

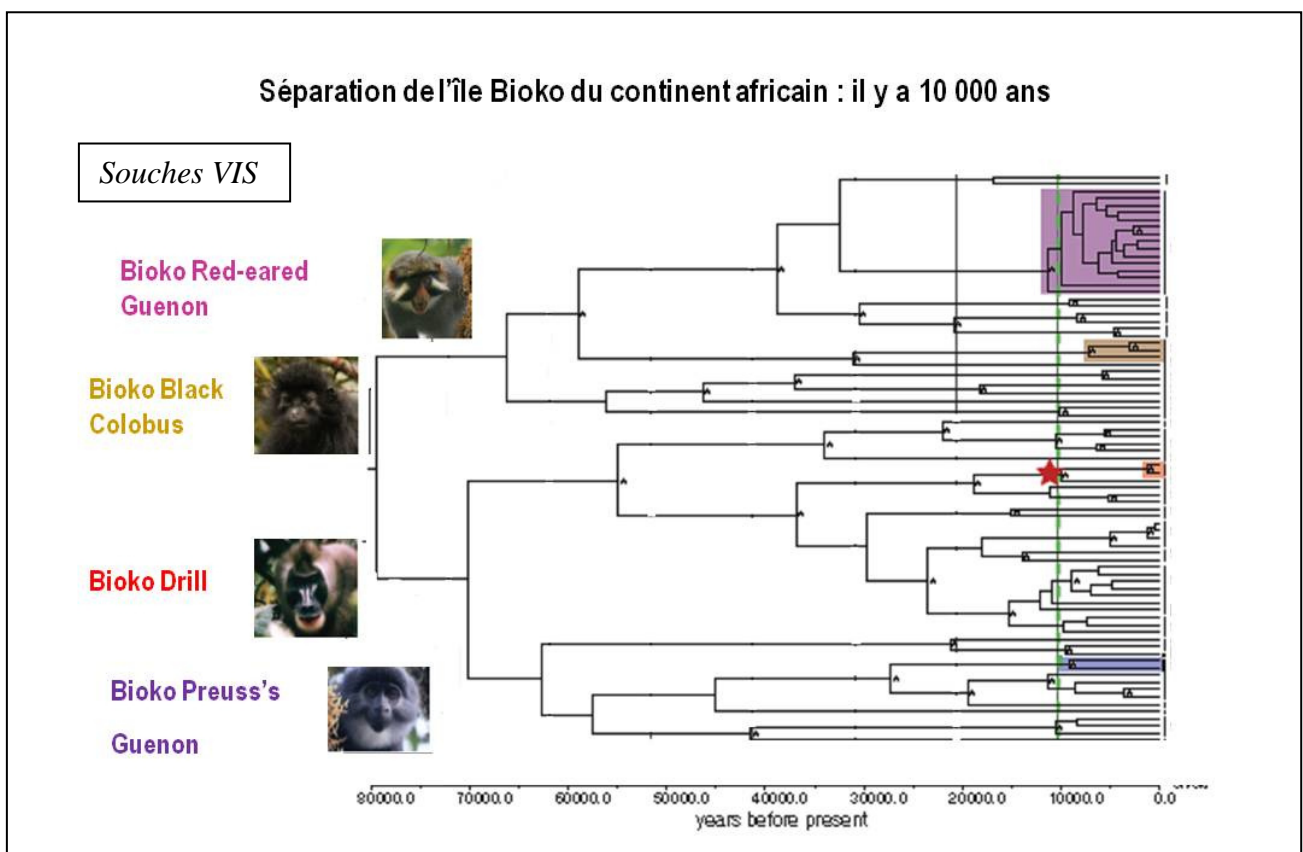


*Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les plus importantes revues internationales.*

## Un virus qui ne fait pas son âge

Le virus d'immunodéficience simienne (VIS) est un virus apparenté au VIH qui touche exclusivement les singes. De nombreuses espèces d'Afrique sont porteuses du VIS sans développer le SIDA. Ce virus ne peut conduire à la maladie que lors de son passage d'une espèce à l'autre. Par exemple, la souche VIS<sub>sm</sub> du singe mangabé enfumé<sup>1</sup> d'Afrique de l'Ouest provoque un SIDA chez le macaque rhésus que l'on trouve en Asie. Cette présence régulière du VIS chez les primates africains laisse penser qu'ils sont très anciens. Cependant, par les techniques actuelles de calcul, on estime que les VIS existent depuis quelques siècles. Une étude montre aujourd'hui qu'ils seraient bien plus anciens.

