



Le but de SIDABLOG est d'exposer, par des lettres d'informations bimensuelles, les résultats de travaux scientifiques publiés récemment dans les revues internationales les plus importantes.

Pourquoi les anticorps sont si peu efficaces

Les résultats peu concluants des essais vaccinaux mettent au centre de la discussion les recherches fondamentales sur le système immunitaire. Alors que nombre d'anticorps neutralisants¹ naturellement présents chez certaines personnes infectées sont connus, on comprend aujourd'hui pourquoi ils sont si peu actifs.

Même si l'action des anticorps neutralisants reste mal comprise, on pense que leur rôle principal est d'empêcher l'interaction du virus avec ses récepteurs cellulaires CD4 et CCR5, nécessaires à l'entrée du virus dans la cellule² (**Figure 1**).

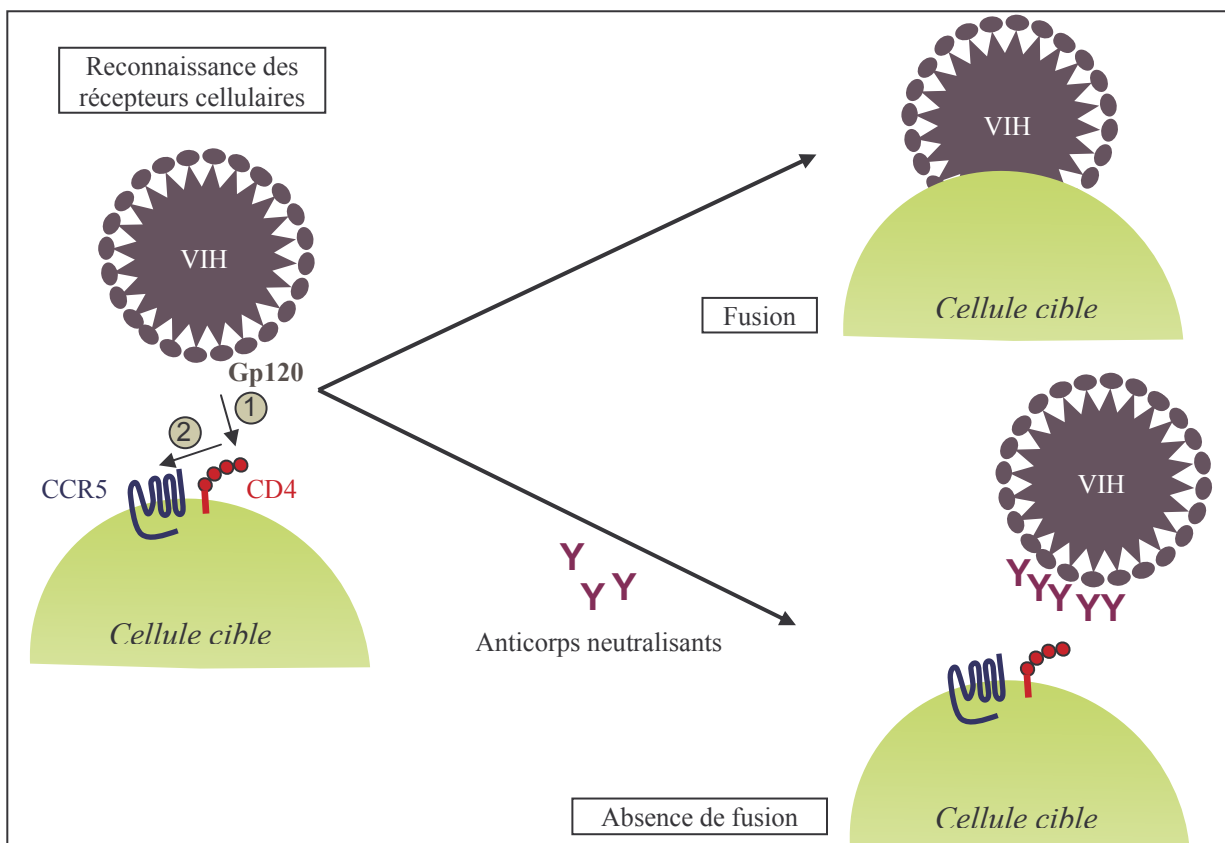


Figure 1 : Le virus reconnaît des récepteurs sur la cellule-cible et lie le CD4 puis CCR5. Cela conduit à la fusion des membranes cellulaires et virales. En présence d'anticorps neutralisants, la reconnaissance des récepteurs est empêchée. La fusion n'a pas lieu : la cellule se trouve protégée.

