

Lettre bimensuelle n°16 (1-15 mai 2009)

photo de C. Dauguet, Institut Pasteur, grossissement X 190000

Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les plus importantes revues internationales

Revue d'Articles scientifiques

Des nanotechnologies au secours des ARN interférents

Les ARN interférents (ARNi) seront sûrement les médicaments du futur. En effet, on sait comment synthétiser ces petites molécules d'ARN afin de bloquer l'expression de n'importe quel gène, que ce soit des gènes responsables de cancers, de dysfonctionnements génétiques, ou bien encore des virus. Le principal obstacle à l'utilisation de cet outil chez l'homme est **la difficulté que l'on rencontre pour les introduire intacts à l'intérieur de nos cellules**.

Comme de nombreux chercheurs à travers le monde, le groupe de Mark Saltzman a cherché à développer une méthode non toxique pour distribuer ces ARNi dans l'organisme. Pour ceci, ils ont utilisé des **nanoparticules** constituées d'un polymère biodégradable, le PGLA, qu'ils ont lié avec des ARNi. Ils ont ensuite inséré ces nanoparticules sous forme de crème dans le tractus génital de souris femelles et ont montré qu'ils pouvaient ainsi **inhiber l'expression d'un gène cible**. De plus, l'utilisation de ces nanoparticules facilite la libération continue des ARNi au niveau de la paroi vaginale et permet ainsi d'inhiber durablement l'expression du gène. Les chercheurs vont maintenant se focaliser sur **l'aspect thérapeutique** de leur découverte en essayant **d'empêcher l'infection par le VIH chez des souris génétiquement modifiées**. Ces souris vont recevoir sous forme de crème vaginale des nanoparticules couvertes d'ARNi inhibant les gènes du VIH afin de voir si elles peuvent ainsi résister à l'infection par le virus.

Cette nouvelle approche est la source de nombreuses promesses pour le développement de thérapies à base d'ARNi. En effet, elle représente une avancée dans la conception de crèmes microbicides visant à empêcher l'infection par le virus.

Woodrow KA, *et al.* **Intravaginal gene silencing using biodegradable polymer nanoparticles densely loaded with small-interfering RNA**. *Nat Mater.* 2009 May 3.

À quelle époque est apparu le SIV, ancêtre du VIH ?

Il est désormais couramment accepté que l'épidémie mondiale du SIDA trouve son origine dans **le passage du singe à l'homme du virus SIV (Simian Immunodeficiency Virus)**. La première des transmissions singe-homme, qui ont eu lieu au moins onze fois, se serait déroulée il y a environ un siècle en Afrique centrale. Le SIV est passé à partir de deux espèces différentes de singes, le **chimpanzé** et le **mangabey enfumé**. Ces transmissions ont donné naissance aux épidémies du VIH-1 (par le chimpanzé) et du VIH-2 (par le mangabey). Bien que le VIH soit mortel chez l'homme dans la presque totalité des cas, **le SIV ne tue pas les espèces de singes qu'il infecte naturellement**. Le fait que, bien qu'infectés ces primates ne déclenchent pas de SIDA, a suscité l'hypothèse que le SIV aurait co-évolué avec les singes depuis des millions d'années et que le virus ait fini par s'adapter à son hôte pour vivre en symbiose avec lui.

Cette hypothèse est maintenant contestée depuis que des chercheurs de l'université de Tucson ont **estimé la date d'apparition du SIV chez les espèces de singes**. En utilisant les séquences des virus isolés chez les

chimpanzés et les mangabeys entre 1975 et 2005, Joel Wertheim et Michael Worobey ont proposé une estimation de la date d'apparition du SIV chez les singes. Elle serait de **1809** (1729-1875) chez les mangabeys et **1492** (1266-1685) chez les chimpanzés. Pour arriver à cette estimation, les chercheurs ont **comparé les nombreuses séquences connues de SIV** pour voir à quel point elles étaient différentes, ce qui a permis de calculer un nombre d'années d'évolution séparées dans leur hôte.

Les auteurs admettent cependant que certains biais puissent leur avoir échappé lors de leur analyse, ce qui pourrait augmenter l'âge du virus. Néanmoins ce travail remet en cause l'hypothèse d'une très longue coexistence du SIV et des singes. Cela soulève donc de nouvelles questions sur l'origine de la différence de toxicité entre le SIV et le VIH.

