

## Que sont les chimiokines ?

Michel Samson  
Florence Aubry  
Marc Parmentier

Au cours de ces dix dernières années, une nouvelle famille de cytokines – possédant des activités chimio-tactiques vis-à-vis des différentes populations de leucocytes – a été découverte. Il s'agit de la famille des chimiokines. Ces molécules agissent par l'intermédiaire de récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Les chimiokines sont indispensables au recrutement des leucocytes circulants vers les sites inflammatoires, participant ainsi à la fois à la migration des globules blancs et à leur activation. Les effets des chimiokines s'exercent également dans l'angiogenèse et sur la prolifération des cellules tumorales. Elles participent à la différenciation et à la prolifération des cellules souches de la moelle osseuse. Enfin, l'intérêt pour les chimiokines et leurs récepteurs s'est récemment amplifié à la suite de la découverte de leur implication dans l'infection par le VIH.

**L**es chimiokines et leurs récepteurs membranaires ont récemment suscité l'intérêt de la communauté scientifique. Cette famille de molécules est en plein essor avec au moins 40 chimiokines connues à ce jour et au moins 15 récepteurs clonés, alors qu'aucun n'était connu en 1991. La fonction principale des chimiokines est d'attirer les leucocytes sur le site inflammatoire, à l'endroit où elles sont produites (*figure 1*). Toutefois, l'expression de chimiokines et de leurs récepteurs a été observée dans une grande variété de types cellulaires du système hématopoïétique avec des fonctions dépassant celles du chimio-tactisme. La découverte récente de l'implication de certains récepteurs des chimiokines en tant que porte d'entrée du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans la cellule que le virus infecte et

la possibilité d'utiliser les chimiokines comme antiviraux n'ont fait qu'accroître l'intérêt général pour l'ensemble de ces molécules.

### La famille des chimiokines

Quatre sous-familles de chimiokines ont été définies : les CXC-chimiokines, les CC-chimiokines, les C-chimiokines et les CX<sub>3</sub>C-chimiokines. Cette division en sous-familles repose sur des considérations structurales et génétiques. Les chimiokines sont de petites protéines ayant un poids moléculaire compris entre 8 et 12 kDa. Elles possèdent une structure tridimensionnelle commune composée de trois feuillets plissés  $\beta$  et d'une partie carboxy-terminale en hélice  $\alpha$  [1, 2]. La plupart des chimiokines ont au moins 4 cystéines (C) dans des positions conservées permettant la

### ADRESSES

M. Samson : chargé de recherche à l'Inserm.  
F. Aubry : postdoctorante. Inserm U. 435, GERM, Université de Rennes I, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France. M. Parmentier : professeur. IRIBHN, Université Libre de Bruxelles, Campus Erasme, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

### TIRÉS À PART

M. Samson.

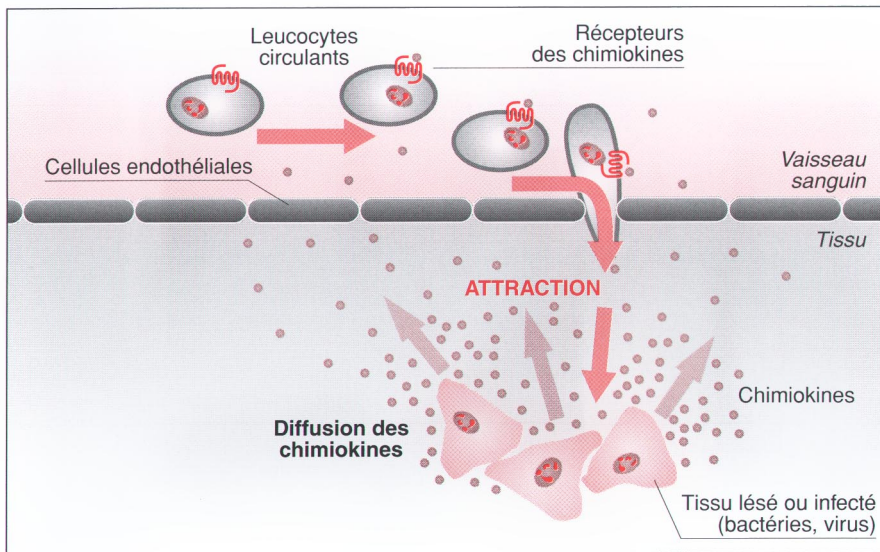


Figure 1. **Représentation schématique du recrutement des leucocytes sur un site inflammatoire.**

formation de ponts disulfures (figure 2). Les gènes codant pour une sous-famille donnée ont la caractéristique d'être co-localisés sur des locus spécifiques du génome, suggérant une évolution récente par duplication successive d'un gène ancestral.

