



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.

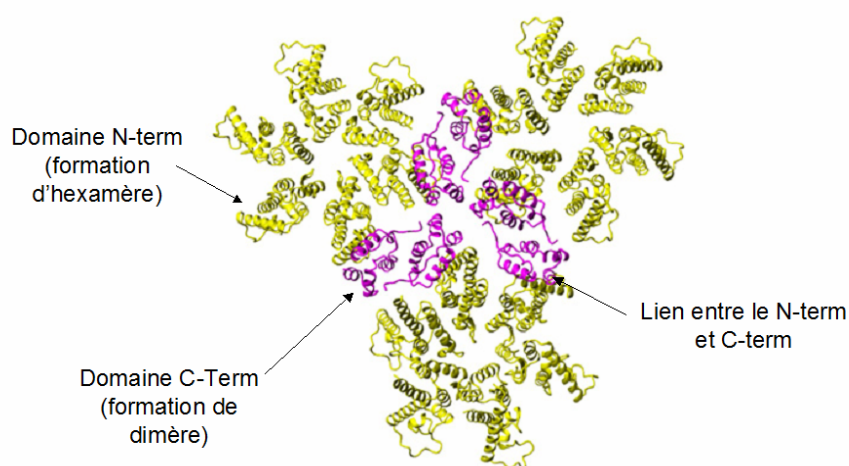
Revue d'articles scientifiques

La structure interne du virus corrigée

La capside est le cœur du virus dans lequel se trouve son matériel génétique. Différents travaux publiés récemment (voir lettre de SIDABLOG n° 19 et 20) ont permis de mieux comprendre sa structure. La protéine de capside (CA) est composée de deux domaines : le domaine N-terminal (N-term) et C-terminal (C-term). Après plusieurs cristallographies, des chercheurs ont mené des études de microscopie cryoélectronique (cryoEM) et de résonance magnétique nucléaire (RMN) afin d'affiner cette structure. Tout d'abord, ils ont montré que les protéines de la CA s'assemblent en tubules, formés de deux épaisseurs. Cette technique leur a permis de caractériser la couche externe qui est formée par les domaines N-term qui s'assemblent en hexamères. Ils obtiennent ainsi une structure 3D de cet assemblage tubulaire, pouvant être considéré comme une enveloppe.

Ensuite, ils ont montré que les parties C-term s'assemblent par paires. Ce résultat confirme l'étude par cryoEM. Ces parties C-Term semblent alors former la couche interne de l'enveloppe du tubule. De plus, ils mettent en évidence des sites d'interactions entre ces différentes protéines CA au sein de l'assemblage tubulaire : le premier entre deux domaines C-Term, permettant la formation d'un dimère ; et le second entre les domaines N et C-term rendant cette structuration asymétrique. Grâce à des études de mutagenèse, ils montrent alors que cette organisation asymétrique est importante pour l'infectibilité des virions car elle contrôle l'assemblage de la capside mais également son possible désassemblage lors de l'infection : elle permet l'entrée du matériel génétique viral au cœur de la cellule.

Ainsi ces études structurales sont essentielles. En effet, le développement d'une drogue ciblant la CA devrait s'orienter sur ces liaisons pour être efficace.



Organisation de la capside (CA) du VIH-1

Structural convergence between Cryo-EM and NMR reveals intersubunit interactions critical for HIV-1 capsid function. Byeon IJ, Meng X, Jung J, Zhao G, Yang R, Ahn J, Shi J, Concel J, Aiken C, Zhang P, Gronenborn AM. *Cell*. 2009 Nov 13;139(4):780-90.

Une adaptation du VIH pour se renforcer

Suite à sa transmission par voie sexuelle, le VIH doit atteindre les tissus lymphoïdes intestinaux où il se multiplie. Or, son transfert depuis la muqueuse sexuelle vers l'intestin est difficile. On comprend mieux aujourd'hui comment le virus s'est adapté pour rejoindre l'intestin et s'y reproduire.

