., la régulation des défensines 2, en réponse aux bactéries commensales telles que les *Streptococcus gordonii*, *Fusobacterium nucleatum*, utilise à la fois JNK et la p38 MAP kinase (22).

CONCLUSION

Les peptides antimicrobiens, en particulier les défensines, sont des acteurs majeurs de l'immunité non spécifique chez l'homme. Les AMP constituent indiscutablement un arsenal thérapeutique du futur, dans la lutte contre les infections dans l'organisme en général, et dans la cavité buccale en particulier.

Leur champ d'application est considérable; cependant, leur utilisation clinique est loin d'être acquise. Les obstacles techniques et pratiques sont nombreux et restent encore à lever. Leur coût de production à large échelle à ce stade de la recherche, leur courte durée de vie, ainsi que leur dégradation par différentes protéases, notamment salivaires, sont des paramètres à prendre en considération dans l'élaboration de la feuille de route vers une utilisation en clinique (stomatite, gingivite, parodontite...). L'identification, la compréhension de leur mécanisme d'action, permettront d'ouvrir dans un premier temps, une fenêtre d'application clinique, en médecine en général, et en médecine dentaire en particulier.

BIBLIOGRAPHIE

1. Breithaupt H.— The new antibiotics. *Nature*, 1999, **17**, 1165-9.
2. Tenovuo J.— Antimicrobial agents in saliva protection for the whole body. *J Dent Res*, 2002, **81**, 807-809.
3. Jonard L.— Les défensines en physiopathologie humaine. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2006, **21**, 342-347.
4. Hancock R.— Host defense peptides. *Drugs*, 1999, **57**, 469-473.
5. Schutte BC, Mitros JP, Bartlett JA, et al.— Discovery of five conserved beta defensins gene clusters using a computational search strategy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**, 2129-2123.
6. Garcia J-R, Jaumann F, Schulz S, et al.— Identification of a novel multifunctional beta defensin (human beta defensin 3) with specific antimicrobial activity. Its interaction with plasma membranes of *Xenopus* oocytes and the induction of macrophage chemoattraction. *Cell Tissue Res*, 2001, **306**, 257-264.
7. Dale BA, Kimball JR, Krisanaprakornkit S, et al.— Localized antimicrobial peptide expression in human gingiva. *J Periodontal Res*, 2001, **36**, 285-294.
8. Dale BA, Fredericks LP.— Antimicrobial peptides in the oral environment : expression and function in health and disease. *Curr Issues Mol Biol*, 2005, **7**, 119-133.
9. Mc Kay Ms, Olson E, Hesla MA.— Immunomagnetic recovery of human neutrophil defensins from the human gingival crevice. *Oral Microbiol Immunol*, 1999, **14**, 190-193.
10. Selsted ME.— Theta defensins : cyclic antimicrobial peptides produced by binary ligation of truncated alpha-defensins. *Curr Protein Pept Sci*, 2004, **5**, 365-371.
11. Lehrer RI.— Primate defensins. *Nat Rev Microbiol*, 2004, **2**, 727-738.
12. Chen H, Xu Z, Peng L, et al.— Recent advances in the research and development of human defensins. *Peptides*, 2006, **27**, 931-940.
13. De Smet K, Contreras R.— Human antimicrobial peptides : defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett*, 2005, **27**, 1337-1347.
14. Yoshihiro A.— Defensins in saliva and the salivary glands. *Med Electro Microsc*, 2003, **36**, 247-252.
15. McKay MS, Olson E, Hesla M, et al.— Immunomagnetic recovery of human neutrophil defensins from the human gingival crevice. *Oral Microbiol Immunol*, 1999, **14**, 190-193.
16. Abiko Y, Nishimura M, Kaku T.— Defensins in saliva and the salivary glands. *Med Electron Microsc*, 2003, **36**, 247-252.
17. Goebel C.— Defensins HNP-1, 2, 3 in human saliva by using LC/MS. *Peptides*, 2000, **21**, 757-765.
18. Soong LB, Ganz T, Ellisson A, et al.— Purification and characterization of defensin from cystic fibrosis sputum. *Inflamm Res*, 1997, **46**, 98-102.
19. Scott M, Hancock RE.— Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. *Crit Rev Immunol*, 2000, **20**, 407-431.
20. Harder J, Bartels J, Christophers E, et al.— Peptide antibiotic from human skin. *Nature*, 1997, **387**, 861.
21. Giesbrecht P, Kersten T, Maidhof H, et al.— Staphylococcal cell wall: morphogenesis and fatal variations in the presence of penicilline. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1998, **62**, 1371-1414.
22. Krisanaprakornkit S, Kimball JR, Weinberg A, et al.— Inducible expression of human beta defensin 2 by fusobacterium nucleatum in oral epithelial cells: multiple signaling pathways and the role of commensal bacteria in innate immunity and the epithelial barrier. *Infect Immun*, 2000, **68**, 2907-2915.
23. Chung WO, Dale BA.— Innate immune response of oral and foreskin keratinocytes : utilization of different signaling pathways by various bacterial species. *Infect Immun*, 2004, **72**, 352-358.
24. Gantz T.— Defensins and host defense. *Science*, 1999, **286**, 4420.
25. Sun L, Finnegan CM, Kish-Catalone T, et al.— Human beta defensins suppress human immunodeficiency virus infection : potential role in mucosal protection. *J Virol*, 2005, **79**, 14318-14329.
26. Boman HG.— Peptide antibiotics and their role in innate immunity. *Annu Rev Immunol*, 1995, **13**, 61-92.
27. Nilsson M.— The human cationic antimicrobial protein (hCAP18), a peptide antibiotic, is widely expressed in human squamous epithelia and colocalizes with interleukin-6. *Inf Immun*, 1999, **67**, 2561-2566.
28. Woo JS, Jeong JY, and Hwang YJ.— Expression of cathelicidin in human salivary glands. *Arch Otolaryngo Head Neck Surg*, 2003, **129**, 211-214.
29. Sorensen O, Arnljots K, Cowland JB, et al.— The human antibacterial cathelicidin, HCAP-18, is synthesized in myelocytes and metamyelocytes and localized to specific granules in neutrophils. *Blood*, 1997, **90**, 2796-2803.
30. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, et al.— Cathelicidin antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva. *Dent Res*, 2002, **81**, 845-850.
31. Sorensen O.— The Cathelicidin present in human neutrophil and plasma. *J Immunol*, 1997, **206**, 53-59.
32. Frohm M, Agerberth B, Ahangari G, et al.— The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem*, 1997, **272**, 15258-15263.
33. Nizet V.— Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature*, 2001, **414**, 454-457.
34. Gantz T.— Defensins and host defense. *Science*, 1999, **286**, 4420.
35. Tani K, Murphy WJ, Chertov O, et al.— Defensins act as potent adjuvants that promote cellular and humoral immune response in mice to a lymphoma idiotype and carrier antigens. *Int Immunol*, 2000, **12**, 691-700.
36. Harder J, Meyer-Hoffert U, Teran LM, et al.— Mucoid *Pseudomonas aeruginosa*, TNF alpha, and IL-1 beta, but not IL-6, induce human beta defensin-2 in respiratory epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, **22**, 714-721.
37. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, et al.— Differential gene induction of human beta defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. *J Invest Dermatol*, 2004, **123**, 522-529.

