



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

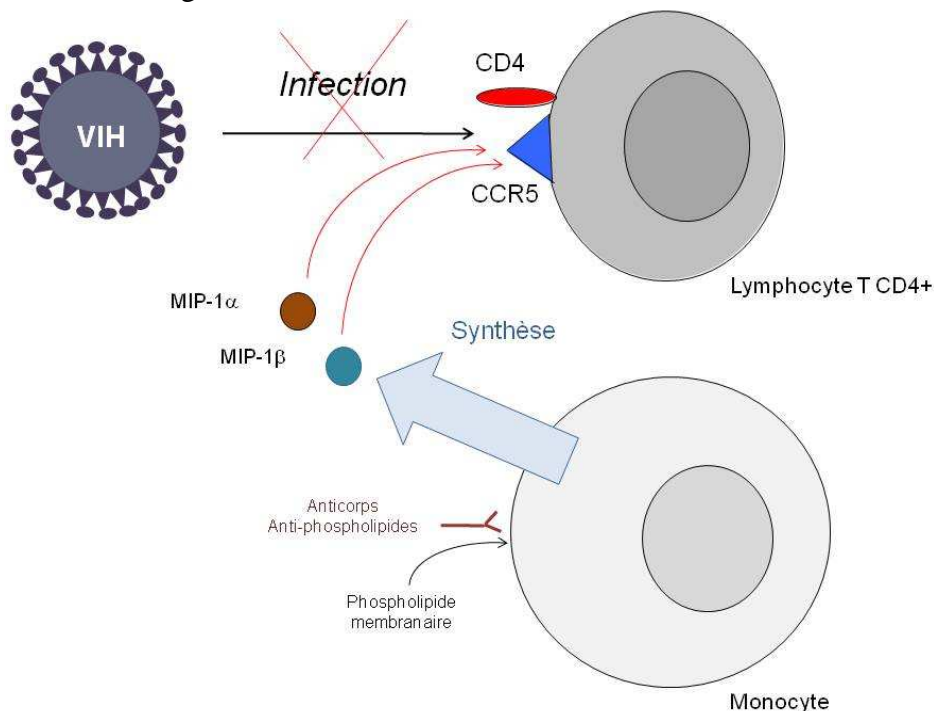
Revue d'articles scientifiques

Des anticorps anti-VIH se serviraient de nos cellules

Généralement, les anticorps neutralisants, capables de bloquer le VIH, sont dirigés contre sa partie externe et l'empêchent de pénétrer dans les cellules. On vient de montrer que d'autres anticorps, qui reconnaissent un composant de la membrane cellulaire, sont aussi capables de bloquer l'entrée du virus.

Pour comprendre leur rôle, il faut rappeler que le VIH utilise une double porte pour entrer dans les cellules. La première, le récepteur CD4, est commune à tous les virus ; la seconde, les corécepteurs CCR5 ou CXCR4, diffère selon les souches. Les virus présents pendant la phase précoce de la maladie utilisent CCR5 : c'est le corécepteur principal responsable de sa transmission par voie sexuelle. A l'origine, CCR5 est un récepteur de chimiokines qui joue un rôle important dans le système immunitaire. Il permet d'orienter les lymphocytes vers les tissus infectés. Pour cela, certaines petites protéines, ou chimiokines, notamment RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β , doivent rentrer en contact avec lui et le stimuler. Lorsqu'un tissu est infecté, quelle que soit la maladie, ces chimiokines qui attirent les lymphocytes sont produites, tel un appel au secours. Pour cela, elles se fixent sur les récepteurs CCR5. Lorsque ces récepteurs sont occupés, cela empêche le VIH de les utiliser comme moyen d'entrer et de se répliquer.

Moody et ses collaborateurs ont montré que quatre anticorps humains PGN632, P1, IS4 et CL1, peuvent inhiber l'entrée du VIH dans les cellules nucléées du sang en utilisant ces chimiokines pour contrer l'infection. La cible de ces anticorps n'est pas le virus lui-même, mais des lipides présents dans la majorité des membranes cellulaires. La fixation de ces anticorps à la membrane des monocytes du sang entraîne la synthèse des chimiokines MIP-1 α et MIP-1 β qui se lient alors au récepteur CCR5 des lymphocytes T environnants. La réplication virale est alors réduite de 4/5 dans 85% des échantillons de sang.



Il paraît important cependant de déterminer si ces anticorps anti-phospholipides peuvent également bloquer le VIH *in vivo* chez les patients et d'identifier les mécanismes mis en jeu.