#### La sous-famille des CXC-chimioquinas

Les membres de cette première sous-famille de chimioquinas se distinguent par le fait que les deux premières cystéines sont séparées par un acide aminé quelconque d'où le nom de CXC-chimioquinas (figure 2). Actuellement, environ 14 membres ont été

identifiés chez l'homme. Les gènes humains qui codent pour ces protéines sont localisés sur le chromosome 14 dans la région q12-21, à l'exception du gène *SDF-1* qui est localisé sur le chromosome 10 (figure 2). La chimioquine la plus connue et la mieux étudiée dans cette sous-famille est l'interleukine-8 (IL-8). La purification de l'IL-8 à partir des monocytes a permis de montrer qu'elle possédait une activité chimio-tactique vis-à-vis des neutrophiles mais pas des monocytes (Tableau I). Depuis, il a été montré que de nombreux types cellulaires dont les lymphocytes T, les neutrophiles, les

fibroblastes, les cellules endothéliales ou les hépatocytes pouvaient produire de l'IL-8 dans certaines circonstances (figure 3). L'IL-8 sécrétée par les cellules endothéliales semble être impliquée dans l'adhérence des neutrophiles aux cellules endothéliales [1, 2].

Le produit de l'oncogène *GRO* (ou *MGSA*) (figure 2) appartient également à cette sous-famille de molécules. Découvert initialement pour ses activités stimulatrices de la prolifération cellulaire d'une lignée de cellules dérivant d'un mélanome (*melanoma growth stimulatory activity*), le produit *GRO* possède une activité chimio-tactique pour les neutrophiles. Il existe trois gènes différents appelés *GRO $\alpha$* , *GRO $\beta$* , *GRO $\gamma$*  (ayant 84 % à 88 % d'homologie), codant pour trois protéines aux propriétés chimio-tactiques semblables. D'autres CXC-chimioquinas, nommées *ENA-78*, *GCP-2* et *NAP-2* (figure 2) ont également un effet chimio-tactique pour les neutrophiles (Tableau I) [1, 2].

Une particularité de ce groupe de CXC-chimioquinas, incluant l'IL-8, *GRO $\alpha$* , *GRO $\beta$* , *GRO $\gamma$* , *ENA-78*, *GCP-2* et *NAP-2*, est de posséder, dans la partie amino-terminale de leur séquence, un motif très conservé de trois acides aminés, appelé ELR (glutamate-leucine-arginine). Le rôle exact de ce motif n'est pas bien connu, même si sa présence semble conférer à la chimioquine une activité chimio-tactique spécifique pour les neutrophiles. Il existe d'autres CXC-chimioquinas qui ne possèdent pas de motif ELR. C'est le cas du PF-4 qui

Sous-famille	Exemples de membres de la sous-famille	Localisation chromosomique
CXC	IL-8, <i>GRO<math>\alpha</math></i> , - $\beta$ , - $\gamma$ , <i>NAP-2</i> , <i>ENA-78</i> , <i>IP-10</i> , <i>Mig</i> , <i>SDF-1<math>\alpha</math></i> , - $\beta$ , <i>GCP-2</i> , <i>PF-4</i>	14q12-21 (chr. 10)
CC	<i>MCP-1</i> , -2, -3, -4, -5, <i>MIP-1<math>\alpha</math></i> , - $\beta$ , <i>RANTES</i> , <i>TARC</i> , <i>I-309</i> , <i>Eotaxine</i> , <i>C-10</i> , <i>HCC-1</i> , -2, -4, <i>PARC</i> , <i>MIP-3</i> , -3 $\alpha$ , -3 $\beta$ , <i>SLC</i> , <i>MDC</i> , <i>CKb-6</i> , <i>TECK</i>	17q11.2-12 (chr. 9 et 2)
C	<i>Lymphotactine</i> , <i>SCM-1<math>\beta</math></i>	11q23
CX <sub>3</sub> C	<i>Fractalkine</i> (partie soluble)	16

Figure 2. **Représentation schématique de la structure protéique des quatre sous-familles des chimioquinas humaines, des membres qui les composent et de la localisation chromosomique de leurs gènes.**