¹ C'est-à-dire capables d'empêcher l'infection des cellules. La question des anticorps neutralisants a été abordée à différentes reprises sur Sidablog : voir lettres bimensuelles n°22 (1-15 Septembre 2009) et n°12 (1-15 mars 2009).

² Cellules cibles du virus: le Lymphocyte CD4 et le macrophage essentiellement.

Les anticorps neutralisants reconnaissent normalement la composante de surface de l'enveloppe virale : la gp120.

Mais cette neutralisation n'est pas systématique. On sait aujourd'hui que les paramètres gênant la neutralisation sont ceux qui perturbent la reconnaissance de la gp120 par les anticorps. Ce sont notamment la présence de sucres sur la protéine, les régions variables de l'enveloppe et donc difficilement reconnaissables par les anticorps et la flexibilité du site de liaison. On sait par ailleurs que selon le type d'anticorps, la reconnaissance peut porter sur la séquence³ de la gp120 ou encore sur sa structure à trois dimensions.

Structure de la gp120

On distingue trois régions importantes dans la structure de la gp120 : le partie externe, interne et le feuillet de liaison⁴ (**Figure 2**). La séquence de la gp120 est un enchaînement de domaines stables et de domaines variables⁵.

Sur la gp120, le site de fixation de CD4 est situé dans une poche formée entre les parties externes et internes et le feuillet de liaison. La surface d'interaction est étendue mais la surface de contact réel entre la gp120 et CD4 est plus restreinte. On notera que la région variable V1/V2 est directement impliquée dans l'interaction.

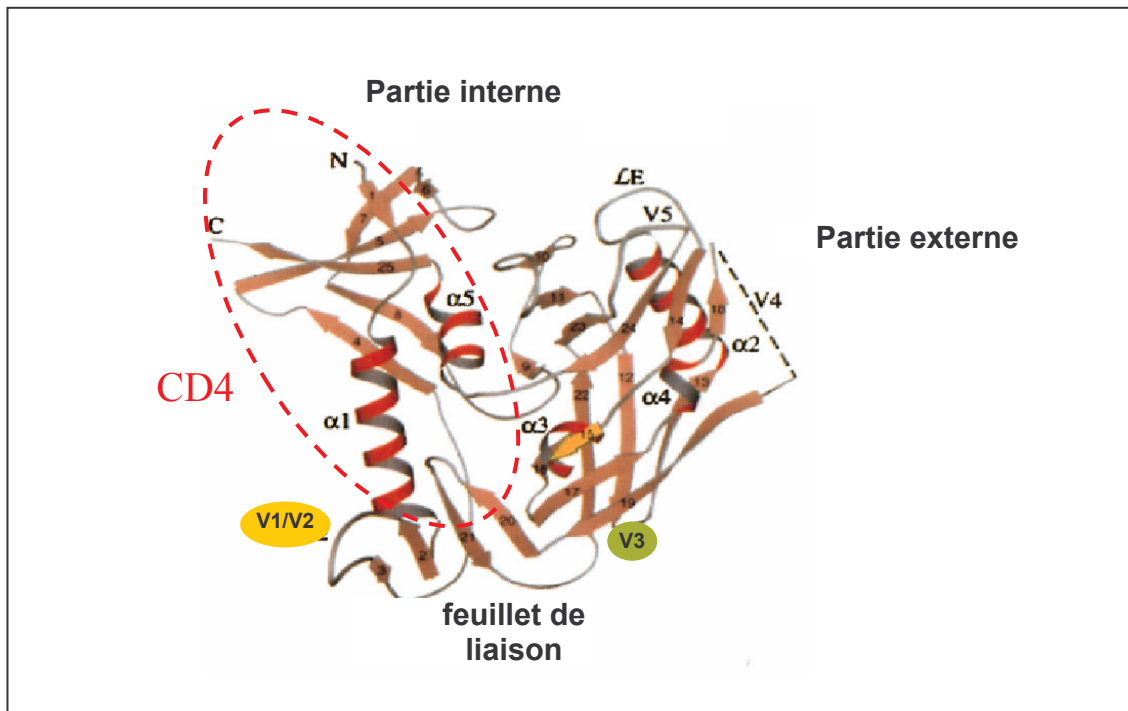


Figure 2 : Structure générale de gp120 représentée avec ses domaines V1/V2 et V3 en interaction avec le récepteur CD4.