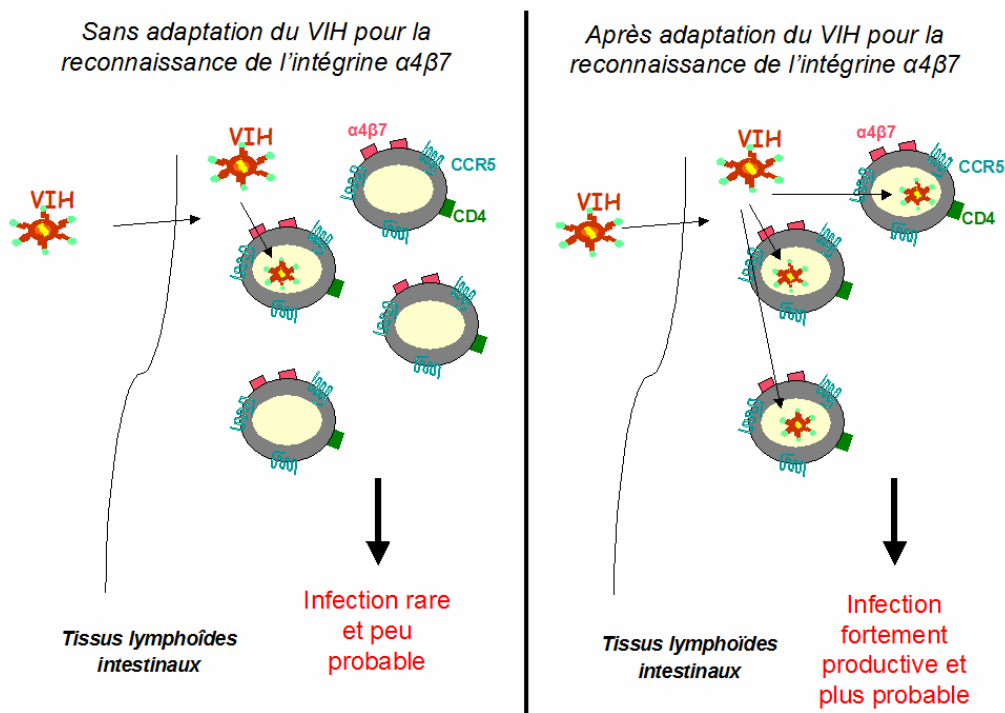
En effet, l'intestin regroupe l'essentiel des lymphocytes. C'est grâce au récepteur intégrine $\alpha 4\beta 7$ de certains lymphocytes que ces derniers migrent vers les organes lymphoïdes du tube digestif. C'est à ce niveau que la réplication du VIH est très intense dans les jours qui suivent la contamination. Des chercheurs ont justement montré une interaction entre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et la glycoprotéine de surface du VIH. Ces mêmes chercheurs viennent de préciser ces interactions et leurs rôles dans les étapes précoces de l'infection.

Ils ont montré que les lymphocytes T CD4+ qui portent de fortes quantités d'intégrine $\alpha 4\beta 7$ semblent plus aptes à une production virale importante. Cette population cellulaire est également riche en corécepteur CCR5 mais pauvre en corécepteur CXCR4. CCR5 est justement le corécepteur associé à un état activé de la cellule qui est utilisé par le virus lors de la primo-infection pour y rentrer.

Ils ont aussi montré que le récepteur CD4 et l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ sont naturellement joints à la surface de ces lymphocytes. Or, le récepteur CD4 est une des cibles favorites du virus. Et ces alliances semblent favoriser la multiplication du virus.

Ces chercheurs pensent que le VIH a acquis une affinité avec l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Ainsi, en infectant des lymphocytes au niveau des muqueuses sexuelles, le virus se trouve d'autant plus facilement transporté vers l'intestin que l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ permet aux lymphocytes de s'orienter vers lui. Or, non seulement le virus parasite ce transport naturel, mais il va infecter plus facilement les autres lymphocytes en profitant de leur forte concentration dans l'intestin. A ce niveau, les lymphocytes portent en effet les récepteurs les plus nombreux et les plus adaptés à la multiplication virale.

On comprend donc que l'infection par voie sexuelle, pourtant peu fréquente théoriquement, réussisse. La connaissance précise des étapes conduisant à l'établissement de l'infection apparaît essentielle au développement d'un nouveau vaccin capable de protéger l'organisme de l'infection aux premiers stades.