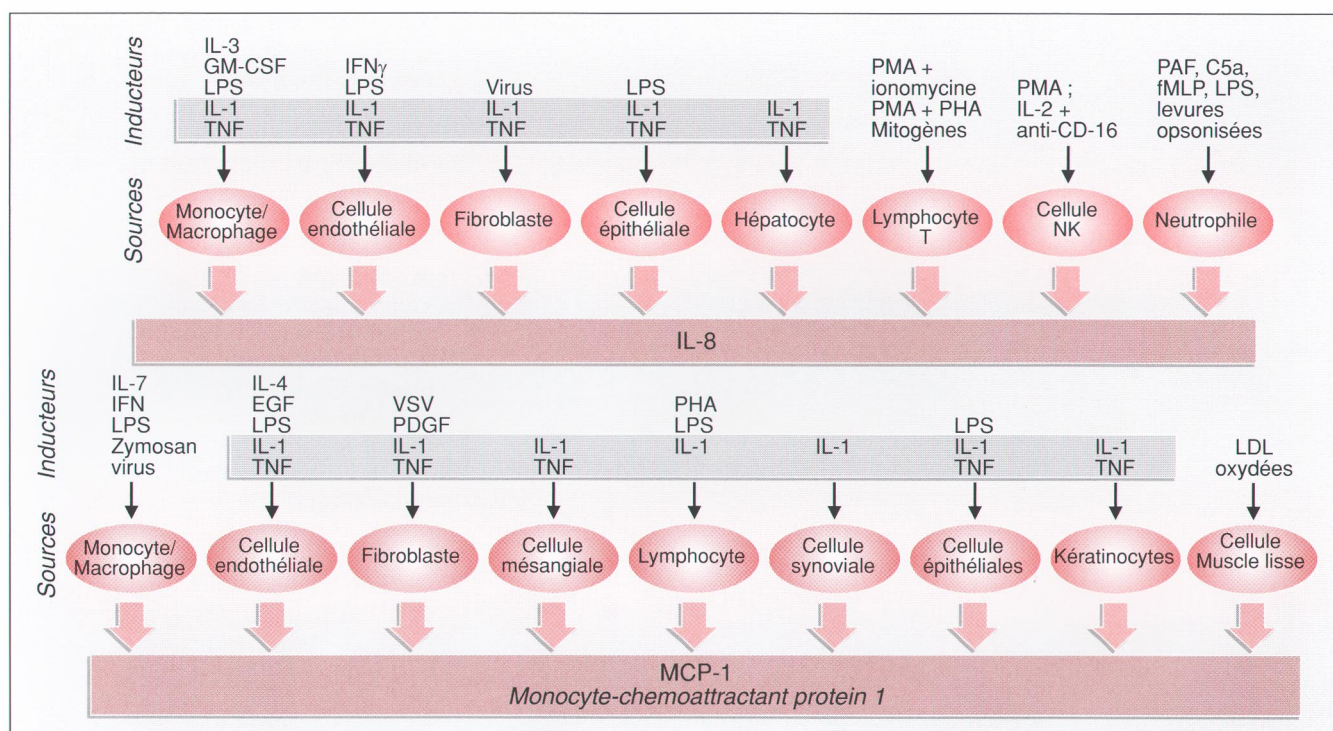


Figure 3. **Types cellulaires capables de produire de l'IL-8 et du MCP-1 en réponse à des agents inducteurs.**

fut en 1977 la première chimiokine à être purifiée et cela, à partir de plaquettes activées. Le PF4 exerce un chimio-tactisme sur les fibroblastes et les cellules endothéliales (*Tableau I*). Deux autres CXC-chimiokines, l'IP-10 et le Mig (*figure 2*) sont des peptides dont la sécrétion est induite par l'interféron $\gamma$ . L'IP-10 est exprimé *in vitro* par un grand nombre de types cellulaires dont les monocytes/macrophages, les lymphocytes, les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales, tandis que Mig est exprimé uniquement par les macrophages stimulés par l'IFN $\gamma$ . L'IP-10 et le Mig présentent une activité chimio-tactique pour les lymphocytes infiltrant les tumeurs (*Tableau I*) [1, 2].

Récemment, un nouveau gène codant pour la chimiokine SDF-1 a été cloné à partir des cellules stromales de la moelle osseuse [3]. Cette CXC-chimiokine est produite de façon constitutive et des recherches récentes viennent de montrer que l'inactivation du gène *SDF-1* chez la souris entraîne un défaut dans la maturation des lymphocytes T, dans l'angiogenèse mais aussi dans l'orga-

nogenèse cardiaque, démontrant ainsi son implication dans un processus de développement d'organes autre que le système immunitaire (*m/s* 1998, n° 8/9, p. 959) [4].

#### La sous-famille des CC-chimiokines

Les membres de la sous-famille des CC-chimiokines se distinguent par le fait que les deux premières cystéines sont adjacentes, d'où le nom de CC-chimiokines (*figure 2*). Dans la majorité des cas, les gènes humains codant pour ces protéines sont localisés sur la région q11.2-12 du chromosome 17. Il existe toutefois des exceptions à cette règle puisque le gène codant pour MIP-3 $\beta$  est localisé sur le chromosome humain 9, et le gène codant pour MIP-3 $\alpha$ /LARC est localisé sur le chromosome 2 (*figure 2*). Actuellement, plus de 25 membres différents composent cette sous-famille chez l'homme.

Parmi ceux-ci, le chef de file de la famille des CC-chimiokines est MCP-1 qui fut la première à être purifiée. *In vitro*, MCP-1 possède une importante activité chimio-tactique pour les monocytes, mais pas pour les neutro-

philes. *In vivo*, il est responsable de la migration des monocytes sur le site inflammatoire et il induit l'expression d'intégrines nécessaires au chimio-tactisme. MCP-1 est également chimio-tactique pour les cellules NK (*natural killer*) et les lymphocytes T, et est un facteur puissant dans le relargage des vésicules d'histamine par les basophiles [1, 2].

Trois autres CC-chimiokines, MCP-2, MCP-3, MCP-4, présentent aussi une activité chimio-tactique pour les monocytes. Les CC-chimiokines MIP-1 $\alpha$  et MIP-1 $\beta$  ont été purifiées à partir d'une lignée monocyttaire stimulée par le LPS, d'où le nom de *macrophage inflammatory protein*. MIP-1 $\alpha$  attire et active les monocytes avec une efficacité supérieure à celle de MIP-1 $\beta$  mais toutefois plus faible que celle de MCP-1. MIP-1 $\alpha$  attire de façon prédominante les lymphocytes T CD8 $^{+}$  alors que MIP-1 $\beta$  attire les lymphocytes T CD4 $^{+}$ . Les autres cibles de MIP-1 $\alpha$  sont les cellules dendritiques, les cellules NK, les éosinophiles et plus faiblement les basophiles. MIP-1 $\beta$  ne présente pas cette activité chimio-tactique pour les cellules dendritiques [1, 2].

