

# Une nouvelle famille de molécules d'adhérence identifiée comme récepteur des virus herpès simplex

L'introduction d'un virus dans un organisme conduit à l'invasion d'une cellule hôte par ce virus et, dans la plupart des cas, à la destruction de la cellule. La première molécule que rencontre un virus infectant une cellule est un récepteur présent à la surface des cellules cibles. Les récepteurs jouent un rôle central dans le déclenchement et la dissémination de l'infection et définissent le tropisme cellulaire caractéristique du virus. Cette relative spécificité peut être modulée par l'interaction du virus avec d'autres molécules de la surface cellulaire qui fonctionnent comme co-récepteurs. L'interaction entre la cellule cible et le virus obéit à une séquence précise d'événements: adhérence du virus à la surface de la cellule, établissement d'une interaction stable nécessaire à la pénétration de la particule virale. Différents récepteurs et co-récepteurs à la surface de la cellule entrent en jeu lors de ces interactions et une ou deux glycoprotéines de l'enveloppe virale, ou plus, lorsqu'il s'agit de virus plus complexes comme les virus herpès, dont les prototypes sont les virus HSV-1 et HSV-2.

La nature biochimique des récepteurs viraux est d'une extrême diversité puisque les trois constituants de la membrane plasmique, les hydrates de carbone, les protéines et même les lipides ont été décrits comme récepteurs viraux [1]. Les récepteurs cellulaires utilisés par les virus sont, dans leur majorité, des molécules de surface impliquées physiologiquement dans les phénomènes de reconnaissance et d'adhérence cellulaire et regroupés au sein de deux grandes familles: la famille des intégrines et surtout la superfamille des immunoglobulines (SFIg). Le *Tableau IA*

donne la liste des différents récepteurs viraux dont la structure inclut des domaines de type Ig. Il est difficile d'expliquer si ce tropisme est fortuit, c'est-à-dire lié à l'expression prédominante de la superfamille des immunoglobulines par rapport aux autres familles moléculaires (on estime en effet qu'environ 40 % des protéines exprimées à la surface des leucocytes contiennent des domaines de type Ig [2]), ou ciblé, le virus affectant les fonctions des cellules du

système immunitaire qui expriment ces molécules de surface, favorisant ainsi sa propagation dans l'organisme [3].

**Les récepteurs des virus HSV-1 et HSV-2 appartiennent à une nouvelle famille de molécules de la SFIg**

Les virus HSV-1 et HSV-2 (sous-famille des *α-herpesviridae*) provoquent, chez l'homme infecté, des

Tableau I	
LES RÉCEPTEURS DE VIRUS CONTENANT DES DOMAINES Ig	
<b>A. Liste des différents récepteurs identifiés</b>	
CMH-I	<i>Semliki Forest virus (Coronaviridae)</i> <i>Lactate dehydrogenase virus (Togaviridae)</i> <i>Cytomégalovirus murin (Herpesviridae)</i> <i>SV40 (Papoviridae)</i>
CMH-II	<i>Adénovirus 5 (adénoviridae)</i>
CD4 <sup>1</sup>	<i>Visna virus (Lentiviridae)</i> <i>VIH-1, 2, VIS (Lentiviridae)</i> <i>HHV-7 (Herpesviridae)</i>
VCAM-1/CD106	virus de l'encéphalomyocardite murine-D <i>(Picornaviridae)</i>
ICAM-1/CD56 <sup>1</sup>	Groupe majeur rhinovirus humain <i>(Picornaviridae)</i> <i>CAV A13, A18, A21 (Picornaviridae)</i>
CEA/CD66 <sup>1, 2</sup>	Virus de l'hépatite murine <i>(Coronaviridae)</i>
NCAM/CD54 <sup>2</sup>	Virus de la rage <i>(Rhabdoviridae)</i>
HAVcr-1 <sup>1</sup>	Virus de l'hépatite A <i>(Picornaviridae)</i>
CAR <sup>1</sup>	<i>CAV B (Picornaviridae)</i> <i>Adénovirus 2 et 5 (Adenoviridae)</i>
<b>B. La nouvelle famille de récepteurs de la SFIg impliquée comme récepteur de virus</b>	
PRR1/HIlgR/HVeC <sup>1</sup>	HSV-1, HSV-2, BHV-1, PRV <i>(Herpesviridae)</i>
PRR2/HVeB <sup>2</sup>	HSV-2, PRV <i>(Herpesviridae)</i>
PVR/CD155 <sup>1</sup>	Virus de la poliomyélite <i>(Picornaviridae)</i>
HVeD	PRV and BHV1 <i>(Herpesviridae)</i>

HSV-1 et HSV-2 se lient aussi à HVEM/HVEA (membre de la superfamille des TNF-R [TR2]).