The integrin $\alpha 4\beta 7$ forms a complex with cell-surface CD4 and defines a T-cell subset that is highly susceptible to infection by HIV-1. Cicala C, Martinelli E, McNally JP, Goode DJ, Gopaul R, Hiatt J, Jelacic K, Kottlilil S, Macleod K, O'Shea A, Patel N, Van Ryk D, Wei D, Pascuccio M, Yi L, McKinnon L, Izulla P, Kimani J, Kaul R, Fauci AS, Arthos J. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Nov 20.

Comment le VIH imite l'homme

Le système immunitaire s'attaque aux corps étrangers et préserve les éléments propres à l'organisme. Pour cela, il doit être capable de distinguer ce qui nous appartient. Il se sert à cet effet des épitopes humains, morceaux de protéines qui sont comme des signaux. En les reconnaissant, le système immunitaire n'engage pas la production d'anticorps dirigés contre eux. Les parties saines de l'organisme sont ainsi préservées des attaques du système immunitaire. Des chercheurs pensent que le virus provoque une production spécifique d'anticorps contre lui que l'organisme va de lui-même être obligé de réduire.

Comment s'y prend-il ? On a découvert que l'anticorps humain 2F5 protège le macaque contre l'infection par un virus proche du VIH. Cet anticorps 2F5 est produit par l'organisme en présence de l'enveloppe du VIH. Comme tout anticorps, il doit reconnaître un épitope viral et le distinguer des épitopes humains pour ne pas abîmer l'organisme. Or, les chercheurs pensent que cet anticorps pourrait s'attaquer également à certaines structures saines du corps humain.

A partir de souris de laboratoire ils ont produit des anticorps proches de 2F5. *In vivo*, ils ont constaté que les souris produisent peu de cet anticorps. Les lymphocytes B qui les fabriquent sont freinés. A quoi peut tenir une telle inhibition ?

Ces scientifiques pensent que les 2F5 attaquent en partie des cellules humaines dont un épitope ressemble à l'épitope viral. Le virus a sans doute sélectionné au cours de ses mutations des épitopes spécifiques, à même d'introduire une confusion dans le système immunitaire. En mimant des épitopes humains, le virus fait en sorte de retourner les armes de l'organisme contre lui-même. Les anticorps 2F5 pourraient s'attaquer au virus mais devraient pour cela attaquer aussi le corps humain. Les lymphocytes B qui les produisent sont donc peu nombreux pour que l'organisme ne se lèse pas lui-même. Le virus n'a donc en face de lui que des défenseurs trop peu nombreux.

Ces découvertes peuvent alors être essentielles pour le développement d'anticorps neutralisants contre l'enveloppe du VIH, car elles montrent qu'il est important de concevoir des vaccins pouvant contourner ces phénomènes de tolérance immunologique, conséquence du « mimétisme viral ». Le but ultime de l'ensemble des recherches scientifiques et cliniques sur le VIH serait de permettre le développement d'un vaccin efficace contre le virus tout en étant inoffensif pour l'organisme en lui-même.

Autoreactivity in an HIV-1 broadly reactive neutralizing antibody variable region heavy chain induces immunologic tolerance. Laurent Verkoczy, Marilyn DiazT. Matt Holl, Ying-Bin Ouyang, Hilary Bouton-Verville, S. Munir Alam, Hua-Xin Liao, Garnett Kelsoe, and Barton F. Haynes PNAS published online before print December 14, 2009.

Comment certains gènes nous fragilisent

Il apparaît que certains individus ont des prédispositions au développement du SIDA. Une fois infectés, ils ont tendance à développer plus rapidement ou plus lentement la maladie. C'est le système génétique HLA de classe I (HLA I) qui explique le plus cette particularité. Dans cet ensemble de gènes, on a identifié les allèles du groupe B*35 il y a près de dix ans comme des facteurs accélérateurs du SIDA. On comprend aujourd'hui comment ils agissent.