Tableau I  
CIBLES CELLULAIRES DES CHIMIOKINES

Ligands	Cibles cellulaires
<b>CXC-chimiokines</b>	
IL-8	Neutrophiles, lymphocytes T, basophiles, cellules endothéliales, kératinocytes
GRO $\alpha$	Neutrophiles, mélanocytes
GRO $\beta$ , $\gamma$ , ENA-78, GCP-2	Neutrophiles
IP-10, Mig	Lymphocytes T activés
PF-4	Fibroblastes, cellules endothéliales
NAP-2	Neutrophiles, basophiles, fibroblastes
SDF-1	Lymphocytes, cellules souches hématopoïétiques CD34 <sup>+</sup>
<b>CC-chimiokines</b>	
MCP-1	Monocytes, basophiles, lymphocytes T, mémoires, cellules NK
MCP-2	Monocytes, basophiles, éosinophiles, lymphocytes T mémoires et naifs, cellules NK
MCP-3	Monocytes, basophiles, éosinophiles, lymphocytes T mémoires, cellules NK, cellules dendritiques
MCP-4	Monocytes, éosinophiles, lymphocytes T
MIP-1 $\alpha$	Monocytes, basophiles, neutrophiles, lymphocytes T, cellules souches hématopoïétiques, cellules NK, cellules dendritiques
MIP-1 $\beta$	Monocytes, lymphocytes T, cellules souches hématopoïétiques, cellules NK, cellules dendritiques
RANTES	Monocytes, lymphocytes T mémoires, éosinophiles, basophiles, cellules dendritiques, cellules NK
I-309	Monocytes
Éotaxine	Éosinophiles
HCC-1	Monocytes, cellules souches hématopoïétiques
TARC	Lymphocytes T
<b>C-chimiokines</b>	
Lymphotactine	Lymphocytes
<b>CXXXC-chimiokines</b>	
Fractalkine	Cellules NK

Un autre membre de cette famille, RANTES, attire les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD45R0<sup>+</sup>, les cellules NK et les cellules dendritiques. C'est la chimiokine qui présente le chimiotactisme le plus fort vis-à-vis des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. RANTES possède une importante activité chimiotactique des éosinophiles, et a également pour cible les basophiles chez lesquels, comme MCP-1, il induit le relargage d'histamine [1, 2]. Depuis quelques années, de nombreux groupes de recherche s'intéressent à une nouvelle chimiokine appelée éotaxine. L'éotaxine a été

découverte dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire chez le cochon d'Inde, puis chez l'homme. Il possède une puissante activité chimio-tactique relativement spécifique des éosinophiles, d'où son nom. Cependant, elle agit aussi sur les basophiles. Il a été suggéré que l'éotaxine travaillait de concert avec l'IL-5 pour déclencher l'infiltration des éosinophiles [5]. Actuellement, la famille des CC-chimiokines est en pleine expansion et de nouveaux membres sont découverts régulièrement. C'est le cas de l'I-309 qui attire les monocytes, de la HCC-1 qui stimule la prolifération des

cellules CD34<sup>+</sup> et de TARC qui est exprimé dans le thymus et se lie et attire exclusivement les lymphocytes T. La recherche de nouvelles molécules présentant des similitudes de séquences avec les chimiokines déjà connues, à partir des bases de données d'EST (*expressed sequence tags*), a permis de découvrir la chimiokine MIP-3 $\alpha$ /LARC, exprimée entre autre dans le thymus et le foie fœtal [6], et la chimiokine MIP-3 $\beta$ , exprimée dans le thymus et les nodules lymphoïdes [7].

### Les autres chimiokines

Une nouvelle sous-famille ne possédant que deux cystéines vient d'être découverte. Les membres de cette sous-famille, appelée C-chimiokine, sont la lymphotactine [8] et le SCM-1 $\beta$  [9] (*figure 2*) dont les gènes sont tous deux localisés sur le chromosome 1 humain dans la région q23. La lymphotactine et la SCM-1 $\beta$  présentent une activité chimio-tactique pour les lymphocytes. Récemment, une quatrième sous-famille qui ne possède à ce jour qu'un seul membre a été définie. Il s'agit de la fractalkine qui appartient à la sous-famille des CX<sub>3</sub>C-chimiokines (*figure 2*). La fractalkine (encore appelée neurotactine) est une chimiokine un peu particulière puisqu'elle possède à la fois un domaine hydrophile extracellulaire de 77 acides aminés et un domaine hydrophobe de 18 acides aminés qui permet son ancrage dans la membrane plasmique [10]. La fractalkine est présente à la surface des cellules endothéliales et de certaines catégories de cellules du cerveau. Le domaine extracellulaire peut être clivé donnant naissance à une chimiokine soluble qui peut attirer les monocytes, les lymphocytes T et les neutrophiles.

