



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.

Des virus de plus en plus forts

Les personnes infectées produisent des anticorps neutralisants. Leurs cibles principales sont les protéines d'enveloppe que l'on trouve à la surface du virus. En interagissant avec elles, les anticorps neutralisants empêchent l'adhésion du virus à la cellule et bloquent ainsi l'infection. Cependant, des éléments peuvent gêner cette neutralisation en perturbant la reconnaissance virale par ces anticorps. Les sucres de l'enveloppe et les régions variables en sont responsables.

On sait depuis longtemps que les virus mutent souvent. C'est leur manière à eux de se protéger des anticorps. Le VIH semble avoir une particularité : au cours de ces nombreuses mutations et répliquions, il se renforce. Des chercheurs se sont donc demandé les raisons de cette spécificité.

Ils ont tout d'abord comparé la sensibilité des virus obtenus, dans deux groupes de patients infectés, au moment où les anticorps neutralisants apparaissent. Le premier groupe est composé de patients ayant été infectés entre 1985 et 1989 (patients historiques), le second, entre 2003 et 2006 (patients récents). Les anticorps utilisés pour ces tests proviennent de différents groupes, anciens ou récents. Ces anticorps ciblent spécifiquement la région de fixation à CD4.

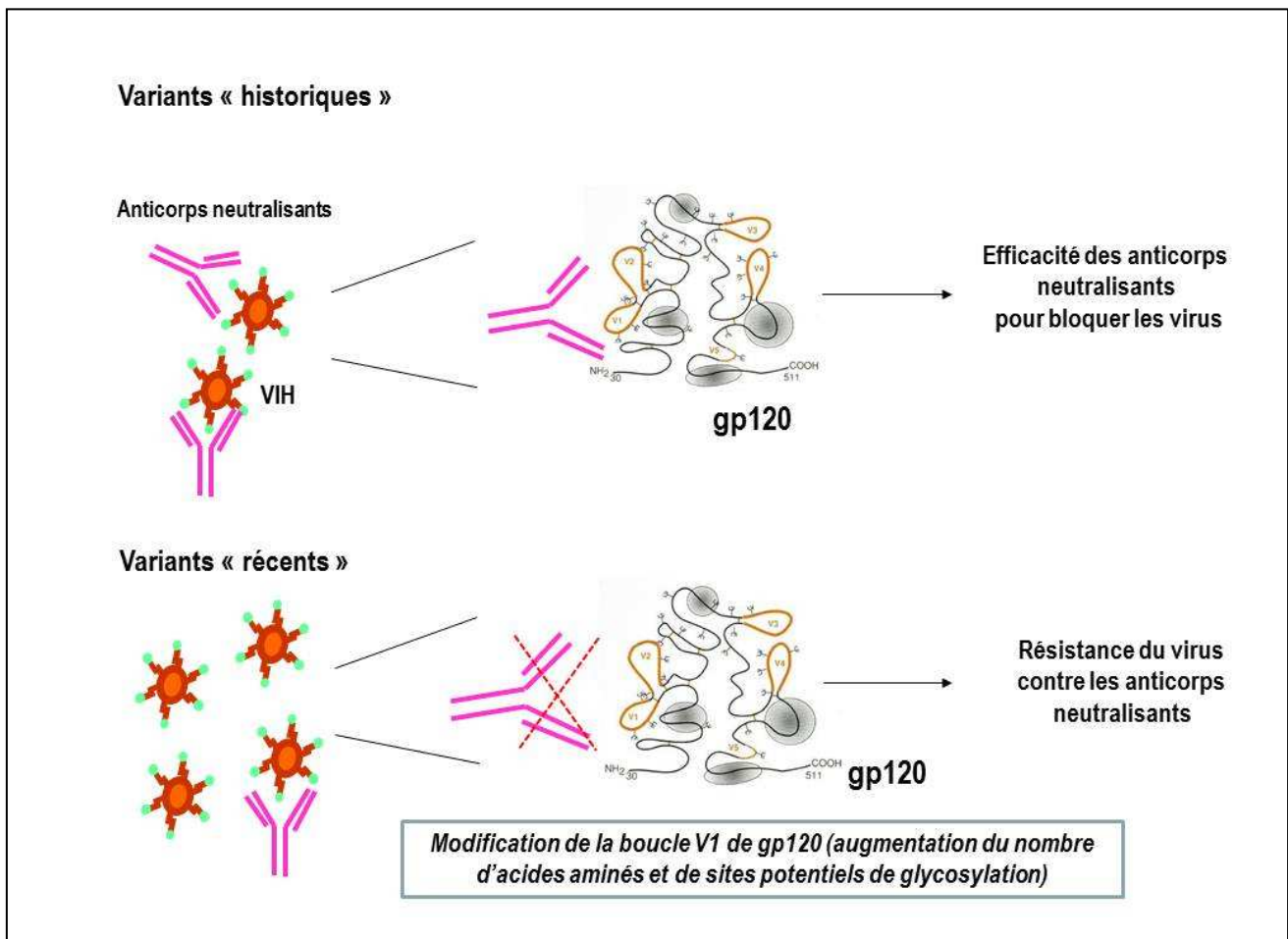
Ils ont alors montré que les variants viraux du groupe «patients historiques» sont plus sensibles à la neutralisation par ces deux groupes, anciens ou récents, d'anticorps. Ainsi les anticorps spécifiques des nouveaux variants semblent, contre toutes attentes, plus efficaces contre des variants anciennement apparus¹. Ces données ont alors montré que le virus a évolué dans le temps pour développer une résistance plus accrue aux anticorps liant la zone de fixation de CD4.