<sup>1</sup>: premier domaine Ig impliqué dans l'interaction.

<sup>2</sup>: molécule d'adhérence homophilique.

lésions des muqueuses orales et génitales, de la cornée et du système nerveux. Ils se répliquent dans des sites précis de l'organisme, notamment dans les cellules muco-épithéliales, et peuvent se maintenir à l'état latent dans des neurones. Leur réactivation provoque des lésions récurrentes. L'entrée des virus HSV dans la cellule est un processus complexe qui met en jeu différentes protéines d'enveloppe intervenant selon une séquence précise. Le démarrage de l'infection correspond à l'attachement du virus *via* les glycoprotéines gC, et peut-être gB, sur des structures de type protéoglycane et glycosaminoglycane (à héparine sulfate) dont la distribution est ubiquitaire. Un second événement est l'interaction entre la glycoprotéine virale gD et un ou plusieurs récepteurs de nature différente et maintenant identifiés (*voir plus loin*). Enfin, la pénétration de la nucléocapside dans la cellule nécessite la présence de gB, gD, gH-gL [1].

### Identification des récepteurs

Un premier type de récepteur des virus HSV-1 et HSV-2 a été cloné en 1996 (HVEM/HveA). Cette molécule appartient à la superfamille des récepteurs du TNF (TR2) [4], mais l'inhibition de l'infection virale de cellules Hela par des anticorps anti-HVEM ou des formes solubles de ce récepteur est faible. Ces données, et l'absence d'expression du récepteur dans le tissu nerveux, suggèrent que HVEM n'est pas le récepteur majeur des virus HSV. L'interaction entre le virus et TR2 est relayée par gD. Deux équipes ont récemment identifié les déterminants cellulaires majeurs responsables de l'entrée cellulaire des virus HSV-1, HSV-2 mais aussi des virus PRV et BHV-1 [5-7]. Ces récepteurs, précédemment identifiés dans notre laboratoire comme apparentés au récepteur du virus de la poliomyélite (PVR/CD155), définissent, au sein de la SFIg, une sous-famille composée d'au moins trois membres (PVR/CD155, PRR1 et PRR2) [8, 9]. La partie extracellulaire de ces glycoprotéines comprend trois domaines Ig de type V, C2, C2, et chacune existe sous deux formes transmembranaires (une longue et une courte)

produites par épissage alternatif. PRR1 (appelé HIgR ou HveC) et PRR2 (appelé HveB) ont été isolés à partir de clones cellulaires dont la sensibilité à l'infection a été acquise après transfection de clones d'ADNc issus d'une librairie dérivée de la lignée Hela [5, 7]. PVR (appelé HveD) a également été identifié comme récepteur de virus de la famille herpès, en raison de son homologie structurale avec PRR1 et PRR2 [6]. Le *Tableau IB* résume les résultats obtenus et rappelle les différentes nomenclatures. Il est à noter que différentes souches virales, dites mutantes d'HSV-1 et d'HSV-2, utilisent aussi ces récepteurs, mais par souci de clarté, elles ne figurent pas dans ce tableau. Récemment, nous avons démontré que l'interaction de HSV-1 avec PRR1/HIgR faisait intervenir la glycoprotéine virale gD et le domaine V de PRR1/HIgR [10]. Si on fait l'analogie avec les domaines de liaison du VIH et du PV, respectivement sur les boucles C'-C'' et C''-D du domaine V de CD4 et de PVR, il est probable qu'une région homologue dans le domaine V de PRR1 définit le site d'interaction du virus HSV.

