

■■■■ **La protéine d'enveloppe du VIH envoie des signaux d'activation par l'intermédiaire du co-facteur CCR5.**

Les virus de l'immunodéficience de l'homme (VIH) et du singe (VIS) pénètrent dans les cellules cibles en formant un complexe entre leur protéine d'enveloppe et deux récepteurs membranaires : un récepteur principal, le CD4, et un co-facteur qui est un membre de la famille des récepteurs des chimiokines. Des isolats du VIH qui diffèrent par leur tropisme cellulaire utilisent des récepteurs de chimiokines différents. Par exemple, le VIH à tropisme macrophagique utilise le récepteur CCR5 alors que les isolats à tropisme double, macrophagique et lymphocytaire, utilisent le co-facteur CXCR4 (*m/s n° 5, vol. 12, p. 662*). La transmission du signal par CCR5 n'est pas nécessaire pour l'infection *in vitro* par les isolats à tropisme macrophagique mais elle provoque néanmoins une entrée de calcium et un chimiotactisme des lymphocytes T [1]. Cette observation est importante car elle suggère que le récepteur CCR5 pourrait être directement impliqué dans l'activation persistante du système immunitaire qui caractérise l'infection par le VIH. En outre, on sait que la réplication virale est plus efficace dans les cellules activées. Enfin, l'activation induite par l'accrochage de la protéine d'enveloppe sur CCR5 pourrait contribuer à la pathogénie en attirant des lymphocytes T sur le site de réplication, favorisant ainsi la propagation du virus.

[1. Weissman D, *et al. Nature* 1997 ; 389 : 981-5.]

■■■■ **L'interaction de gp120 avec son co-facteur peut être indépendante de CD4.** CD4 est le récepteur de gp120 du VIH mais le virus ne peut entrer dans la cellule qu'après l'intervention d'un co-facteur appartenant à la famille des récepteurs de

chimiokines à sept passages transmembranaires, couplés aux protéines G. L'intégration du co-facteur au complexe gp120/CD4 induit un changement conformationnel qui permet le démasquage de gp41 et la fusion des membranes virale et cellulaire (*m/s n° 2, vol. 13, p. 264*). CCR5 est l'un des co-facteurs (ou corécepteurs) du virus de l'immunodéficience. Bien que la fixation de gp120 du VIH au co-facteur CCR5 dépende du CD4, Martin *et al.* (Boston, MA, USA) viennent de montrer que ce n'est pas le cas pour la gp120 du virus VISmac239 qui infecte le macaque [1]. La différence est attribuée à un seul acide aminé dans la région amino-terminale du CCR5 dont on pense qu'elle interagit directement avec gp120. La fonction de co-facteur est donc fondée sur quelques acides aminés seulement et non sur un domaine protéique entier. La séquence d'événements aboutissant à la fixation du virus et à la fusion des membranes se précise peu à peu. Cela est capital car chaque étape est une cible thérapeutique potentielle.

[1. Martin KA, *et al. Science* 1997 ; 278 : 1470-3.]

■■■■ **Traquer le virus du SIDA avec d'autres rétrovirus.** Malgré une efficacité reconnue, la trithérapie ne permet pas d'éliminer complètement les réservoirs de cellules infectées par le VIH. Dans la perspective d'une thérapie complémentaire, des stratégies nouvelles se sont développées pour débusquer ces dernières cellules infectées. Traditionnellement, les vecteurs rétroviraux identifient leur cible grâce aux protéines ligands qu'ils possèdent et qui se lient à des récepteurs cellulaires. Ce système d'identification n'est pas unidirectionnel et il peut être inversé artificiellement. En effet, les cellules infectées par le VIH expriment à leur surface la protéine ligand du virus, gp120. Des vecteurs

rétroviraux contenant le récepteur CD4 et un co-facteur ont été fabriqués qui sont capables de surinfecter des cellules infectées par le VIH ou le VIS [1]. L'infection est bien liée à l'interaction gp120/CD4/co-facteur car elle dépend de la spécificité de l'affinité de gp120 pour le complexe CD4/co-facteur. Cela permet d'envisager que des pseudotypes contenant des gènes antiviraux soient utilisés *in vivo* pour éliminer les cellules infectées résistantes aux autres traitements. Ce type d'outils devrait aussi permettre d'identifier des molécules directement inhibitrices de l'interaction gp120-récepteur.

[1. Endres MJ, *et al. Science* 1997 ; 278 : 1462-3.]



**BioDocs**  
L'Association des Étudiants-Chercheurs en Biologie

**Vous voulez faire un DEA, une thèse ?  
Vous cherchez un laboratoire de recherche ?**

*BioDocs*

- propose un annuaire des formations doctorales et des laboratoires avec des contacts étudiants ;
- offre des informations administratives et techniques sur la formation doctorale :
  - déroulement (inscriptions, sécurité sociale, service militaire...),
  - financements (montant et droits des bourses...),
  - débouchés publics et privés dans l'enseignement et la recherche ;
- développe un réseau d'échanges scientifiques

**Vous êtes inquiet pour votre statut  
et votre avenir dans la recherche ?**

*BioDocs*

- en tant que Membre de la CEC (Confédération des Étudiants-Chercheurs) agit auprès des institutions universitaires et politiques (Conseils Scientifiques d'Université...)
- défend les intérêts et le statut social des étudiants-chercheurs ;
- œuvre dans le sens d'une augmentation du recrutement dans la recherche publique et l'enseignement supérieur

**Vous êtes inquiet sur les débouchés dans la recherche ?**

*BioDocs*

- cherche à valoriser la formation doctorale auprès des entreprises privées ;
- propose un annuaire de vos compétences aux entreprises privées ;
- organise des forums de rencontre entre les étudiants, les grands organismes de recherche et les sociétés privées de biologie et biotechnologies

**BioDocs vous invite**

à consulter le serveur web (Internet) <http://157.136.20.60>  
Contactez-nous également par e-mail ([analenn@pasteur.fr](mailto:analenn@pasteur.fr))