

■■■■ **Anti-grippe... anti-MEK.** Tous les hivers les virus Influenza pullulent en toute impunité dans nos cellules dont ils détournent la machinerie à leur avantage. Une équipe allemande démontre dans *Nature Cell Biology* [1] que la cascade Raf/MEK/ERK kinase est activée très tôt après l'infection de cellules permissives par différentes souches de virus Influenza A, et que l'inhibition sélective de MEK réduit de plus de 80% la production de particules virales. L'inhibiteur utilisé, le composé U0126, est sans effet sur la synthèse des ARN viraux et des protéines virales, dont la nucléoprotéine, principal composant des complexes ribonucléoprotéiques (RNP), et la protéine matricielle M1. En revanche, c'est le transport des RNP hors du noyau qui est affecté par l'inhibiteur de MEK. Cette atteinte de l'export n'est pas liée à un défaut de phosphorylation des trois protéines virales, ERK phosphorylé M1 et NEP/NS2 *in vitro*, mais la voie Raf/MEK/ERK ne semble pas essentielle *in vivo*. Le mécanisme de blocage par U0126 n'est pas élucidé, mais les auteurs font l'analogie avec le virus HIV: la protéine Rev, qui contient la même séquence d'export nucléaire que NEP/NS2, contrôlerait une voie d'export nucléaire des ARN viraux différente de la voie d'export naturelle. Dans le cas d'Influenza, il se pourrait que la voie d'export spécifiquement contrôlée par NEP/NS2, et indispensable à la réplication virale, soit contrôlée par ERK et soit inhibée par l'U0126. Reste à trouver quelle protéine cellulaire nécessaire à la fonction de NEP/NS2 est la cible de la voie raf/MEK/ERK. Quoi qu'il en soit, ces résultats pourraient avoir des conséquences thérapeutiques non négligeables: la plupart des antiviraux actuels ciblent les composants du virus lui-même, qui réplique en développant des mutants résistants. Cibler une voie cellulaire normale pourrait éviter cette ruse. Evidemment, il faut que l'inhibiteur ne soit pas toxique et d'absorption facile, mais il existe

déjà des inhibiteurs de MEK administrables par voie orale [2].

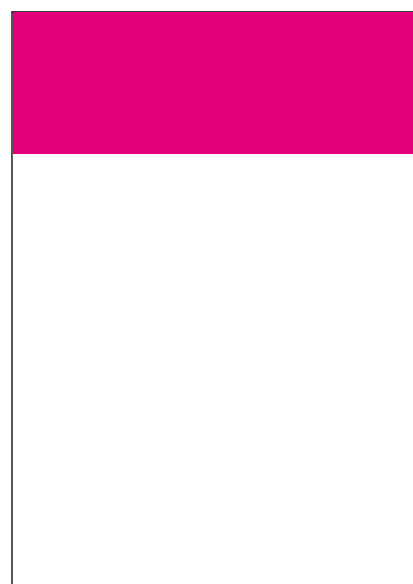
[1. Pleschka S, *et al. Nat Cell Biol* 2001; 3: 301-5.]

[2. Sebolt-Leopold JS, *et al. Nat Med* 1999; 5: 810-6.]

■■■■ **Les réovirus tatouillent dans la confiture.** Les réovirus humains sont à l'origine de beaucoup de rhumes et de gastroentérites de nos chérubins. Comme tout virus, les réovirus doivent se lier à un composant de la surface cellulaire avant d'y pénétrer et de s'y répliquer. Le gène S1 du réovirus code pour une protéine d'attachement, appelée $\sigma 1$, qui se présente comme un filament au bout d'une « tête » globulaire. On sait que certaines souches virales exprimant $\sigma 1$ infectent les cellules en se fixant à l'acide sialique (SA+), alors que d'autres n'utilisent pas ces groupements hydrates de carbone SA-, et le tropisme neurologique de ces deux souches est différent. Une équipe américaine révèle dans *Cell* [1] un autre récepteur, JAM (*junction adherence molecule*), qui lie $\sigma 1$ au niveau de sa partie globulaire. JAM fait partie de la famille des immunoglobulines (comme d'autres molécules d'adhérence aussi réceptrices de virus, *m/s 1999, n° 8-9, p. 1045*) et est impliquée dans la formation des « jonctions serrées », essentielles à l'intégrité des structures endothéliales et épithéliales. Elle est exprimée par l'épithélium intestinal, respiratoire, les leucocytes, les cellules endothéliales du SNC, cibles de l'infection virale. Sa fonction de récepteur du réovirus a été découverte lors de la recherche des récepteurs du réovirus par une stratégie de clonage d'expression, dans des cellules COS7, d'une banque d'ADNc de précurseurs neuronaux humains. Les cellules COS étaient sélectionnées sur leur capacité de lier une souche virale SA- couplée à

un fluorochrome. L'expression de JAM dans des cellules MEL (*murine erythroleukemia*), permissives seulement pour les souches utilisant l'acide sialique, les rend permissives aux autres sérotypes. De la même façon, des cellules aviaires, normalement résistantes à l'infection par les réovirus quel qu'en soit le sérotype, peuvent être infectées par les deux types de souches si JAM est présente. JAM agit aussi en aval: si la neutralisation de JAM par un anticorps ne bloque pas l'infection de cellules qui expriment aussi l'épitope acide sialique, en revanche l'activation de NF- κ b, requise pour induire l'apoptose des cellules infectées, ne se produit pas. Il est donc probable que $\sigma 1$ contribue à la formation d'un complexe associant JAM et des molécules sialylées, qui déclencherait la voie de signalisation conduisant à l'activation de NF- κ b et à la mort cellulaire. Il est aussi possible que la fixation du réovirus à JAM induise une désorganisation de l'épithélium atteint, ce qui pourrait aggraver la symptomatologie.