Ces récepteurs sont exprimés dans différents tissus dont les cellules nerveuses, les cellules hématopoïétiques, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales [5, 11, 12]. Leur fonction physiologique est mal connue, mais ils pourraient être impliqués dans des processus d'adhérence cellulaire. Ainsi, PRR2 est localisé spécifiquement au niveau des jonctions interendothéliales et se lie à une molécule identique sur les cellules adjacentes (adhérence homophilique), suggérant un rôle dans la physiologie de la cellule endothéliale [12].

L'ensemble de ces données (*voir Tableau I*) permet de dégager les conclusions suivantes :

- des récepteurs viraux appartiennent à la superfamille des Ig et sont impliqués dans l'adhérence cellulaire ;
- des virus de familles différentes sont capables de se fixer au même récepteur (PVR est un récepteur pour le virus de la poliomyélite et pour des virus herpès) ;
- des virus sont capables d'utiliser des récepteurs non apparentés (HSV-1

et HSV2 se fixent sur un membre de la superfamille des TNF-R [TR2] et sur les molécules PRR1 et PRR2) ;

- des virus interagissent avec le premier domaine de type V des récepteurs de la SFIg.

Le développement de récepteurs synthétisés sous forme soluble, ou d'anticorps monoclonaux capables d'inhiber l'infection cellulaire par HSV-1 et HSV-2 pourrait rapidement aboutir à l'identification, au niveau des récepteurs cellulaires, des épitopes de fixation du virus, première étape vers le développement d'outils thérapeutiques. Il serait important également de vérifier, grâce au développement de modèles animaux, que les homologues murins de ces molécules humaines sont également des récepteurs de virus herpès.

### \* GLOSSAIRE \*

- BHV-1** : bovine herpesvirus-1 (*virus herpès bovin*).
- CAR** : coxsackievirus and adenovirus receptor.
- CAV** : coxsackievirus.
- CEA** : carcinoembryonic antigen (*antigène carcino-embryonnaire*).
- CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité (major histocompatibility complex).
- CMV** : cytomegalovirus.
- HAVcr** : hepatitis A virus cellular receptor.
- HIgR** : herpes immunoglobulin receptor.
- HSV** : herpes simplex virus (*virus herpès simplex*).
- Hve** : herpesvirus entry.
- HVEM** : herpesvirus entry mediator.
- PRR** : poliovirus receptor related (*récepteur apparenté à PVR*).
- PRV** : pseudorabies virus (*virus herpès de suidés*).
- PV** : poliovirus (*virus de la poliomyélite*).
- PVR** : poliovirus receptor (*récepteur du virus de la poliomyélite*).
- VIH** : virus de l'immunodéficience humaine.
- VIS** : virus de l'immunodéficience simienne.

1. Wimmer E. *Cellular receptors for animal viruses*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994: 1-13.
2. Barclay AN, Birkeland ML, Brown MH, et al. Protein superfamilies and cell surface molecules. The leucocyte antigen. *Facts book*. New York: Academic Press, 1993: 38-87.
3. Wang J, Springer TA. Structural specializations of immunoglobulin superfamily members for adhesion to integrins and viruses. *Immunol Rev* 1998; 163: 197-215.
4. Montgomery RI, Warner MS, Lum BJ, Spear PG. Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family. *Cell* 1996; 87: 427-36.
5. Cocchi F, Menotti L, Mirandola P, Lopez M, Campadelli FG. The ectodomain of a novel member of the immunoglobulin subfamily related to the poliovirus receptor has the attributes of a bona fide receptor for herpes simplex virus types 1 and 2 in human cells. *J Virol* 1998; 72: 9992-10002.
6. Geraghty RJ, Krummenacher C, Cohen GH, Eisenberg RJ, Spear PG. Entry of alphaherpesviruses mediated by poliovirus receptor-related protein 1 and poliovirus receptor. *Science* 1998; 280: 1618-20.
7. Warner MS, Geraghty RJ, Martinez WM, et al. A cell surface protein with herpesvirus entry activity (HvE) confers susceptibility to infection by

