

## Les récepteurs viraux des chimiokines

Au cours de ces dernières années, on a décrit plusieurs protéines virales possédant une analogie de structure avec les récepteurs cellulaires de la famille des récepteurs des chimiokines. L'analyse du génome du cytomégalovirus humain (HCMV) révèle trois séquences nucléotidiques codant potentiellement pour des récepteurs membranaires couplés aux protéines G [1]. L'une d'entre elles, US28 présente une grande similitude avec les récepteurs cellulaires des chimiokines, de 33 % notamment avec le récepteur CCR1 [2]. Le récepteur viral US28 est capable de lier avec une grande affinité MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-1 et RANTES, quatre protéines de la famille des CC-chimiokines [2]. L'expression de ces gènes a lieu au cours de la phase tardive de l'infection, au moment de la lyse de la cellule hôte [3]. De même, le virus de l'herpès infectant certains primates, mais pas l'homme (Herpesvirus saïmiri ou HSV) possède dans son génome une séquence codant pour un récepteur viral des chimiokines, nommé ECRF3 [4]. Ce récepteur, proche d'un des récepteurs humains de l'IL-8 (récepteur CXCR2), se comporte comme celui-ci, puisque ECRF3 est activé par l'IL-8, GRO $\alpha$ , NAP-2 et induit une réponse cellulaire dépendante du calcium [5].

Récemment, le séquençage du génome du virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi (appelé KSHV ou HHV8) (*m/s* n° 6, vol. 11, p. 614; n° 11, vol. 11, p. 1605) a permis de mettre en évidence environ 80 séquences différentes codant potentiellement pour des protéines virales [6]. Parmi celles-ci, deux séquences codent pour des protéines qui présentent une forte analogie avec les chimiokines cellulaires du groupe de MIP-1 $\alpha$ . Ces deux protéines virales possè-

dent dans leur structure primaire deux cystéines conservées adjacentes, ce qui constitue l'une des caractéristiques de la famille des CC-chimiokines (ou  $\beta$ -chimiokines). De plus, des études d'infection *in vitro* par VIH-1 montrent que le MIP-1 viral se comporte comme ses homologues cellulaires, puisque vMIP-1 permet d'inhiber la réplication du VIH-1, dépendante du co-récepteur CCR5 [7].

L'analyse du génome du virus KSHV montre également qu'une séquence nommée ORF74 ressemble beaucoup à la séquence codant pour le récepteur humain CXCR2 (ou IL-8R de type B) [6] et à la séquence de l'ECRF3 de l'Herpesvirus saïmiri [4]. Arvanitakis *et al.* (New York, USA) [8] viennent de montrer que ce récepteur présente une activité constitutive : après transfection dans des cellules Cos, ORF74 active la phospholipase C en absence de ligand. Ces auteurs montrent que cette activation permanente de la cellule conduit à une prolifération cellulaire non contrôlée, et fait de ce récepteur un oncogène potentiel [8].

Le rôle des récepteurs viraux des chimiokines dans le mécanisme d'infection par les virus n'est pas encore compris. Connaissant le rôle des chimiokines, et notamment leur effet antiviral, il a été proposé que ces récepteurs puissent être utilisés par le virus pour piéger les chimiokines cellulaires et déjouer ainsi les mécanismes de protection immunitaire. On est tenté d'ajouter que l'activation cellulaire qui suit la liaison des chimiokines bénéficie également à la reproduction du virus. Arvanitakis *et al.* suggèrent que l'activation de la cascade contrôlée par la phospholipase C pourrait servir à transactiver une série de gènes dont l'expression est favorable à la multiplication

virale. Si c'est le cas, le virus associé au sarcome de Kaposi a sélectionné un récepteur capable d'activer la cellule infectée en l'absence de toute chimiokine. Le rôle en tant qu'oncogène du récepteur dans le développement de tumeurs associées au SIDA reste à déterminer. La découverte de Arvanitakis *et al.* met en lumière une cible potentielle pour le développement d'une nouvelle classe de médicaments antiviraux. On attend avec curiosité l'effet d'agonistes inverses capables, par exemple, de faire taire l'activité constitutive de ORF74.

**M.S.  
G.V.  
M.P.**

1. Chee MS, Satchwell SC, Preddle E, Weston KM, Barrell BG. Human cytomegalovirus encodes three G protein-coupled receptor homologues. *Nature* 1990; 344: 775-7.
2. Gao JL, Murphy PM. Human cytomegalovirus open reading frame US28 encodes a functional  $\beta$ -chemokine receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 28539-42.
3. Welh AR, McGregor LM, Gibson W. Cytomegalovirus homologs of cellular G protein-coupled receptor genes are transcribed. *J Virol* 1991; 65: 3915-8.
4. Nicholas J, Cameron KR, Honess RW. Herpesvirus saïmiri encodes homologues of G protein-coupled receptors and cyclins. *Nature* 1992; 355: 362-5.
5. Ahuja SK, Murphy PM. Molecular piracy of mammalian interleukin-8 receptor type B by herpesvirus saïmiri. *J Biol Chem* 1993; 268: 20691-4.
6. Russo JJ, Bohenzky RA, Chien MC, Chen J, Yan M, Maddalena D, Parry JP, Peruzzi D, Edelman IS, Chang Y, Moore PS. Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14862-7.
7. Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine, cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* 1996; 274: 1739-44.
8. Arvanitakis L, Geras-Raaka E, Varma A, Gershengorn MC, Cesarman E. Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature* 1997; 385: 347-50.