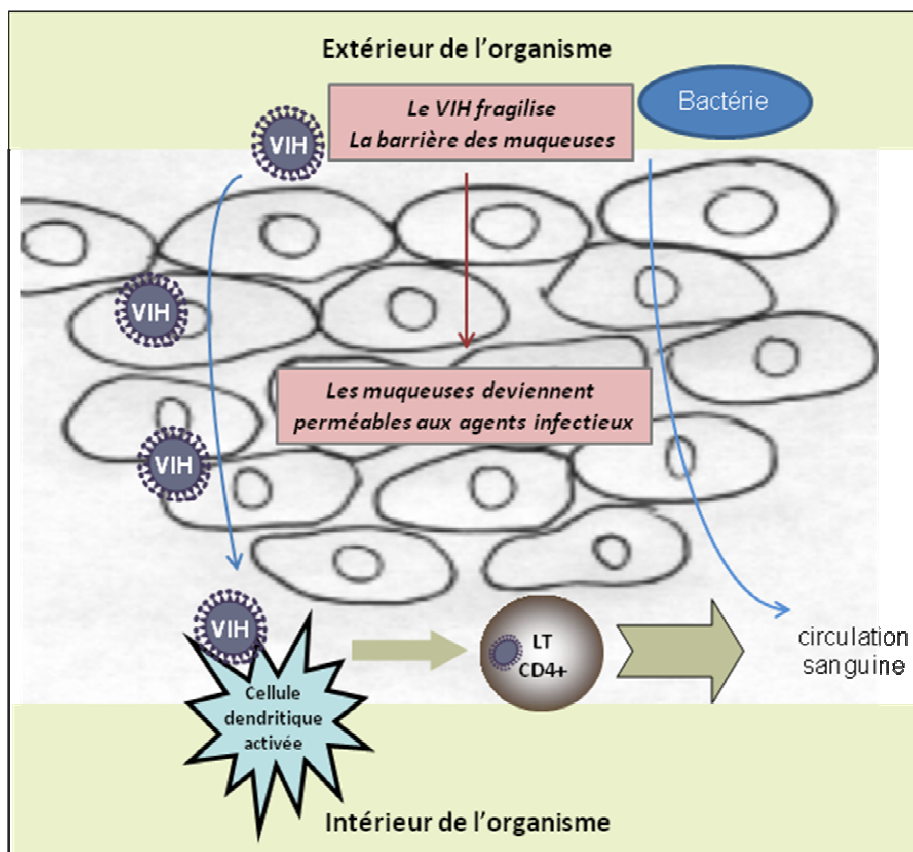
Anti-phospholipid human monoclonal antibodies inhibit CCR5-tropic HIV-1 and induce beta-chemokines. Moody MA, Liao HX, Alam SM, Scarce RM, Plonk MK, Kozink DM, Drinker MS, Zhang R, Xia SM, Sutherland LL, Tomaras GD, Giles IP, Kappes JC, Ochsenbauer-Jambor C, Edmonds TG, Soares M, Barbero G, Forthal DN, Landucci G, Chang C, King SW, Kavlie A, Denny TN, Hwang KK, Chen PP, Thorpe PE, Montefiori DC, Haynes BF. *J Exp Med.* 2010 Apr 12;207(4):763-76.

Le VIH fragiliserait l'organisme en perméabilisant ses barrières.

On pense depuis quelques années que le VIH détériore la paroi intestinale libérant ainsi dans le sang des substances bactériennes. Elles seraient responsables de l'activation du système immunitaire, puis de l'immunodéficience (voir lettre sidablog n°14). Des chercheurs suggèrent aujourd'hui que le virus pourrait aussi fragiliser certaines muqueuses et les rendre perméables aux agents infectieux.

La plupart du temps, le virus entre dans l'organisme par des sécrétions contaminées. Il doit pour cela traverser la barrière de la muqueuse vaginale ou anale au niveau des lésions ou de micro-lésions suffisantes pour permettre son passage. Il peut également traverser directement les cellules de la muqueuse. Le virus est ensuite au contact des cellules dendritiques qui le transportent alors vers les régions où elles le transmettent aux lymphocytes T CD4+. Ces cellules infectées participent finalement à sa dissémination en rejoignant la circulation générale.

