

Cytomégalo­virus et cellules NK : à malin, malin et demi...

J'imagine que enfants, tous les lecteurs de *médecine/sciences* ont lu le roman de Jules Verne «De la terre à la lune». Celui-ci commence par la compétition perpétuellement relancée entre le fabricant de canon et le fabricant de blindage, justifiant qu'en fin de compte le premier décide de construire un canon immense, capable d'envoyer un projectile sur la lune, auquel aucun blindage ne pourrait résister... Malgré tout ses efforts, le système immunitaire ne semble pas encore avoir trouvé le moyen de se doter d'une telle arme absolue contre les virus dont la «malignité» reste confondante. Ainsi, chacun sait que les lymphocytes T cytotoxiques combattent les infections virales en détruisant les cellules infectées dont les molécules de classe I du complexe majeur d'histo-compatibilité (CMH de classe I) présentent des peptides antigéniques viraux (*figure 1A*). Cependant, les virus, et notamment le cytomegalo­virus, ont inventé maints moyens différents pour inhiber ce mécanisme, et donc protéger les cellules infectées de ce type de réponse immunitaire (*m/s n° 2, vol. 13, p. 267*). Lorsque, par un mécanisme ou un autre, les cellules infectées ont cessé de présenter des molécules du CMH de classe I à leur surface, interviennent alors les cellules NK (*natural killers*) (*figure 1B*). Celles-ci ont à leur surface cellulaire: un récepteur d'activation, et un récepteur inhibiteur dont l'activité dépend de la reconnaissance de molécules de classe I du CMH. Ces récepteurs sont de deux types, des molécules de la superfamille des immunoglobulines, les plus abondants chez l'homme ; et des lectines membranaires, mieux représentées chez la souris [1]. Ainsi, les cellules NK détruisent-elles les cellules dépourvues de CMH de classe I, par exemple plusieurs types de cellules infectées par des virus. Nous avons vu précédemment qu'au moins trois protéines virales du cytomegalo­

rus humain sont capables d'inhiber le transfert à la membrane du CMH-I, US2, US3 et US11 (*m/s n° 2, vol. 13, p. 265*). Les cellules NK devraient alors être très efficaces pour éliminer les cel-

lules infectées par le CMV. Or, il n'en est rien car ce virus contient également un gène codant pour une molécule homologue du CMH de classe I qui semble agir comme un leurre pour les

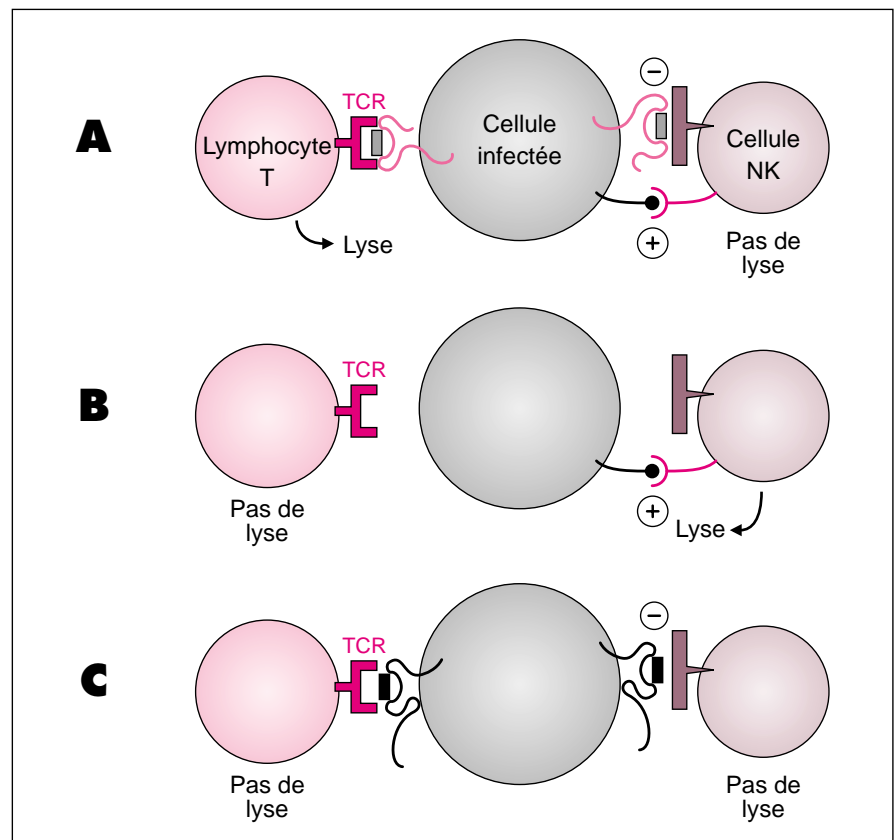


Figure 1. Mécanismes d'attaque d'une cellule infectée par le cytomegalo­virus, et contre-attaque du virus. **A.** Actions du système immunitaire contre la cellule infectée: les lymphocytes T reconnaissent les peptides viraux présentés par les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH-I) et tuent la cellule infectée. **B.** Certains virus font échapper les cellules infectées à la reconnaissance par les lymphocytes T en inhibant la présentation des molécules CMH-I; les cellules NK entrent alors en jeu, du fait de l'absence de ces molécules de reconnaissance du soi et de la présence d'un récepteur d'activation. **C.** La contre-attaque suivante du virus comporte l'induction de la synthèse par la cellule infectée d'une molécule homologue de CMH-I déterminée par le virus, non reconnue par le TCR, mais qui permet de leurrer la cellule NK qui la prend pour une molécule du soi et inhibe son récepteur activateur. La nature du peptide associé à cette molécule homologue de CMH-I reste à déterminer.

cellules NK, activant leur récepteur inhibiteur.