C'est ici qu'il faut rappeler une donnée essentielle : l'enveloppe virale est aussi capable de modifier sa conformation. L'enveloppe adopte deux conformations avant de se fixer au CD4 mais une seule semble lui permettre de fixer le récepteur. L'enveloppe du virus passe alternativement d'une configuration à une autre. Il est donc d'autant plus puissant qu'il est polymorphe.

³ C'est-à-dire l'enchaînement des acides aminés qui la composent.

⁴ Données de cristallographie, d'après Kwong, Wyatt et coll, 1998.

⁵ Domaines conservés ($\alpha 1$ - $\alpha 5$) et variables (V1-V5).

Une équipe de spécialistes de l'enveloppe du VIH⁶ a choisi de mener une étude⁷ sur la conformation de l'enveloppe virale et sa reconnaissance par les anticorps. Les chercheurs ont employé, pour ce faire, des anticorps connus pour leur reconnaissance de la gp120 dans la région de liaison du récepteur CD4. Ils se sont intéressés à 2 anticorps faiblement neutralisants, b13 et F105, qu'ils ont comparés à l'anticorps hautement neutralisant b12.

Résultats

Il existe des VIHs appelés tier1 qui sont facilement bloqués par les anticorps, et d'autres, appelés tier2, qui sont plus résistants. Les chercheurs ont montré que b12, b13 et F105 bloquent les premiers alors que les seconds ne sont bloqués que par b12. Ils ont ensuite produit des complexes anticorps-gp120. L'objectif était de déterminer comment se fait l'interaction de chacun de ces anticorps avec la protéine d'enveloppe gp120 du VIH.

Tous les anticorps se lient dans la zone de la protéine connue pour permettre la liaison de gp120 à son récepteur CD4 mais de petits changements de conformation peuvent modifier le site de fixation au CD4. Les chercheurs ont ainsi montré que les anticorps F105 et b13 se lient de la même manière à gp120, que lorsqu'elle est dans sa structure non-active, alors que b12 se fixe à l'enveloppe, quelque soit son état (**Figure 3**).