Ces chercheurs ont alors suggéré que cette résistance à influencer la production d'anticorps neutralisants chez les patients nouvellement infectés. Pour tester cela, ils ont comparé le pouvoir de neutralisation des anticorps des 3 groupes de patients, le premier datant de 1985-86, le second de 1987-89, et le troisième de 1990-96, sur un panel de 23 variants viraux. Ils ont alors constaté que la neutralisation est moins efficace avec le temps. De plus, le sérum du dernier groupe, moins efficace pour neutraliser les virus, possède moins d'anticorps neutralisants que celui du premier groupe. Ainsi, les individus récemment infectés développent des réponses-anticorps plus faibles et moins efficaces que leurs confrères infectés antérieurement.

Les chercheurs se sont ensuite intéressés aux mécanismes moléculaires responsables de cette résistance virale. Ils ont noté au niveau de la protéine gp120 de l'enveloppe un agrandissement d'environ 10 acides aminés au niveau de la boucle V1 et une augmentation du nombre des sites pouvant permettre la fixation de résidus sucrés.

D'autres études relatant des observations similaires, également réalisées sur des patients d'Europe et des Etats-Unis, créditent ces résultats qui doivent cependant être aussi validés sur des patients d'autres continents. Ainsi, le VIH ne cesse de s'adapter continuellement à la réaction immunitaire humorale à laquelle il fait face. Ces données très importantes sont donc à prendre en considération pour les études de conception d'un vaccin thérapeutique.

¹ En revanche, en ce qui concerne des AC qui ciblent une autre partie de l'enveloppe virale, la sous-unité gp41, ils plus efficaces contre les nouveaux variants viraux.



Adaptation of HIV-1 envelope gp120 to humoral immunity at a population level. Bunnik EM, Euler Z, Welkers MR, Boeser-Nunnink BD, Grijsen ML, Prins JM, Schuitemaker H. *Nat Med.* 2010 Sep;16(9):995-7.

Dégradation osseuse et VIH

Contrairement aux idées reçues, l'os est un tissu en constant renouvellement puisque chez les vertébrés adultes, 10 % du squelette osseux est remplacé chaque année par de l'os néoformé. L'homéostasie osseuse résulte de l'équilibre dynamique entre la formation osseuse assurée par les ostéoblastes et la résorption effectuée par les ostéoclastes d'origine hématopoïétique, les seules cellules capables de dégrader les tissus minéralisés. L'équilibre entre ces deux processus antagonistes est régulé par un grand nombre de facteurs² notamment les cytokines dont RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand). On peut cependant se demander pourquoi des pathologies osseuses apparaissent chez les malades du SIDA ?