Wertheim JO, Worobey M **Dating the Age of the SIV Lineages That Gave Rise to HIV-1 and HIV-2.**
PLoS Comput Biol 5(5):2009

Le renouvellement des monocytes, un nouvel indicateur du SIDA

Les marqueurs actuels pour suivre l'évolution d'un patient vers le SIDA sont **sa charge virale** (concentration de virus dans le sang) et son **taux de lymphocytes T CD4**. En effet, ces cellules sont la cible principale du virus et leur déclin est lié à l'apparition de la maladie. On estime ainsi que la perte des lymphocytes déstabilise gravement le système immunitaire des patients qui deviennent sensibles à toutes sortes d'infections opportunistes. En réalité, il existe au moins un deuxième type cellulaire infecté par le VIH. Il s'agit des **cellules de la lignée monocytes / macrophages**. Les monocytes sont des cellules du système immunitaire qui sont produites dans la moelle osseuse. Ces cellules passent ensuite dans le sang, puis subissent leur **différentiation** terminale pour devenir des macrophages qui infiltrent les tissus et participent à la défense du corps. **Ce sont ces macrophages qui peuvent être infectés par le VIH** lors d'une infection. Après différenciation, les monocytes sanguins sont rapidement remplacés par de nouveaux monocytes, ce qui participe à leur **renouvellement**.

Des chercheurs du centre de recherche américain de *Los Alamos* se sont intéressés au lien possible entre l'état des monocytes et l'avancement du SIDA dans le modèle du macaque infecté par le SIV. Ils ont découvert que **le renouvellement des monocytes sanguins était associé à la destruction des macrophages dans les tissus infectés et la progression du SIDA** chez les macaques. De plus, ils estiment d'après leurs résultats qu'un taux élevé de renouvellement des monocytes est un **meilleur indicateur** du SIDA que l'activation des lymphocytes CD4 ou la charge virale.

Finalement, ce travail montre **l'importance du rôle des monocytes** dans la pathologie du SIDA et propose l'existence d'un nouveau type de marqueur pour son développement. Il souligne également que les lymphocytes CD4 ne sont pas le seul composant du système immunitaire qui peut être affecté par le VIH.

Hasegawa A, *et al.* **The level of monocyte turnover predicts disease progression in the macaque model of AIDS.** *Blood* 2009 Apr 21

Un remède qui nous vient du singe

Nos cellules fabriquent naturellement des outils pour se défendre contre l'infection par le VIH. C'est le cas des protéines Apobec et Tétherine. Malheureusement, le virus possède des systèmes de détournement afin d'échapper à l'action de toutes ces protéines. Néanmoins, il existe chez certains primates un mécanisme pour bloquer le VIH que le virus n'a pas encore réussi à contrer. Il s'agit de la protéine **Trim5αRh** que l'on a découvert chez les macaques rhésus et qui inhibe complètement la formation de nouveaux virus dans les cellules contaminées.

Chez l'homme, on retrouve également une protéine de la même famille Trim5 α , **mais son efficacité antivirale *in vivo* était jusqu'à maintenant incertaine**. Cependant, on savait que dans les cultures cellulaires, la protéine Trim5 α humaine pouvait inhiber faiblement le VIH. Pour cette raison, des chercheurs ont émis l'hypothèse que si on augmentait **la production de Trim5 α humaine chez des personnes**, on pourrait leur conférer une certaine résistance contre le VIH. Pour vérifier cette idée, ils ont analysé **le taux d'expression de la protéine** dans les cellules immunitaires d'un groupe d'individus comprenant des gens infectés et des gens sains. Ils ont ainsi observé que **les gens qui produisaient peu de Trim5 α avaient plus de risque d'être infectés par le virus**. Ils ont également vérifié que cette faible expression de Trim5 α n'était pas une conséquence de l'infection par le virus.

Ce travail confirme que la version humaine de la protéine Trim5 α a une réelle action antivirale. Il montre également que l'interaction entre Trim5 α et le VIH représente une cible intéressante pour le développement d'antirétroviraux à visée protectrice.

Sewram S, *et al.* **Human TRIM5alpha Expression Levels and Reduced Susceptibility to HIV-1 Infection.** *J Infect Dis.* 2009 Apr 23.

Peut-on ressusciter un gène pour lutter contre le VIH?

"L'ADN poubelle" représente les parts inactives de notre génome, qui ne sont plus exprimées après plusieurs millions d'années d'évolution. Des scientifiques de l'université de Floride à Orlando **ont découvert un gène dans cet « ADN poubelle » qui a des propriétés anti-VIH** mais qui n'est donc pas utilisé dans nos cellules. Ils ont aussi trouvé comment le réactiver.