### Les récepteurs des chimiokines

Les chimiokines exercent leur activité biologique en se liant à des récepteurs membranaires dont la particularité est de posséder sept domaines transmembranaires et d'être couplés aux protéines G (*figure 1*). La nomenclature des récepteurs suit celle des sous-familles des chimiokines. Ainsi, le groupe des récepteurs appelés CXCR se lie et est activé par les CXC-chimiokines, le groupe des

récepteurs CCR se lie aux CC-chimiokines et le groupe des CX<sub>3</sub>CR se lie aux CX<sub>3</sub>C-chimiokines. Cinq récepteurs humains des CXC-chimiokines ont été identifiés, CXCR1 à CXCR5 (*Tableau II*) [11]. Pour les récepteurs des CC-chimiokines, il existe 9 récepteurs identifiés à ce jour, de CCR1 à CCR9 (*Tableau II*) [11]. Un premier membre de la famille des CX<sub>3</sub>CR vient d'être identifié (*Tableau II*). Ce récepteur, dénommé CX<sub>3</sub>R1, se lie à la fractalkine (*Tableau II*) [12]. Le récepteur se liant à la C-chimiokine, lymphotactine, n'a pas encore été découvert. Outre l'ensemble des récepteurs pour lesquels le ligand est connu, il existe des récepteurs apparentés mais dont le ligand est encore inconnu et qui sont donc classés parmi les récepteurs orphelins.

**Rôle des chimiokines en physiologie et en physiopathologie humaine**

**Migration cellulaire**

Les chimiokines sont des acteurs chimio-tactiques indispensables au recrutement des cellules circulantes sur le site inflammatoire. Ce sont donc des molécules clés du système immunitaire qui jouent un rôle de chef d'orchestre dans le trafic leuco-

cytaire. Certaines chimiokines, comme MCP-1, induisent l'augmentation de la synthèse d'intégrines par les cellules endothéliales des capillaires sanguins, favorisant ainsi l'attachement des leucocytes circulants aux cellules des parois des vaisseaux sanguins [13]. L'IL-8 augmente la perméabilité vasculaire, et stimule la diapédèse des leucocytes activés [13]. Ces deux processus aboutissent à l'infiltration des leucocytes sur le site inflammatoire (voir schéma de la migration cellulaire, *figure 1*). La spécificité de certaines chimiokines vis-à-vis de leurs cibles permet d'organiser l'infiltration de façon ordonnée. Ainsi, les lymphocytes T mémoires CD45R0<sup>+</sup> ont comme inducteur uniquement RANTES et MCP-1, suggérant un rôle privilégié de ces deux chimiokines dans le trafic des cellules mémoires [14]. Il a été également montré que SDF-1 était important dans la migration des cellules souches myéloïdes depuis le foie fœtal jusqu'à la moelle osseuse. Enfin, l'éotaxine est à l'origine du recrutement sélectif des éosinophiles dans les tissus où elle est sécrétée [14].

**Inflammation**

La sécrétion des chimiokines a été détectée dans une grande variété de maladies inflammatoires [15]. Il est

vraisemblable que, dans ces affections, les chimiokines sont responsables de l'accumulation et de l'activation des leucocytes au sein des tissus. Toutefois, le rôle des chimiokines dans le développement des maladies inflammatoires est rarement démontré de manière directe. Néanmoins, le type d'infiltrat inflammatoire caractéristique d'une maladie semble être le reflet de la production de chimiokines spécifiques par le tissu affecté. Ainsi, la pneumonie aiguë d'origine bactérienne est accompagnée d'un afflux massif de neutrophiles dans les poumons et, parallèlement, la concentration de produits à puissante activité chimiotactique comme l'IL-8 est augmentée dans les liquides bronchoalvéolaires. Dans les méningites virales, les monocytes et les lymphocytes sont recrutés au sein du tissu et des concentrations élevées de MCP-1 ou d'IP-10 sont retrouvées dans le liquide céphalo-rachidien. De même, la présence de cellules inflammatoires dans les articulations de patients souffrants d'arthrite rhumatoïde a été corrélée à la présence d'IL-8 et de MCP-1 dans le liquide synovial. Des infiltrats lymphocytaires et monocytaires sont observés également dans d'autres maladies chroniques. Des lymphocytes activés s'accumulent dans les lésions granulomateuses qui sont caractéristiques de la lèpre tuberculoïde et de la sarcoïdose et des concentrations élevées d'IP-10 peuvent y être mesurées. De plus, la concentration d'IP-10 dans le fluide bronchoalvéolaire de patients atteints de sarcoïdose a pu être corrélée au nombre de lymphocytes T activés présents dans ce liquide [13]. Dans l'athérosclérose, les macrophages et les lymphocytes sont les cellules immunitaires les plus abondamment retrouvées dans la paroi des vaisseaux sanguins altérés. Bien que le mécanisme de recrutement des monocytes ne soit pas bien connu dans les plaques d'athérome, une forte suspicion pèse sur MCP-1. En effet, MCP-1 a été détecté dans les artères malades alors qu'il est absent des artères saines. De plus, une étude très récente menée sur des souris, dont les gènes codant pour MCP-1 et pour le récepteur des LDL ont été invalidés, a montré un plus faible dépôt de lipides lors d'un