Les premiers liens entre le système immunitaire et la physiologie osseuse ont été établis après l'identification de facteurs sécrétés par les cellules de l'immunité, capables d'activer la différenciation ostéoclastique. On a mis en évidence que de très nombreuses molécules régulatrices des cellules immunitaires³ jouaient également un rôle dans la biologie des ostéoclastes et des ostéoblastes⁴.

² M-CSF, *macrophage colony stimulating factor*, des interleukines IL-1, 6, 11, 17...), des hormones (calcitonine, PTH ou parathormone, 1,25-dihydroxyvitamin D3, prostaglandine E2, leptine), des neuromédiateurs, des récepteurs membranaires, des molécules de signalisation intra- et inter-cellulaire et des facteurs de transcription.

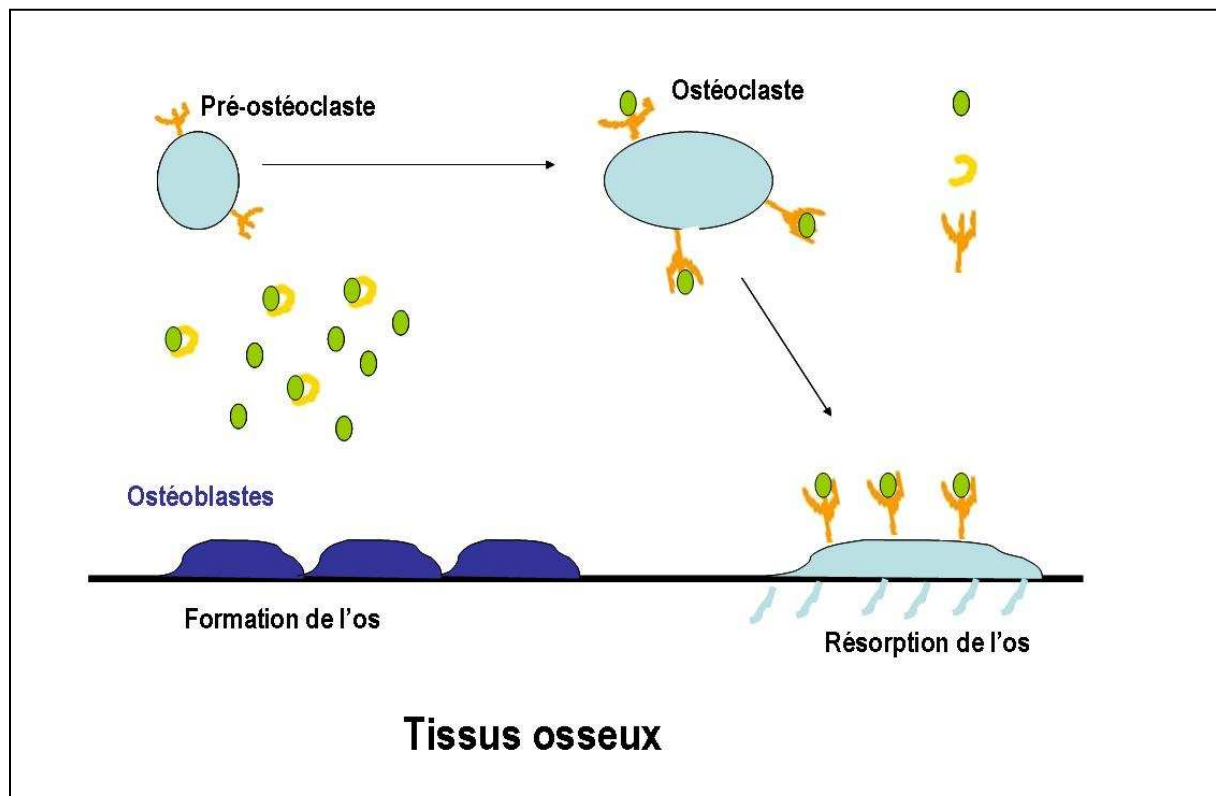
³ Cytokines, récepteurs, facteurs de transcription, etc.

⁴ L'ensemble de ces données conduit à penser que l'os et le système immunitaire ne sont pas deux entités distinctes mais considérées comme deux parties intégrantes de l'ostéo-immunosystème, ce qui a abouti, il y a quelques années, à l'émergence d'un nouveau champ de recherche : l'ostéo-immunologie.