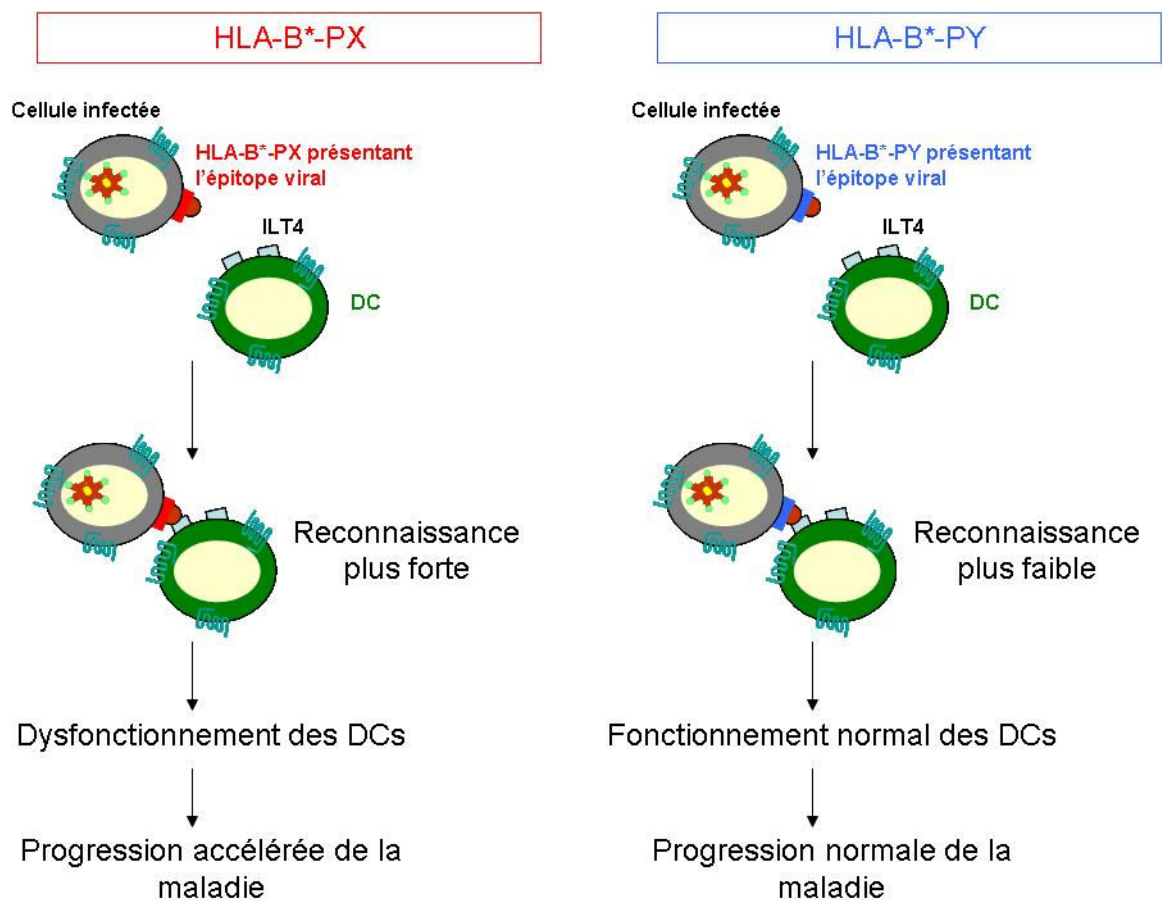
Les protéines du HLA I sont disposées sur la partie extérieure des cellules et sont propres à chaque individu. Le système immunitaire utilise les HLA pour distinguer les cellules du soi de celles d'un autre organisme. Les cellules dendritiques (DCs) sont des cellules qui jouent un rôle central dès le début la réponse immunitaire spécifique et sont porteuses des molécules HLA I. Elles informent les lymphocytes T de l'intrusion d'un élément étranger dans l'organisme qui sont alors activés.

Les cellules dendritiques se trouvent dans l'ensemble des tissus de l'organisme et sont rapidement exposées aux antigènes étrangers. Après une infection par le VIH, les DCs phagocytent le virus et elles vont alors présenter à leur surface des morceaux de virus *via* les molécules HLA I. Ces cellules sont alors activées ce qui leur permet de migrer vers les ganglions lymphatiques. Là, les morceaux du virus associés aux molécules HLA I sont reconnus par les lymphocytes T CD8+ qui détruisent les cellules infectées.

Cependant, pour déclencher cette suite de réactions, les DCs doivent pouvoir être activées. Elles possèdent à leur surface un récepteur ILT4 qui peut inhiber cette activation. Pour comprendre comment certains organismes développent plus ou moins vite la maladie, des chercheurs se sont intéressés à l'activation d'ILT4.