- mutants of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and pseudorabies virus. *Virology* 1998; 246: 179-89.
8. Lopez M, Eberle F, Mattei MG, et al. Complementary DNA characterization and chromosomal localization of a human gene related to the poliovirus receptor-encoding gene. *Gene* 1995; 155: 261-5.
9. Eberle F, Dubreuil P, Mattei MG, Devillard E, Lopez M. The human *PRR2* gene, related to the human poliovirus receptor gene (PVR), is the true homolog of the murine *MPH* gene. *Gene* 1995; 159: 267-72.
10. Cocchi F, Lopez M, Menotti L, Aoubala M, Dubreuil P, Campadelli FG. The V domain of herpesvirus Ig-like receptor (HIGR) contains a major functional region in herpes simplex virus-1 entry into cells and interacts physically with the viral glycoprotein D. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15700-5.
11. Lopez M, Jordier F, Bardin F, Coulombel L, Chabannon C, Dubreuil P. CD155 workshop. Identification of a new class of Ig superfamily antigens expressed in hemopoiesis. In: Kishimoto S, et al. *Leukocyte typing VI, white cell differentiation antigens*. New York: Garland Publishing, 1997: 1081-3.
12. Lopez M, Aoubala M, Jordier F, Isnardon D, Gomez S, Dubreuil P. The human poliovirus receptor related 2 protein is a new hematopoietic/endothelial homophilic adhesion molecule. *Blood* 1998; 92: 4602-11.

### Marc Lopez

*Inserm U. 119, Institut de cancérologie et d'immunologie de Marseille, 27, boulevard Leï-Roure, 13009 Marseille, France.*

### Gabriella Campadelli-Fiume

*Département de pathologie expérimentale, Université de Bologne, Via San Giacomo, 12, 40126 Bologne, Italie.*

### Patrice Dubreuil

*Inserm U. 119, Institut de cancérologie et d'immunologie de Marseille, 27, boulevard Leï-Roure, 13009 Marseille, France.*

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Que fait flk-1?** Nous nous sommes fait l'écho récemment de l'identification, dans le système de différenciation *in vitro* des cellules ES, de l'hémangioblaste, précurseur commun aux lignées hématopoïétique et endothéliale (*m/s 1999, n°2, p. 292*). Ces cellules ES expriment Flk1 (*fetal liver kinase 1*), un des récepteurs du VEGF (*vascular endothelial cell growth factor*), cytokine essentielle au développement de ces deux lignées, comme en témoigne la mort *in utero* des embryons *flk1*<sup>-/-</sup>, dépourvus de cellules hématopoïétiques et de cellules endothéliales. Et pourtant, *in vitro*, flk-1 ne fait pas tout... comme le montre le groupe de K. Choi (Toronto, Canada) [1].

Les auteurs ont montré: (1) que les cellules ES *flk1*<sup>-/-</sup> ont la capacité de donner naissance à des colonies blastiques (*m/s 1999, n°2, p. 292*) en nombre certes limité mais qui gardent la capacité de produire des cellules hématopoïétiques et endothéliales; (2) les transcrits de flt1, tie-1, et autres gènes endothéliaux sont détectés dans les colonies blastiques dérivées des cellules ES *flk1*<sup>-/-</sup>, ce qui suggère que la cellule dont dérivent les colonies blastiques *flk1*<sup>-/-</sup> a bien une double potentialité. Par ailleurs, on détecte tous les types de progéniteurs myéloïdes dans les sites hématopoïétiques intra-embryonnaires des embryons *flk1*<sup>-/-</sup> à 7,5 jours *post-coïtum*, alors qu'ils

sont totalement absents du sac vitellin à 8,5 jours *post-coïtum*. Comme les cellules *flk1*<sup>-/-</sup> s'accumulent dans le mésoderme d'embryons chimériques *flk1*<sup>-/-/+</sup>, et que le VEGF a un pouvoir chimioattractif chez le xénope, on est en droit de se demander si l'un des rôles principaux du VEGF ne serait pas de permettre la migration des progéniteurs hématopoïétiques/endothéliaux du mésoderme vers les sites hématopoïétiques, son rôle dans la mise en route de l'hématopoïèse et de la vasculogénèse n'étant pas indispensable.

[1. Schuh AC, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2159-64.]