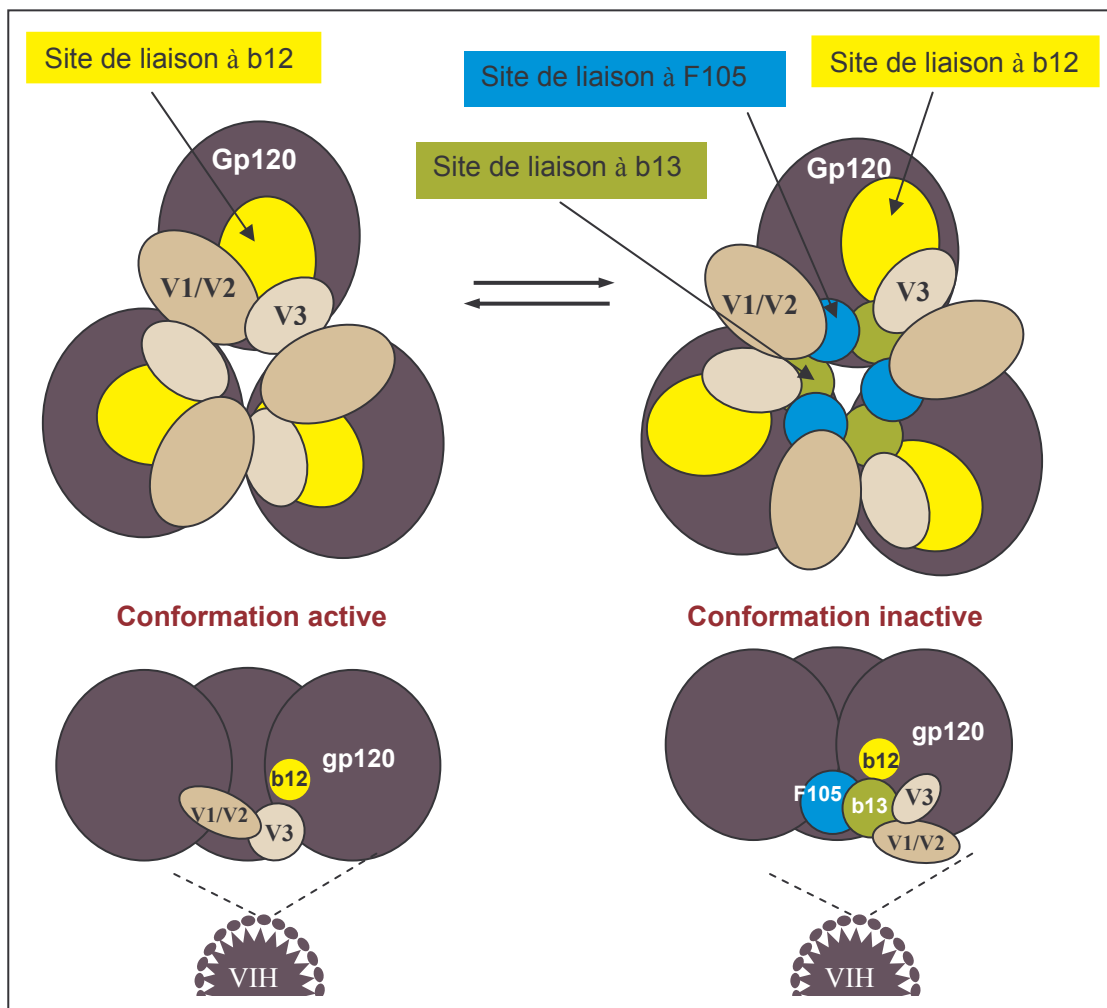


Figure 3 : Les possibilités de liaison des différents anticorps étudiés sur gp120 se trouvent modifiées selon que la conformation est active (permet la fixation au CD4) ou inactive.

⁶ à l'origine de beaucoup des informations structurales connues à ce jour sur les protéines d'enveloppes virales nues ou en interaction avec les principaux anticorps neutralisants.

⁷ **Structural Basis of Immune Evasion at the Site of CD4 Attachment on HIV-1 gp120.** Lei Chen, Young Do Kwon, Peter D. Kwong et coll. Science vol 326, 20 Novembre 2009.

Cette observation est importante car elle révèle que ces anticorps perdent leur efficacité face au virus. Ceci tient à une petite région fonctionnelle de la protéine⁸ qui se trouve déplacée dans la structure active de la gp120. Son déplacement gêne ainsi sa reconnaissance par les anticorps.

Finalement, la diversité des conformations et des formes partiellement dégradées⁹ de la gp120 rend sa forme reconnaissable par les anticorps neutralisants efficaces malheureusement minoritaires. En changeant de configuration, la gp120 gêne considérablement la production de ces anticorps par l'organisme. Si ces protéines sont faiblement représentées ou masquées, la réponse immunitaire contre elles s'en trouvera affaiblie. En effet, les changements de conformation qui doivent se produire pour exposer les sites de cette région sont clairement en faveur d'une dissimulation du virus.

C'est ce que l'on pensait depuis plusieurs années mais les résultats présentés ici le démontrent sans équivoque. Grâce à la compréhension des mécanismes de dissimulation, on a ouvert la voie à l'utilisation de molécules susceptibles de bloquer les protéines d'enveloppes dans une conformation vulnérable. Le système immunitaire pourra alors prendre le relais pour assurer une réponse efficace contre le virus.

⁸ La boucle V1/V2, impliquée dans l'interaction de la protéine avec la plupart de ses ligands.

⁹ Le virus perd progressivement les protéines gp120 présentes à sa surface au cours du temps.