Ils ont mis en évidence l'effet immunorégulateur des allèles de HLA I *via* leurs interactions avec les récepteurs ILT4. Ils ont montré qu'un allèle HLA-B*35-PX, B*3503, reconnaît préférentiellement ILT4 et provoque un dysfonctionnement des DCs. A l'inverse, un allèle HLA-B*35-PY, B*3501, qui ne diffère que d'un acide aminé de B*3503, reconnaît plus faiblement ILT4. Ces effets sont indépendants du fragment viral associé aux HLA I. Il est dès lors logique que l'expression du premier ou du second accélère ou non la progression de la maladie.

Ces études fournissent alors de nouvelles pistes pour la compréhension des fonctions immunorégulatrices des allèles de HLA I dans l'infection par le VIH et le développement de nouveaux traitements.



HLA-B*35-Px-mediated acceleration of HIV-1 infection by increased inhibitory immunoregulatory impulses. Huang J, Goedert JJ, Sundberg EJ, Cung TD, Burke PS, Martin MP, Preiss L, Lifson J, Lichterfeld M, Carrington M, Yu XG. *J Exp Med.* 2009 Dec 21;206(13):2959-66.

Quelles sont les chances de succès d'un traitement ?

L'arrivée des thérapies d'antirétroviraux combinées a permis une diminution de la mortalité. Cependant l'échec thérapeutique reste conséquent. Des essais thérapeutiques, incluant des patients sélectionnés, avaient été réalisés jusqu'alors pour comparer les monothérapies ou bithérapies aux multithérapies. Une étude réalisée sur un grand nombre de patients suisses confirme que ce sont le manque d'adhérence aux traitements et le nombre d'échecs antérieurs qui déterminent les chances d'efficacité d'un traitement.

Des chercheurs se sont donc intéressés aux facteurs responsables de l'échec virologique chez des patients infectés sous multithérapie au sein d'une cohorte suisse. Ils ont distingué 2 groupes au sein de cette cohorte : les patients suivant des monothérapies ou des bithérapies (G1) et ceux ayant commencé directement les thérapies antirétrovirales combinées (G2). Ils ont constaté lors de la première visite que le pourcentage de patients ayant des charges virales faibles (moins de 50 copies/ml de sang) est de 84.6 % chez les patients sous monothérapie ou bithérapie contre 89.1 % parmi ceux sous multithérapie. Lors de la seconde visite, parmi le groupe G1, 45.9% n'ont plus de charge virale détectable contre 62.5% pour le groupe G2. En revanche, 7% du groupe G1 et 6% du groupe G2 se signalent par un échec virologique avec des charges virales ≥ 50 copies/ml.

Ils se sont alors intéressés à l'histoire de chaque patient en regardant les échecs des traitements précédents et en mesurant la rigueur avec laquelle ils suivent leur traitement (l'adhérence). Ils ont alors constaté que les facteurs de risques principaux sont le nombre d'échecs thérapeutiques antérieurs ainsi que le manque d'adhérence aux traitements, les modifications (25%) ou encore leur arrêt (3%).

Cependant, les patients ayant démarré une monothérapie ou une bithérapie et désormais sous multithérapie n'avaient que des traitements partiellement efficaces contre l'infection avant la multithérapie. Bon nombre ont subi un échec virologique avec les traitements ultérieurs, certainement dû à l'apparition de mutations suite aux traitements précédents. En effet, 3 ans après le début des multithérapies, 35% des patients préalablement sous monothérapie ou bithérapie étaient en échec virologique contre seulement 20% des patients ayant reçu dès le début des multithérapies.

Il apparaît donc nécessaire d'informer les patients du risque d'échec des traitements en fonction de leur histoire thérapeutique et surtout de leur adhésion. On sait en réalité que l'interruption des traitements conduit à l'émergence de virus résistants. L'adhérence est d'autant plus importante que de nouvelles molécules pouvant prolonger efficacement l'action des antiviraux existants sont en cours de développement.

Impact of previous virological treatment failures and adherence on the outcome of antiretroviral therapy in 2007. Ballif M, Ledergerber B, Battegay M, Cavassini M, Bernasconi E, Schmid P, Hirschel B, Furrer H, Rickenbach M, Opravil M, Weber R; Swiss HIV Cohort Study. *PLoS One.* ;4(12):e8275.