

Encore un acte de piraterie des virus : le virus Herpes saimiri produit un récepteur pour l'IL8 de type B

Le virus *Herpes saimiri* n'est pas pathogène pour son hôte naturel le sagouin, ou saimiri, sorte de ouistiti des Amériques. En revanche, chez les autres primates, il a un tropisme pour les lymphocytes T et déclenche une leucémie à cellules T fulgurante ou des lymphomes. Il transforme aussi les lymphocytes T humains *in vitro*. L'équipe de P.M. Murphy au NIH (Bethesda, MD, USA) rapporte le très intéressant mécanisme d'action du virus, véritable acte de piraterie vis-à-vis des cellules de l'hôte [1]. La séquence de l'ADN des virus herpes contient des cadres de lecture pour des protéines appartenant à la famille des récepteurs à sept hélices transmembranaires. En particulier, les séquences protéiques US28 déduite de l'ADN du cytomegalovirus et ECRF3 déduite de l'ADN du virus *Herpes saimiri* ont 30 % d'analogie entre elles et avec les récepteurs des chimiokines (néologisme provenant de la condensation des mots chimioattracteur et cytokine). Ces chimiokines sont une famille de polypeptides de 70-90 acides aminés qui règlent le trafic et les fonctions des phagocytes et des lymphocytes, et jouent sans doute un rôle important dans la défense de l'hôte contre les infections, dans la pathogénie des processus inflammatoires chroniques et dans la cicatrisation [2, 3]. Elles ont une structure voisine, les chimiokines α étant caractérisées par un motif cys-X-cys, les chimiokines β par un motif cys-cys. Après expression du gène codant pour ECRF3 dans l'œuf de xénope, les auteurs ont montré que ECRF3 est un récepteur pour les chimiokines α dont les représentants connus sont IL8, le facteur plaquettaire 4, GRO/MGSA (*GRO/melanoma growth*

stimulatory activity), et NAP-2 (*neutrophil activating peptide-2*) [1].

Les stratégies du virus pour optimiser sa survie et son évolution doivent lui permettre d'éviter les défenses de l'hôte. Une stratégie, qui a été récemment proposée, repose sur l'imitation par le virus des protéines de défense de l'hôte : les poxvirus, par exemple, expriment trois protéines solubles qui lient les cytokines pro-inflammatoires (IL1, *tumor necrosis factor*, interféron γ) ; elles ont une analogie de 25 % environ avec les récepteurs de cytokines correspondants. Pendant l'infection, ces protéines virales sont un leurre pour les cytokines, les empêchant de rejoindre leurs récepteurs ; elles bloquent ainsi leurs effets pro-inflammatoires, normalement relayés par l'activation du récepteur des cytokines de la cellule hôte et le signal qu'il émet [4].

Ici, le rôle du produit de *ECRF3* est complètement différent : c'est un récepteur fonctionnel de l'IL8 et des autres chimiokines α ; il ne cause pas de maladie à son hôte naturel, le sagouin, mais déclenche une maladie lymphoproliférative fatale chez certains primates. Le récepteur ECRF3 pourrait briser la tolérance des cellules T dépendante des chimiokines, provoquant chez son hôte une prolifération lymphoïde. Cette hypothèse est confortée par l'activité facteur de croissance de l'IL8 et de GRO/MGSA [5]. D'autres récepteurs à sept domaines transmembranaires ont été décrits qui ont aussi une activité transformante, le récepteur sérotoninergique 5HT1c, plusieurs récepteurs de l'acétylcholine de type muscarinique, le produit de l'oncogène MAS. Mais c'est la première fois qu'est décrite une transduction du signal par un récepteur

virale du type à sept hélices transmembranaires en réponse à des ligands spécifiques chez un mammifère. Ce récepteur ECRF3 va permettre de disséquer les relations qui unissent la structure et la fonction des récepteurs de l'IL8 et de leurs ligands et éclairer d'un jour nouveau le rôle des chimiokines dans la pathogénie moléculaire des infections virales. Rappelons que le récepteur de l'IL8 a très récemment été impliqué dans l'infection par un autre agent pathogène, le *Plasmodium vivax*, dont le récepteur érythrocytaire semble être l'antigène de groupe sanguin Duffy... qui pourrait être relié ou identique au récepteur de l'IL8 (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1265*).

E.B.

1. Ahuja SK, Murphy PM. Molecular piracy of mammalian interleukin 8 receptor type B by herpes virus Saimiri. *J Biol Chem* 1993; 268: 20691-4.
2. Minty A. Une nouvelle famille de cytokines inflammatoires. *médecine/sciences* 1991; 7: 578-88.
3. Oppenheim JJ, Zachariae COC, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory «intercrine» cytokine family. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 617-48.
4. Alcani A, Smith GL. A soluble receptor for interleukin 1 β encoded by vaccinia virus: a novel mechanism of virus modulation of the host response to infection. *Cell* 1992; 71: 153-67.
5. Richmond A, Balentien E, Thomas HG, Flaggs G, Barton DE, Spiess J, Bordoni R, Francke U, Derynck R. Molecular characterization and chromosomal mapping of melanoma growth stimulatory activity, a growth factor structurally related to β -thrombomodulin. *EMBO J* 1988; 7: 2025-33.