Les deux manifestations typiques du vieillissement osseux sont la perte des défenses immunitaires et la dégradation osseuse. De manière étonnante, ces deux pathologies sont typiques du SIDA. Malgré les bénéfices de la thérapie antirétrovirale fortement active (HAART), l'ostéoporose et les fractures osseuses sont très nombreuses et peuvent avoir de graves conséquences chez ces malades.

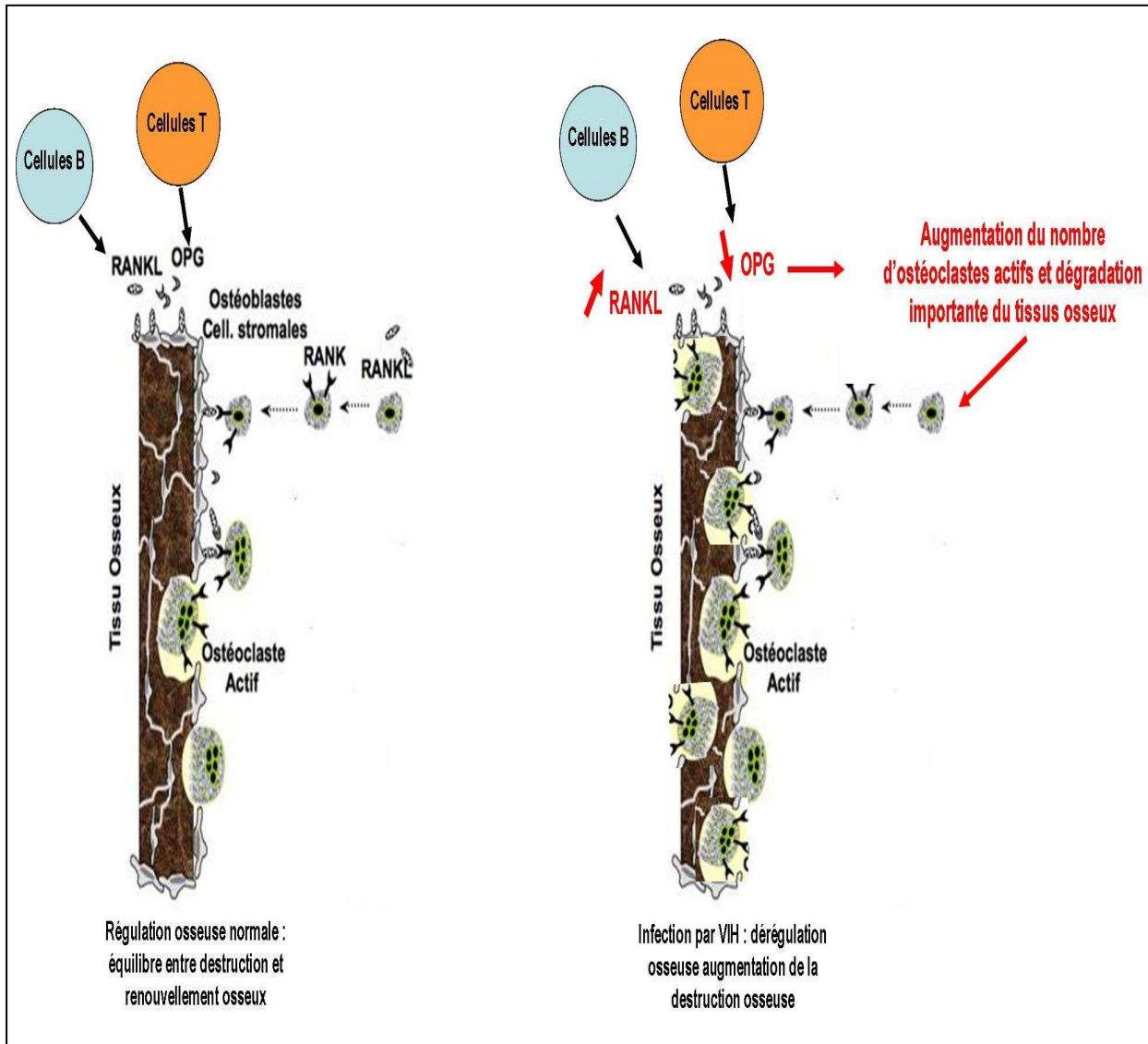
Mais comment cette conjonction est-elle possible ? En effet l'équilibre entre formation et destruction osseuses repose sur la balance OPG / RANKL.