Farrell *et al.*, de Nedlands (Australie) montrent que l'inactivation de ce gène dans le CMV murin aboutit à un virus sévèrement atténué, qui retrouve toute sa virulence si la souris est déplétée en cellules NK [2]. Ces résultats indiquent que l'atténuation observée est probablement due à l'augmentation de la sensibilité des cellules infectées aux cellules NK qui ne sont plus inhibées par le CMH viral (*figure 1B*). Reyburn *et al.* (Cambridge, MA, USA) ont, quant à eux, utilisé le gène *UL18* codant pour l'homologue du CMH de classe I présent dans le CMV humain. Des cellules humaines en culture dépourvues de molécules de classe I HLA sont hypersensibles à la destruction par les cellules NK. Les auteurs observent que la transfection dans ces cellules d'un vecteur d'expression pour la protéine UL18 protège ces cellules de l'attaque par les cellules NK (*figure 1C*); en outre, chose remarquable, ce pouvoir inhibiteur semble se manifester sur différentes population de cel-

lules NK, comportant des récepteurs inhibiteurs différents et spécifiques de plusieurs types de molécules de classe I [3]. En résumé, un virus particulièrement adroit tel que le cytomégalo-virus inhibe la réaction cellulaire relayée par les lymphocytes T cytotoxiques, échappe à l'agression par les cellules NK... et maintient, grâce à différents mécanismes anti-apoptotiques, la cellule infectée en vie durant le temps nécessaire à une bonne réplication virale. Ces mécanismes viraux anti-apoptotiques sont d'ailleurs eux-mêmes multiples (*voir brève, p. 862 de ce numéro*) [4]. Une nouvelle stratégie vient d'être mise en évidence, notamment dans les virus de la famille herpès. Ce virus semble en effet pouvoir commander la synthèse d'une protéine v-FLIT (pour *viral FLICE-inhibitory protein*). En effet, Thomé *et al.*, réunissant des chercheurs de Suisse (Lausanne et Epalinges) et d'Allemagne (Erlangen et Heidelberg) ont caractérisé dans des cellules infectées par ces virus des protéines v-FLIT capables d'interagir avec l'adaptateur FADD, inhibant

ainsi l'interaction entre FADD et FLICE [5]. Rappelons, pour rafraîchir les mémoires, que le récepteur CD95/Fas est couplé à l'adaptateur FADD et, par son intermédiaire, à la caspase FLICE qui est censée déclencher la cascade d'activation des protéases aboutissant au phénomène de l'apoptose (*m/s n° 4, vol. 13, p. 605*).

A.K.

1. Vély F, Vivier E. Mécanismes moléculaires de la cytotoxicité des cellules NK. *Med Sci* 1996; 12: 458-64.

2. Farrell HE, Vally H, Lynch DM, Fleming P, Sheldam GR, Scalzo AA, Davis-Poynter NJ. Inhibition of natural killer cells by a cytomegalovirus MHC class I homologue *in vivo*. *Nature* 1997; 386: 510-4.

3. Reyburn HE, Mandelboin O, Valés-Gomez M, Davis DM, Pazmany L, Strominger JL. The class I MHC homologue of human cytomegalovirus inhibits attack by natural killer cells. *Nature* 1997; 386: 514-7.

4. Branton P, Querido E. L'adénovirus humain: une fenêtre sur l'apoptose et le cancer. *Med Sci* 1997; 13: 492-500.

5. Thomé M, Schneider P, Hofmann K, Fickenscher H, Meini E, *et al.* Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors. *Nature* 1997; 386: 517-21.



ÉTABLISSEMENT DE TRANSFUSION SANGUINE DE FRANCHE-COMTÉ

RESPONSABLE DE LA PRODUCTION EN THÉRAPIE CELLULAIRE ET GÉNIQUE *EX VIVO*

Notre établissement vient de terminer la construction d'une nouvelle unité de Thérapie Cellulaire et Génique

Activités :

- transplantation de cellules souches hématopoïétiques
- immunothérapie cellulaire
- thérapie génique *ex vivo*
- banque de sang de cordons
- banque de tissus

Médecin ou Pharmacien, le candidat sera responsable de la préparation des produits cellulaires et de thérapie génique *ex vivo* à usage thérapeutique. Expérience préalable souhaitée dans le domaine de la thérapie cellulaire et/ou de la biologie cellulaire.

OFFRE D'EMPLOI CHERCHEUR POST-DOCTORAL

Thérapie Cellulaire et Génique *ex vivo*

Docteur en Médecine ou Docteur ès Sciences.
Expérience préalable souhaitée:
- en Immunologie,
- et/ou en Biologie Cellulaire.

Le candidat contribuera au développement de projets de thérapie cellulaire et génique *ex vivo* dans le domaine de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Les candidats devront envoyer un CV et les coordonnées de deux références au
Docteur Pierre TIBERGHEN – Établissement de Transfusion Sanguine de Franche-Comté
1, boulevard Fleming – 25000 Besançon – France – Tél. : 03 81 61 56 15 – Fax : 03 81 61 56 17

E-mail : pierre.tiberghen@univ-fcomte.fr