Tableau II	
RÉCEPTEURS DES CHIMIOKINES ET LEURS LIGANDS RESPECTIFS	
Récepteurs	Ligands
CCR1	MIP-1α, RANTES, MCP-3, HCC-1?, MPIF-1?
CCR2	MCP-1, -3, -4
CCR3	Éotaxine, MCP-2, -3, -4, -5, RANTES, MPIF-2
CCR4	TARC
CCR5	RANTES, MIP-1α, -β
CCR6	LARC/MIP-3α
CCR7	ELC, MIP-3β
CCR8	I-309
CCR9	MCP-1, -3
CXCR1	IL-8, GCP-2
CXCR2	IL-8, GROα, β, γ, NAP-2, ENA-78, GCP-2
CXCR3	IP-10, Mig
CXCR4	SDF-1
CXCR5	BCA-1
CX3CR1	Fractalkine



régime riche en lipides, par rapport aux souris témoins [16]. Des souris, dont le gène codant pour le récepteur de MCP-1, CCR2, a été invalidé (souris *CCR2<sup>-/-</sup>*) ont été croisées avec d'autres chez lesquelles le gène codant pour la lipoprotéine apoE (*apoE<sup>-/-</sup>*) a été invalidé, ces dernières développant naturellement une sévère athérosclérose. Il existe, chez les souris doublement mutées (*CCR2<sup>-/-</sup>*, *apoE<sup>-/-</sup>*), une diminution dans la taille des plaques d'athérome associée à une diminution du nombre de macrophages présents dans ces lésions [17]. MCP-1 pourrait donc jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose en recrutant les macrophages au sein des plaques d'athérome.

Les chimiokines sont suspectées intervenir dans d'autres maladies. C'est le cas de la maladie de Crohn qui est une maladie inflammatoire de l'intestin d'étiologie inconnue. Durant la phase chronique de la maladie, les lymphocytes et les macrophages infiltrant la paroi intestinale alors que, pendant la phase aiguë, ce sont surtout des neutrophiles et, dans une moindre mesure, les éosinophiles qui infiltrant la muqueuse. Au cours des deux phases, plusieurs chimiokines sont produites dans le tissu intestinal des patients [13]. Dans le psoriasis, les lésions cutanées contiennent des neutrophiles et des lymphocytes T activés. Des molécules chimio-tactiques telles que l'IL-8 et GRO- $\alpha$  y sont également rencontrées en grande quantité [13].

Pour comprendre la relation entre la maladie inflammatoire et la production de chimiokines, des expériences ont été menées, *in vitro* sur des cellules en culture, afin d'étudier l'expression de chimiokines induites par des molécules connues pour leur activité pro-inflammatoire. *In vitro*, la plupart des chimiokines ne sont pas produites de façon constitutive mais sont sécrétées en réponse à des agents pro-inflammatoires. Ainsi, l'IL-1 $\alpha$  et  $\beta$ , le TNF $\alpha$  ou les IFN $\alpha$  et  $\gamma$  sont les molécules responsables de l'induction de la plupart des chimiokines. La chimiokine MCP-1 est produite dans la plupart des types cellulaires sous l'action de l'IL-1 $\alpha$  et du TNF $\alpha$  (figure 3). De même, le LPS bactérien est un puissant agent acti-

vant la production de CC-chimiokines. L'IP-10 et le Mig ont par exemple été clonés sur la base de leur expression en réponse à l'IFN [1, 15].

### Infection par le VIH

Les chimiokines RANTES, MIP-1 $\alpha$  et MIP-1 $\beta$  ont été identifiées, à la fin de l'année 1995, comme les principaux facteurs suppresseurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (*m/s* 1996, n° 3, p. 423) [18]. Produites par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, elles sont capables de bloquer la réplication des virus VIH-1 et VIS (virus de l'immunodéficience simienne) et, plus particulièrement, des souches M-tropiques de VIH-1, c'est-à-dire des souches du virus qui présentent un tropisme pour les macrophages. Le mécanisme moléculaire, par lequel cette inhibition de la réplication du VIH s'exerce, est maintenant élucidé puisqu'il a été montré que le récepteur des chimiokines RANTES, MIP-1 $\alpha$  et MIP-1 $\beta$ , appelé CCR5, était l'une des portes d'entrée du VIH (*m/s* 1996, n° 8/9, p. 975). En effet, il a été récemment démontré que certains des récepteurs des chimiokines, principalement CCR5 et CXCR4 et dans certains cas CCR3, CCR2b, CCR8, CX<sub>3</sub>CR1 et des récepteurs apparentés comme le récepteur viral du cytomégalo-virus US28, jouent le rôle de co-récepteurs, en association avec la molécule CD4, dans la pénétration virale du VIH-1 [19] (*m/s* 1997, n° 4, p. 613). De la même façon que RANTES, MIP-1 $\alpha$  et MIP-1 $\beta$  exercent une activité anti-virale sur la réplication des souches M-tropiques de VIH, il a été montré que SDF-1, ligand naturel du récepteur CXCR4, pouvait inhiber la réplication des souches T-tropiques de VIH [20].