38. Sorensen OE, Thapa DR, Rosenthal A, et al.— Differential regulation of b-defensin expression in human skin by microbial stimuli. *J Immunol*, 2005, **174**, 4870-4879.
39. Medzhitov R.— Toll Like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2001, **1**, 135-145.
40. Uehara A, Sugawara S, Takada H, et al.— Priming of human oral epithelial cells by interferon-gamma to secrete cytokines in response to lipopolysaccharides, lipoteichoic acids and peptidoglycans. *J Med Microbiol*, 2002b, **51**, 626-634.
41. Tibbles L, Woodgett JR.— The stress activated protein kinase pathways. *Cell Mol Life Sci*, 1999, **55**, 1230-1235.
42. Ono K, Han J.— The p38 signal transduction pathway: activation and function. *Cell Signal*, 2000, **12**, 1-13.
43. Cobb MH, Goldsmith EJ.— How MAP kinases are regulated. *J Biol Chem*, 1995, **270**, 14843-14846.
44. Su B, Karin M.— Mitogen activated protein kinase cascades and regulation of gene expression. *Curr Opin Immunol*, 1996, **8**, 402-411.
45. Kyriakis J.M, Avruch J.— Sounding the alarm: protein kinase cascades activated by stress and inflammation. *J Biol Chem*, 1996, **271**, 2431-24316.
52. Kyriakis J.M.— Sounding the alarm: protein kinase cascades activated by stress and inflammation. *J Biol Chem*, 1996, **271**, 2431.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. F. Simain, Service de Médecine dentaire, CHU de
Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : fsimain@chu.ulg.ac.be