Des chercheurs canadiens montrent pour la première fois que le virus fragilise aussi bien des cellules de la muqueuse génitale que des lignées de cellules intestinales. Sa protéine d'enveloppe de surface (gp120) déclenche la production de TNF- α indépendamment de la réplication virale. Cette cytokine détruit des protéines des jonctions serrées qui assurent la cohésion de la muqueuse. Cela ouvre alors un accès aux cellules immunitaires du tissu conjonctif sous-jacent, puis au sang pour le VIH, à la circulation sanguine pour les bactéries. Cela pourrait ainsi participer à la suractivation du système immunitaire observée chez les malades. On peut supprimer cet effet délétère du VIH soit en neutralisant la gp120, soit en bloquant le TNF- α produit, soit en utilisant un virus sans enveloppe.



Ces résultats contredisent le modèle selon lequel cela serait les cellules sanguines, et non pas les cellules des muqueuses épithéliales, qui produiraient chez les personnes infectées les protéines pro-inflammatoires telles que le TNF- α . Ils doivent donc être confirmés en particulier sur des modèles animaux.

Il paraît important de connaître précisément le rôle de la perméabilité de la barrière épithéliale durant les premières étapes de l'infection afin de développer des approches préventives efficaces.

Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. Nazli A et al. *PLoS Pathogens* 6 (4): e1000852, 2010.

Les risques cardiovasculaires augmentent chez les personnes infectées

Bien que les traitements augmentent l'espérance de vie des malades, des difficultés sont apparues. En particulier, on a constaté une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Une étude française confirme l'augmentation des risques cardiovasculaires chez les patients infectés.

Le risque d'infarctus du myocarde est plus faible chez les Français que chez les Anglo-saxons ou les Nordiques. D'après plusieurs études déjà publiées, ce risque serait augmenté par la prise d'inhibiteurs de protéases.

Les résultats obtenus entre 2000 et 2006 sur 74958 patients infectés par le VIH, suivis dans 62 centres en France (cohorte ANRSCO4), montrent que le risque d'infarctus du myocarde est significativement plus élevé dans la population infectée par le VIH, aussi bien pour les hommes que pour les femmes.

Il faut donc s'intéresser à la prévention de ces infarctus chez les personnes séropositives et déterminer précisément les facteurs de ce risque.

Increased risk of myocardial infarction in HIV infected patients in France, relative to the general population. Sylvie Lang,, Murielle Mary-Krause , Laurent Cottec, Jacques Gilquin, Marialuisa Partisani, Anne Simon, Franck Boccara, Annie Binghamh,, Dominique Costagliola, for the French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. *AIDS* 2010, Vol 24 No 8.

Le VIH détourne les signaux de l'immunité à son avantage

Les cellules dendritiques jouent un double rôle vis-à-vis du VIH : car elles sont essentielles pour déclencher l'immunité antivirale. Elles sont aussi les premières cellules de l'organisme infectées après la transmission par voie sexuelle. Elles propageront ensuite le virus aux lymphocytes T CD4+. On sait aujourd'hui que pour se répliquer efficacement dans les cellules dendritiques, le VIH utilise certains récepteurs et leurs signaux nécessaires à la reconnaissance des agents pathogènes.

La réplication virale est un processus complexe qui utilise aussi des facteurs de la cellule infectée. A partir du génome viral intégré dans le génome cellulaire, des ARNs messagers apparaissent : certains contiennent toute l'information génétique du virus. C'est le résultat de la transcription, étape qui regroupe différentes phases (initiation, élongation, terminaison). Les ARNs messagers sont lus ensuite par la machinerie cellulaire qui produira tous les constituants (protéines d'enveloppe, enzymes ...) nécessaires à l'assemblage de nouveaux virus.