### Prolifération cellulaire et angiogenèse

Outre les activités pro-inflammatoires décrites ci-dessus, les chimiokines règlent la prolifération de différents types cellulaires et sont impliquées, à ce titre, dans le développement de tumeurs malignes. GRO $\alpha$  est sécrété par les cellules de mélanome et exerce sur ces mêmes

cellules un effet prolifératif autocrine [21]. Un tel processus autocrine est observé dans le cancer pulmonaire à petites cellules, ainsi que dans des cancers de la vessie et du sein. Le pouvoir transformant de GRO $\alpha$  a été confirmé *in vitro* et une stratégie antitumorale visant à interrompre cette boucle autocrine est à présent envisagée. Un rôle majeur des chimiokines dans la régulation de l'angiogenèse a également été démontré, en coopération avec d'autres facteurs tels que le  $\beta$ FGF et le VEGF. Ainsi, l'IL-8, et d'autres CXC-chimiokines, comme GRO $\alpha$  et ENA78, possèdent de puissantes propriétés angiogéniques, c'est-à-dire chimio-tactisme et prolifération des cellules endothéliales, tandis que le PF4 et d'autres CXC-chimiokines comme l'IP10 inhibent la prolifération des cellules endothéliales et l'angiogenèse [22-24]. La capacité des cellules tumorales à stimuler l'angiogenèse constitue un des facteurs essentiels dans la progression vers la malignité, et les chimiokines sont effectivement impliquées dans ce phénomène. Smith *et al.* [25] ont montré que l'IL-8 était produite par certains types de cancers et était directement impliquée dans la stimulation de l'angiogenèse par les cellules tumorales. En revanche, PF4 inhibe la croissance de certaines tumeurs *in vivo* comme le cancer du côlon, l'hépatome, et les mélanomes, par le biais de son activité angiostatique [22].

Enfin, l'invalidation du gène codant pour SDF-1, chez la souris, a permis de montrer le rôle majeur joué par cette chimiokine dans l'angiogenèse (*m/s* 1998, n° 8/9, p. 959) [4].

### Hématopoïèse

Les chimiokines sont de plus en plus reconnues comme réglant la différenciation, la mobilisation et la prolifération des cellules souches de la moelle osseuse. C'est tout d'abord la CC-chimiokine MIP-1 $\alpha$ , caractérisée initialement comme un médiateur de l'inflammation, dont on a montré qu'elle inhibe la prolifération des cellules hématopoïétiques souches *in vitro* et *in vivo* [26]. L'effet protecteur de MIP-1 $\alpha$  sur la moelle au cours de

chimiothérapies a été démontré chez l'animal [27]. En revanche, les cellules souches de patients présentant une leucémie myéloïde chronique sont résistantes à l'effet de MIP-1 $\alpha$  [28].

## Conclusions et perspectives

Au cours des 10 dernières années, le clonage par homologie de séquence a permis de découvrir toute une famille de nouvelles cytokines, les chimiokines, ainsi que leurs récepteurs membranaires. Devant cette kyrielle de nouvelles molécules, les recherches en cours permettent, peu à peu, d'attribuer des fonctions à chacun des membres. Alors que les données se cantonnaient jusqu'à maintenant à la découverte de leur comportement chimio-tactique vis-à-vis d'une catégorie de leucocytes, l'invalidation de gènes codant pour les chimiokines permet d'éclaircir leurs rôles physiologiques. C'est ainsi, qu'au-delà de leur rôle chimio-tactique, on les implique dans de nombreuses maladies comme l'athérosclérose, les infections virales telles que le SIDA, la différenciation et la prolifération de certaines cellules, la genèse de certains cancers ou encore l'organogenèse cardiaque. Leurs rôles dans ces affections en font des cibles pharmaceutiques de choix, MCP-1 dans l'athérosclérose par exemple. De même, une stratégie antitumorale, visant à interrompre la boucle autocrine engendrée par PF4, est à présent envisagée. Il ne fait aucun doute que les nouveaux traitements antiviraux et, en particulier anti-VIH, prendront en compte les données relatives à l'effet de SDF-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  et RANTES comme antiviraux naturels des souches du VIH. Récemment, RANTES a été modifiée chimiquement et son analogue AOP-RANTES montre de puissants effets inhibiteurs sur la répllication du VIH *in vitro* [29]. L'intervention des chimiokines dans de nombreuses maladies incite à penser que, dans un avenir proche, une meilleure connaissance des propriétés biologiques des chimiokines soit à l'origine de nouvelles thérapies

## RÉFÉRENCES

1. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 675-705.
2. Mackay CR. Chemokine: what chemokine is that? *Curr Biol* 1997; 7: 384-6.
3. Nagasawa T, Kikutani H, Kishimoto T. Molecular cloning and structure of a pre-B-cell growth-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2305-9.
4. Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K, et al. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature* 1996; 382: 635-8.
5. Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ, Williams TJ. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation *in vivo*. *J Exp Med* 1995; 182: 1169-74.
6. Hieshima K, Imai T, Opdenakker G, et al. Molecular cloning of a novel human CC chemokine liver and activation-regulated chemokine (LARC) expressed in liver. Chemotactic activity for lymphocytes and gene localization on chromosome 2. *J Biol Chem* 1997; 272: 5846-53.
7. Coulin F, Power CA, Alouani S, et al. Characterization of macrophage inflammatory protein-5/human CC cytokine-2, a member of the macrophage-inflammatory-protein family of chemokines. *Eur J Biochem* 1997; 248: 507-15.