L'ostéoblaste a un double rôle : construire l'os (en sécrétant les différents constituants osseux: collagène et glycoprotéines) et activer les ostéoclastes qui sont les cellules responsables de la résorption osseuse. D'une part, en diminuant le pH, d'autre part, en sécrétant des enzymes protéolytiques, ce qui amène la dégradation de la trame osseuse. Trois molécules permettent aux ostéoclastes et aux ostéoblastes de communiquer et forment une triade moléculaire :OPG, RANK, RANKL. L'OPG est un récepteur leurre pour RANKL dont le récepteur principal est RANK qui est présent sur les précurseurs ostéoclastiques et les ostéoclastes matures. La liaison de RANKL aux récepteurs RANK permet non seulement la fusion des précurseurs en ostéoclastes mais également la survie de ces derniers. La formation du complexe OPG / RANKL ne permet plus à RANKL de se fixer aux récepteurs RANK.



Si cette balance est déséquilibrée, comme pour les malades du SIDA, et que RANKL est en excès, alors il y a un nombre d'ostéoclastes trop important. C'est ce qui accroît la perte osseuse. Si l'OPG est en excès, alors il y aura moins d'ostéoclastes d'où une formation osseuse importante. Le système RANKL, RANK, OPG est le médiateur ultime contrôlant les ostéoclastes. Les cellules B du système immunitaire sont une source significative de RANKL et les cellules T sont reconnues comme productrices d'OPG. On comprend alors aisément que lors d'infections par le VIH, les dégâts causés sur le système immunitaire puissent influencer cette triade moléculaire et ainsi causer d'énormes dégâts au niveau de la régénérescence osseuse.

Des chercheurs se sont intéressés à l'impact du VIH sur le squelette. Ils ont travaillé sur des rats transgéniques exprimant les gènes du VIH sauf gag et pol. Ils ont montré une diminution significative du volume osseux, et de la taille des os au sein de ces rats. Ces études ont révélé également que le renouvellement osseux n'était pas modifié mais, qu'en revanche, il y avait un taux très élevé d'ostéoclastes responsables de cette résorption. Ceci semblerait venir d'une perturbation immunologique au sein des cellules immunitaires B qui produisent le facteur RANKL, entraînant alors une surproduction de RANKL.



Malgré l'absence de traitement possible de cette perte osseuse, cette étude amorce l'explication des causes responsables des destructions osseuses massives rencontrées chez les patients infectés, et peut ainsi mener à de nouveaux espoirs pour prévenir ces complications au sein de cette population.