La rétrocycline a été découverte il y a 3 ans par des chercheurs lorsqu'ils ont remarqué que cette protéine empêchait la réplication du VIH **dans les cultures cellulaires de singe**. Un gène similaire existe chez les humains, mais il n'aboutit pas à la production de protéines à cause **d'une mutation qui empêche sa fabrication**. Les scientifiques ont recherché un moyen de stimuler artificiellement la production de la rétrocycline dans des cellules humaines. Ils ont ainsi découvert que, en présence d'un médicament appelé aminoglycoside, les cellules humaines étaient de nouveau capables de produire de la rétrocycline et devenaient ainsi résistantes au VIH. Cette molécule, **en réparant la mutation présente dans l'ARN de la rétrocycline, permet à la cellule de se remettre à produire la protéine**.

Les chercheurs pensent maintenant qu'ils peuvent développer un gel ou une crème applicable sur les muqueuses génitales contenant cette antibiotique afin d'inhiber l'infection par le virus. Cependant, de nombreux travaux seront encore nécessaires pour vérifier la viabilité de cette approche thérapeutique complètement nouvelle chez l'homme.

Venkataraman N, *et al.* (2009) **Reawakening Retrocyclins: Ancestral Human Defensins Active Against HIV-1.** *PLoS Biol* 7(4)

La résistance des contrôleurs n'est pas une question d'anticorps

Les chercheurs se penchent toujours sur le mystère des contrôleurs du VIH, ces personnes qui bien qu'infectées par le virus, ne présentent pas les symptômes du SIDA car elles sont capables de contrôler la réplication du virus, et ceci en l'absence de tout traitement.

Un travail réalisé en collaboration entre des équipes françaises et américaines porte sur **la capacité de ces contrôleurs à produire des anticorps contre le VIH**. Pour ceci, les chercheurs ont comparé la production de ces anticorps entre un groupe de contrôleurs français et un groupe témoin. Deux types d'anticorps ont été

étudiés: d'une part, **les anticorps neutralisants**, qui sont capables de se lier aux virus et de l'empêcher de pénétrer dans les cellules ; et d'autre part, **les anticorps ADCC**, présents à la surface des cellules dites « cytotoxiques » (cellules CD8), leur permettant de reconnaître les cellules déjà infectées pour les détruire. **Les chercheurs n'ont observé aucune différence dans la production d'anticorps neutralisants et simplement une légère augmentation d'anticorps ADCC chez les contrôleurs.**

Ce dernier point doit encore être éclairci pour savoir si la plus grande production d'anticorps ADCC est une cause ou une conséquence de la faible répllication du virus chez les contrôleurs. Toutefois, ce travail prouve que la nette résistance des contrôleurs face au VIH n'est pas due à une meilleure réponse d'anticorps neutralisants et souligne l'importance d'explorer d'autres pistes.

Lambotte O, *et al.* **Heterogeneous neutralizing antibody and antibody-dependent cell cytotoxicity responses in HIV-1 elite controllers.** *AIDS.* 2009 May 15

Un test pour les séropositifs à faire à la maison.

Les personnes infectées par le VIH pourront bientôt vérifier leur état de santé directement chez eux à l'aide d'un petit appareil, similaire à ceux déjà utilisés par les diabétiques.

Le petit appareil de détection mesure la concentration sanguine de virus chez les patients séropositifs et alerte le malade si son état nécessite d'aller voir son médecin. Ce mécanisme a pour vocation de diminuer la dépendance des patients à l'égard de leurs praticiens. En effet, au lieu de faire une visite de routine tous les 3 mois, ceux-ci pourront simplement évaluer leur état de santé chez eux et aller consulter leur médecin si besoin.

Le système de mesure de l'appareil, appelé "*microcantilever array*" est basé sur l'utilisation **de molécules qui se lient aux VIH et à d'autres protéines indicatrices de l'infection.** De la même façon que les diabétiques peuvent mesurer seul leur niveau de sucre dans le sang, le test permet de contrôler la charge virale chez les personnes infectées par le VIH.

Bien qu'il soit évident que ce système ne remplacera pas l'avis de spécialistes, il permettra de redonner une certaine indépendance aux malades. De plus, il aura un intérêt particulier à être utilisé dans les pays en voie de développement où un moyen facile et rapide de tester les séropositifs est toujours urgemment attendu.