## \* GLOSSAIRE \*

**ENA-78**: epithelial-cell-derived neutrophil-activating peptide 78.  
**GRO**: growth-related gene product.  
**HCC**: hemofiltrate CC chemokine.  
**SCM**: single cysteine motif.  
**ELC**: Epstein barr virus induced gene1 ligand chemokine.  
**IL-8**: interleukin-8.  
**IP10**: interferon  $\gamma$ -induced protein 10.  
**LARC**: liver and activation-regulated chemokine.  
**MCP**: monocyte chemoattractant protein.  
**MIG**: monokine induced by interferon- $\gamma$ .  
**MIP**: macrophage inflammatory protein.  
**NAP**: neutrophil-activating peptide.  
**PF4**: platelet factor 4.  
**RANTES**: regulated on activation normal T-cell expressed and secreted.  
**TARC**: thymus and activation-regulated chemokine.  
**SDF**: stromal-cell-derived factor.  
**GCP**: granulocyte chemotactic protein.

8. Kennedy J, Kelner GS, Kleyensteuber S, et al. Molecular cloning and functional characterization of human lymphotactin. *J Immunol* 1995; 155: 203-9.
9. Yoshida T, Imai T, Takagi S, et al. Structure and expression of two highly related genes encoding SCM-1/human lymphotactin. *FEBS Lett* 1996; 395: 82-8.
10. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997; 385: 640-4.
11. O'Garra A, McEvoy LM, Zlotnik A. T-cell subsets: chemokine receptors guide the way. *Curr Biol* 1998; 8: R646-9.
12. Imai T, Hieshima K, Haskell C, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91: 521-30.
13. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-45.
14. Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997; 90: 909-28.
15. Schulger NW, Rom WN. Early responses to infection: chemokines as mediators of inflammation. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 504-8.
16. Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2: 275-81.
17. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2 $^{-/-}$  mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998; 394: 894-7.
18. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8 $^{+}$  T cells. *Science* 1995; 270: 1811-5.
19. Gallo RC, Lusso P. Chemokines and HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 12-7.
20. Bleul CC, Farzan M, Choe H, et al. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996; 382: 829-33.
21. Richmond A, Thomas HG. Melanoma growth stimulatory activity: isolation from human melanoma tumors and characterization of tissue distribution. *J Cell Biochem* 1988; 36: 185-98.
22. Maione TE, Gray GS, Petro J, et al. Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides. *Science* 1990; 247: 77-9.
23. Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science* 1992; 258: 1798-801.

## RÉFÉRENCES

24. Strieter RM, Polverini PJ, Kunkel SL, *et al.* The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *J Biol Chem* 1995; 270: 27348-57.
25. Legler DF, Loetscher M, Roos RS, Clark-Lewis I, Baggiolini M, Moser B. B cell-attracting chemokine 1, a human CXC chemokine expressed in lymphoid tissues, selectively attracts B lymphocytes *via* BLR1/CXCR5. *J Exp Med* 1998; 187: 655-60.
26. Broxmeyer HE, Sherry B, Cooper S, *et al.* Comparative analysis of the human macrophage inflammatory protein family of cytokines (chemokines) on proliferation of human myeloid progenitor cells. Interacting effects involving suppression, synergistic suppression, and blocking of suppression. *J Immunol* 1993; 150: 3448-58.
27. Lord BI, Dexter TM, Clements JM, Hunter MA, Gearings AJ. Macrophage-inflammatory protein protects multipotent hematopoietic cells from the cytotoxic effects of hydroxyurea *in vivo*. *Blood* 1992; 79: 2605.
28. Eaves CJ, Cashman JD, Wolpe SD, Eaves AC. Unresponsiveness of primitive chronic myeloid leukemia cells to macrophage inflammatory protein 1 alpha, an inhibitor of primitive normal hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 12015-9.
29. Simmons G, Clapham PR, Picard L, Offord RE, Rosenkilde MM, Schwartz TW, Buser R, Wells TNC, Proudfoot AE. Potent inhibition of HIV-1 infectivity in macrophages and lymphocytes by a novel CCR5 antagonist. *Science* 1997; 276: 276-9.

## Summary

### What are chemokines?

During the past ten years, a new cytokine family, endowed with chemotactic activities on various leukocyte populations, has been discovered. It is the chemokine family. Chemokine activities are mediated by seven-transmembrane-domain, G protein coupled receptors. Chemokines are essential in the recruitment of circulating leukocytes to inflammatory sites, taking part both in leukocyte trafficking and leukocyte activation. Chemokines are also involved in angiogenesis and tumor cell proliferation. They contribute to the differentiation and proliferation of hematopoietic progenitors. Moreover, the interest for chemokines and chemokine receptors has grown recently following the discovery of their role on HIV infection.