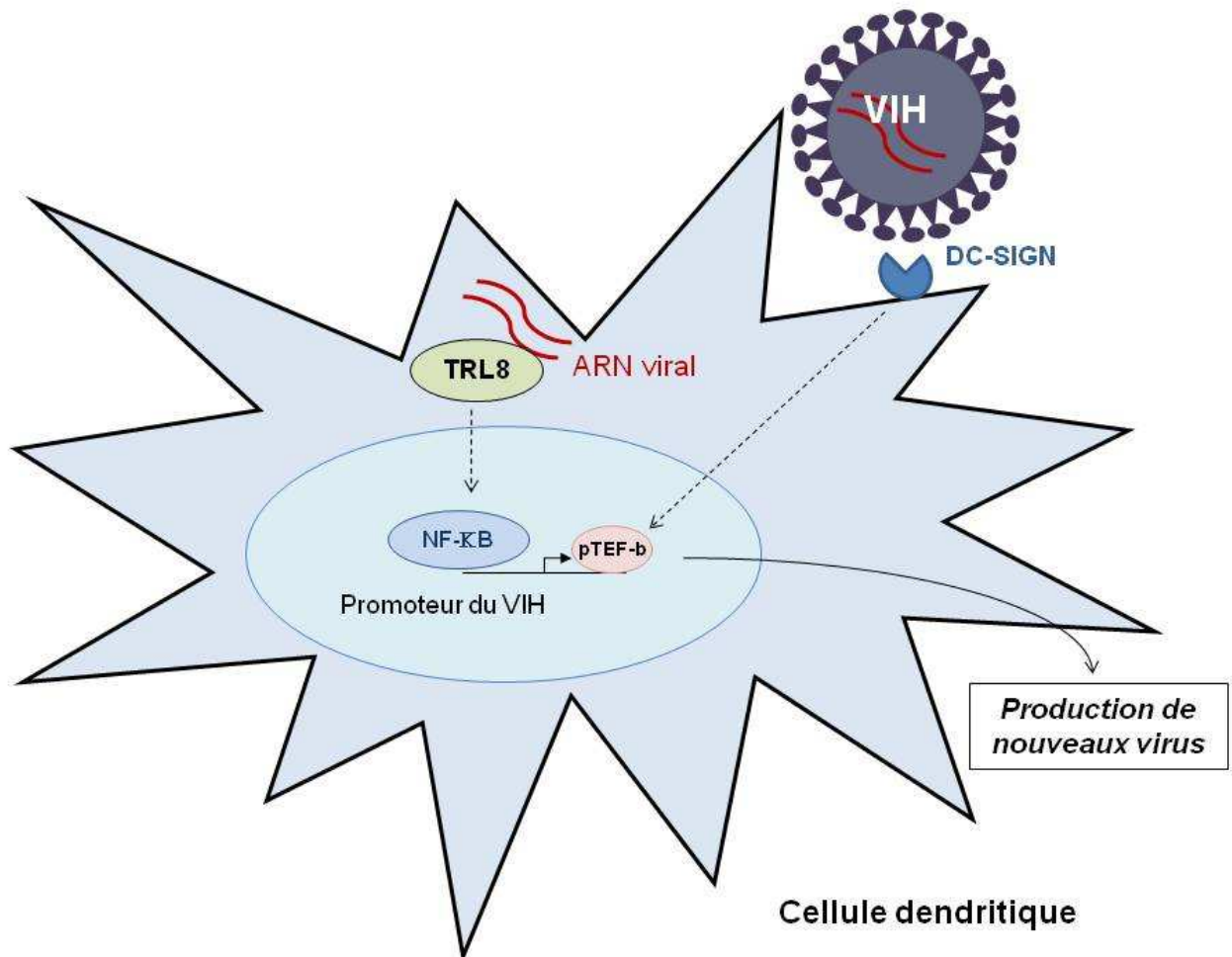
Les TLRs (Toll Like Receptors) sont des récepteurs capables de reconnaître des motifs spécifiques d'agents pathogènes et d'activer des signaux dans la cellule. Ils permettront la production de molécules impliquées dans la réponse immunitaire. Parmi les TLRs, on retrouve notamment les TLR8 qui reconnaissent les séquences de virus à ARN à simple brin comme le VIH.

DC-SIGN est un autre récepteur exprimé à la surface des cellules dendritiques qui reconnaît de nombreux motifs microbiens comme la protéine d'enveloppe du VIH, gp120. Cette reconnaissance va moduler certains signaux anti-VIH produits par les TLRs.

D'après l'étude menée par Geijtenbeek et ses collaborateurs, l'interaction de TLR8 et de l'ARN à simple brin viral entraîne la synthèse de NF κ B, facteur cellulaire nécessaire au déclenchement de

la transcription du génome viral, au cours de l'infection des cellules dendritiques par le VIH (voir figure). De même, la fixation de la gp120 sur DC-SIGN favorise la transcription, mais seulement durant la phase d'élongation. En effet, cette interaction active le facteur d'élongation pTEF-b *via* raf-1, ce qui aboutit à une production effective de nouveaux virus qui pourront être transmis aux lymphocytes T CD4+.

Le VIH transmis par voie sexuelle est donc capable de détourner, à son avantage, les premiers sites de reconnaissance des agents pathogènes et leurs signaux intracellulaires. Ces sites impliqués dans la réponse immunitaire constituent des cibles de choix pour de nouveaux traitements.



HIV-1 exploits innate signaling by TLR8 and DC-SIGN for productive infection of dendritic cells. Gringhuis SI, van der Vlist M, van den Berg LM, den Dunnen J, Litjens M, Geijtenbeek TB. *Nat Immunol.* 2010 May;11(5):419-26.