Des chercheurs ont en effet travaillé sur une cohorte de singes de l'île de Bioko en Guinée équatoriale. Cette île est apparue il y a 10 à 12 000 ans par l'avancée de la mer. On a réalisé des tests sur des échantillons d'animaux sauvages de cette île. Sur 79 individus, 22 sont VIS-positifs parmi 4 espèces de singes et des analyses plus fines révèlent même 4 souches VIS encore non caractérisées de nos jours<sup>2</sup>, mais chacun de ces VIS Bioko possède un lien de parenté avec un virus continental. Une telle diversité empêche de penser que c'est l'homme qui a introduit des singes infectés chez les populations sauvages de l'île de Bioko. Ainsi les variants continentaux et insulaires ont certainement dû évoluer indépendamment au moins depuis que l'île s'est séparée du continent.



<sup>1</sup> *Cercocebus atys*.

<sup>2</sup> *Cercopithecus erythrotis erythrotis* (SIVreg-Bioko), *Colobus satanas satanas* (SIVblc-Bioko), *Cercopithecus preussi insularis* (SIVprg-Bioko) et *Mandrillus leucophaeus poensis* (SIVdrl-Bioko).

Les Chercheurs ont alors voulu caractériser l'ancêtre commun de ces souches VIS continentales et insulaires pour évaluer son « âge ». Ils ont estimé qu'il aurait plus 32 000 ans, voire plus de 100 000 ans, alors que l'on pensait que le VIS avait seulement quelques milliers d'années. Ces différences d'appréciation jettent bien sûr un doute sur les estimations de l'âge du VIH qui aurait près de 100 ans.

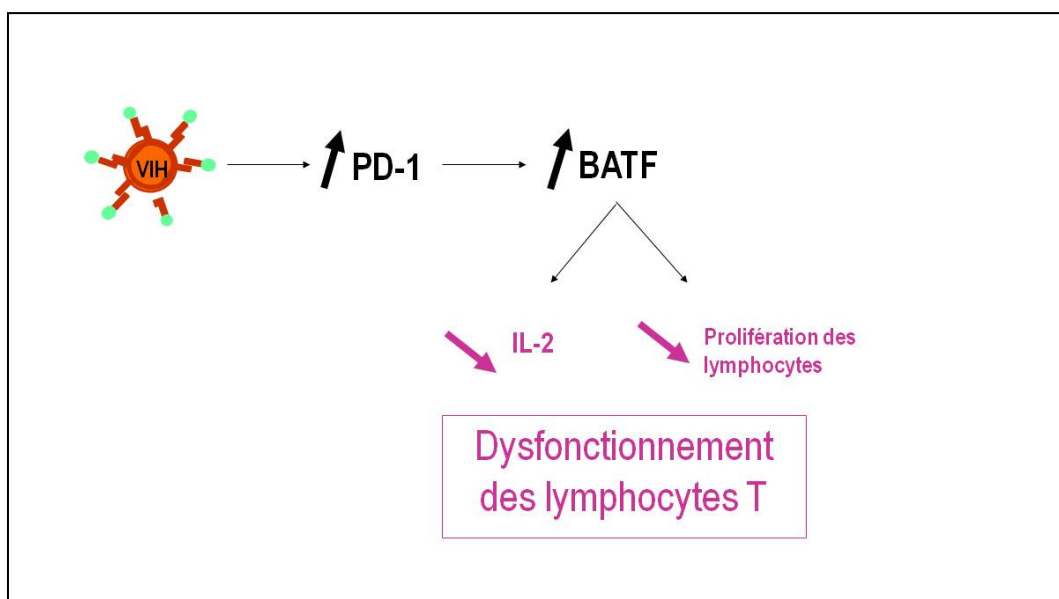
On peut alors penser que des rencontres entre l'homme et ces virus ont pu se faire depuis bien des siècles ! Ce sont les changements de comportements humains ou écologiques<sup>3</sup> qui ont favorisé le développement du VIH chez l'homme.