[1. Barton ES, *et al. Cell* 2001; 104: 441-51.]



■■■■ **Helminthes et atopie, un paradoxe qui peut être informatif.** Si la prévalence de l'atopie est importante et en augmentation dans les pays industrialisés, elle est en revanche beaucoup plus faible dans les pays en voie de développement. Une hypothèse envisagée pour expliquer cette disparité est la fréquence des infections microbiennes qui provoqueraient de fortes réponses immunitaires de type Th1 au détriment de la réponse Th2, réduisant ainsi la production des cytokines de type Th2 qui sont responsables des phénomènes allergiques (*m/s 1997, n° 5, p. 727*). Un fait semble paradoxal au regard de cette hypothèse: dans les pays où des helminthiases fréquentes favorisent une réponse Th2, les troubles allergiques ont une faible prévalence. Un travail international effectué à Lambaréné, au Gabon, coordonné par une équipe de Leiden, a permis de préciser le mécanisme impliqué [1]. L'étude effectuée sur 520 enfants d'âge scolaire a évalué le degré d'infestation parasitaire (microfilaires et schistosomes), la réaction intradermique aux allergènes domestiques classiques (poussières, pollens, chat, chien...), ainsi que la concentration en IgE totales et spécifiques des allergènes. L'étude immunologique a été poursuivie par le dosage de cytokines dans un sous-groupe de 132 enfants, dont 30 avaient une réaction cutanée positive. Deux observations se dégagent: l'infection chronique par des helminthes réduit fortement l'hypersensibilité aux allergènes, sans diminuer cependant la production d'IgE polyclonales totales ou spécifiques; et elle induit une production élevée d'IL-10, dont le taux est inversement corrélé au risque de sensibilité dermique aux allergènes. L'hypothèse serait donc que la forte production de cette cytokine anti-inflammatoire réduise la réponse aux allergènes, ce qui avait déjà été évoqué devant la diminution d'efficacité de certaines vaccinations en cas d'helminthiase [2]. On sait aussi que la transcription du gène est

contrôlée par une région 5' polymorphe et qu'une production faible d'IL-10 trouvée chez des asthmatiques graves est préférentiellement associée à un haplotype défini [3]. Chez des petits enfants sensibles aux allergènes, enfin, on a observé une corrélation inverse entre diamètre de la réaction et taux d'IL-10. C'est dire l'importance de l'étude faite au Gabon, qui pourrait ouvrir des perspectives thérapeutiques.

- [1. Van den Bigelaar AHJ, *et al. Lancet* 2000; 356: 1723-7.]
- [2. Cooper PJ, *et al. J Infect Dis* 1998; 178: 1133-8.]
- [3. Lim S, *et al. Lancet* 1998; 352: 113.]

■■■■ **LIF, inhibiteur placentaire de la réplication du VIH ?** L'utilisation des thérapeutiques anti-rétrovirales a permis de réduire l'incidence de la transmission materno-fœtale du VIH à moins de 5 % des grossesses. Celle-ci se produit surtout lors de l'accouchement, alors que, pendant la grossesse, le placenta joue un rôle protecteur. Cette protection résulterait d'interactions complexes entre des facteurs génétiques touchant le virus, la mère et l'enfant, en particulier l'équilibre subtil entre les cytokines de type Th1 et Th2. Ainsi, il existe un lien entre souches VIH peu transmissibles (utilisant CXCR4, et formant des syncytium) et fort taux d'IL-4. Une équipe de Chicago démontre que le LIF (*leukemia inhibiting factor*), dont les rôles dans l'implantation du blastocyste et la croissance placentaire sont bien connus, serait peut-être un des facteurs cruciaux inhibant la réplication virale dans le placenta [1]. Il y a au moins trois arguments expérimentaux. Tout d'abord, les transcrits du gène *gag* du VIH sont indé-

tectables dans les extraits placentaires de six femmes séropositives ayant accouché d'un nouveau-né indemne, alors que 510 copies ont été détectées pour 20 000 copies du gène témoin pour 5 femmes séropositives ayant transmis l'infection. Second argument, l'expression accrue des cytokines secrétées par les lymphocytes de type Th2 (IL-4, IL-10) dans le placenta des femmes séropositives qui ne transmettent pas l'infection, alors qu'une réponse de type Th1 prédomine chez les femmes dont les nouveau-nés sont atteints. Si le LIF est spontanément présent dans le placenta, l'IL-4 en induit la synthèse, et de fait, les concentrations placentaires de cette cytokine étaient très fortes chez les femmes du groupe témoin et du groupe des femmes séropositives ayant un nouveau-né sain. *In vitro*, le LIF inhibe la réplication virale non seulement dans des leucocytes stimulés par la phytohémagglutinine, et infectés avec des souches virales quel qu'en soit le tropisme, mais aussi dans des explants placentaires et thymiques, et ce à des concentrations de l'ordre de 1-10 pg/ml de LIF. Les auteurs ont exclu que le LIF puisse interférer avec l'expression des récepteurs (CD4) ou co-récepteurs (CCR5, CXCR4) cellulaires du VIH. Son action se situe probablement très tôt avant la rétrotranscription virale, ce qui complique son éventuelle utilisation thérapeutique. La place et le rôle exact du LIF restent à définir au sein des multiples paramètres qui contribuent à la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Peut-être la progestérone, un inducteur puissant des réponses immunes de type Th2, et déjà administrée dans certains cas de stérilité pour favoriser l'implantation de l'œuf, pourrait-elle être utile dans certains cas de grossesses de femmes séropositives à haut risque de transmission.

- [1. Patterson BK, *et al. J Clin Inv* 2001; 107: 287-94.]