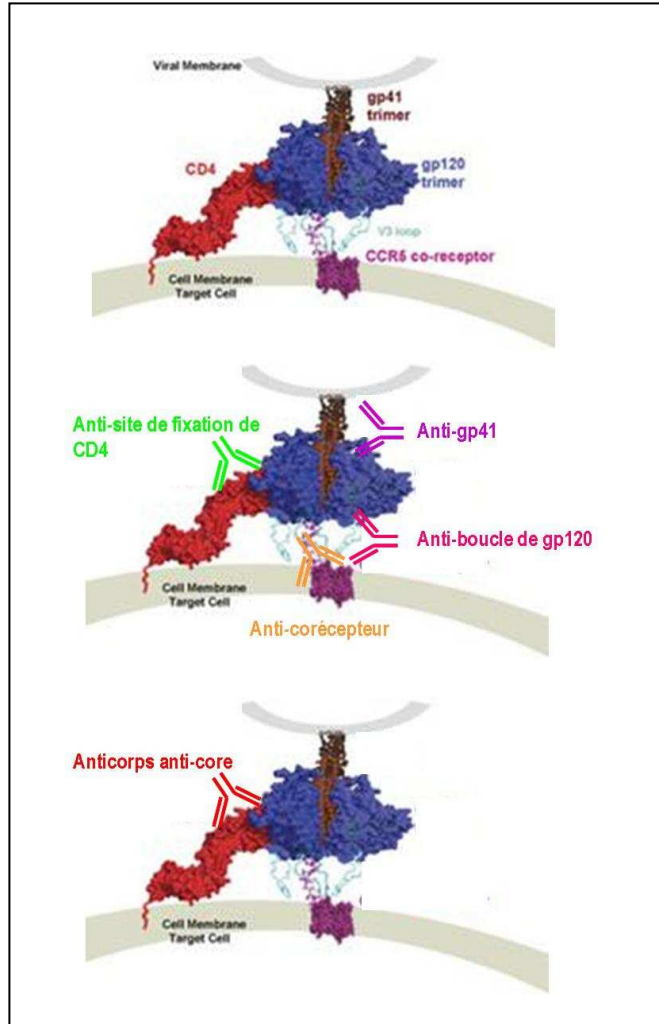
Alterations in the immuno-skeletal interface drive bone destruction in HIV-1 transgenic rats. Vikulina T, Fan X, Yamaguchi M, Roser-Page S, Zayzafoon M, Guidot DM, Ofotokun I, Weitzmann MN. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Aug 3;107(31):13848-53.

Une cible d'anticorps neutralisants mieux caractérisée

Si on est encore loin de posséder un vaccin préventif, la production d'un vaccin curatif est en revanche envisageable. Cela passe nécessairement par la découverte d'anticorps capables non seulement de bloquer le virus, mais encore aptes à reconnaître un large spectre de souches virales. La recherche a fait des progrès considérables ces dernières années en s'appuyant sur les données immunologiques disponibles chez des personnes porteuses du virus. Il a ainsi été possible de définir des régions du virus capables de susciter une réponse immunitaire efficace. En prélevant les anticorps présents chez ces personnes, les plus performants ont été retenus pour en définir la cible au niveau des différents constituants du virus. On vient de caractériser aujourd'hui un domaine de l'enveloppe virale qui serait également la cible d'anticorps neutralisants.

Des chercheurs de l'Université Rockefeller à New-York ont précédemment travaillé sur 500 anticorps produits par six patients possédant des quantités d'anticorps neutralisants très élevées. Ils ont alors constaté que ces anticorps ont de fortes affinités pour les boucles variables de la sous-unité gp120 de l'enveloppe, le site de fixation à CD4 et plusieurs sites de la sous-unité transmembranaire de l'enveloppe. De plus, certains de ces anticorps hétérogènes reconnaissent un ou plusieurs sites de l'enveloppe proche de celui de fixation à CD4 appelés, « core ». Cette région n'est pas bien caractérisée, mais elle est la cible de près d'un tiers des anticorps neutralisants.

Ces chercheurs se sont alors intéressés à la caractérisation de la région « core ». Pour ce faire, ils ont dans un premier temps dressé la cartographie des sites reconnus par les anticorps « anti-core » et ont montré qu'ils reconnaissent une structure composée de 3 acides aminés spécifiques dans une région précise de gp120. Cependant, toutes mutations inhibent la reconnaissance. Ils ont complété ces données en mettant en évidence que cette région semble fortement conservée au sein de différentes souches du VIH et qu'elle est reconnue par des anticorps provenant de différents sujets. Finalement, il s'avère que ces 3 acides aminés sont essentiels pour l'infection, ce qui explique pourquoi lorsqu'ils sont masqués par des anticorps la réplication virale ne peut plus avoir lieu.



Cette étude souligne le grand intérêt qu'il faut porter aux anticorps « anti-core » du fait de leur puissance de neutralisation et de l'étendue de leur reconnaissance. Ils sont une piste pour développer un vaccin efficace contre le VIH.

Human anti-HIV-neutralizing antibodies frequently target a conserved epitope essential for viral fitness. Pietzsch J, Scheid JF, Mouquet H, Klein F, Seaman MS, Jankovic M, Corti D, Lanzavecchia A, Nussenzweig MC. **J Exp Med.** 2010 Aug 30;207(9):1995-2002.