**Island biogeography reveals the deep history of SIV.** Worobey M, Telfer P, Souquière S, Hunter M, Coleman CA, Metzger MJ, Reed P, Makuwa M, Hearn G, Honarvar S, Roques P, Apetrei C, Kazanji M, Marx PA. *Science*. 2010 Sep 17;329(5998):1487.

### PD-1 et BATF : deux relais pour le VIH

Le VIH cible des cellules du système immunitaire, ce qui conduit à des désordres fonctionnels au sein des lymphocytes TCD4+ (LTCD4+) et des lymphocytes TCD8+ (LTCD8+). Ainsi l'infection provoque l'épuisement des lymphocytes T<sup>4</sup>, par l'expression de facteurs d'inhibition tels que le PD-1 (programmed death-1) : ce dernier dérégule les fonctions antivirales spécifiques des cellules T<sup>5</sup>. Les explications de cette inhibition par PD-1 restaient jusqu'alors mal connues. On pense aujourd'hui qu'il agit en activant l'expression d'autres facteurs délétères pour les lymphocytes T.

Des chercheurs ont étudié les profils d'expression des gènes dans des LTCD8+ issus de patients infectés. Ils ont alors comparé ces profils d'expression parmi 18 patients infectés dits « progressseurs<sup>6</sup> » et 24 patients dits « contrôleurs<sup>7</sup> ». Tout d'abord, ils ont remarqué des différences d'expressions des gènes chez les patients « progressseurs » et « contrôleurs » : Certains gènes ne sont actifs que chez les « progressseurs ». Ils ont alors regardé ces gènes après la fixation de PD-1 : ils en distinguent beaucoup qui s'expriment fortement au sein des seules cellules T malades chez les « progressseurs ». Parmi ces gènes, ils ont détecté le facteur BATF<sup>8</sup> qui appartient à un groupe de facteurs de transcription régulant de nombreuses fonctions cellulaires. L'expression de BATF est multipliée par 2 ou 3 après fixation de PD-1, ce qui entraîne une diminution de la sécrétion d'IL-2 et de la prolifération cellulaire.



<sup>3</sup> Voir lettre de SIDABLOG n°4.

<sup>4</sup> Défaut de sécrétion de cytokines comme IL-2.

<sup>5</sup> Voir lettre SIDABLOG n°36.

<sup>6</sup> Qui en absence de traitement ont des charges virales très élevées.

<sup>7</sup> Qui ont un contrôle naturel de la charge virale. Voir lettre SIDABLOG n° 11.

<sup>8</sup> Basic leucine transcription factor ATF-like.

Ils ont aussi montré que des facteurs inhibiteurs de lymphocytes, tels que PD-1, pourraient permettre de réduire les réservoirs de cellules T infectées. En particulier, PD-1 favorise l'expression de BATF qui dégrade les cellules. Ces chercheurs ont également montré que PD-1 et BATF sont impliqués dans le dysfonctionnement des lymphocytes T des souris infectées par le cytomégalovirus murin.

Cependant, ces études n'identifient pas le mécanisme direct ou indirect par lequel PD-1 entraîne une surexpression de BATF. Elles permettent seulement de montrer l'intérêt de ce facteur pour développer des études plus poussées : on sait maintenant que PD-1 participe au dysfonctionnement des lymphocytes T par l'intermédiaire de BATF. De surcroît, cela montre que les analyses génomiques des réponses cellulaires T chez les patients permettent d'identifier de nouveaux régulateurs, cibles éventuelles de nouvelles voies thérapeutiques.

**Transcriptional analysis of HIV-specific CD8+ T cells shows that PD-1 inhibits T cell function by upregulating BATF.** Quigley M, Pereyra F, Nilsson B, Porichis F, Fonseca C, Eichbaum Q, Julg B, Jesneck JL, Brosnahan K, Imam S, Russell K, Toth I, Piechocka-Trocha A, Dolfi D, Angelosanto J, Crawford A, Shin H, Kwon DS, Zupkosky J, Francisco L, Freeman GJ, Wherry EJ, Kaufmann DE, Walker BD, Ebert B, Haining WN. *Nat Med.* 2010 Oct;16(10):1147-51.