



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.

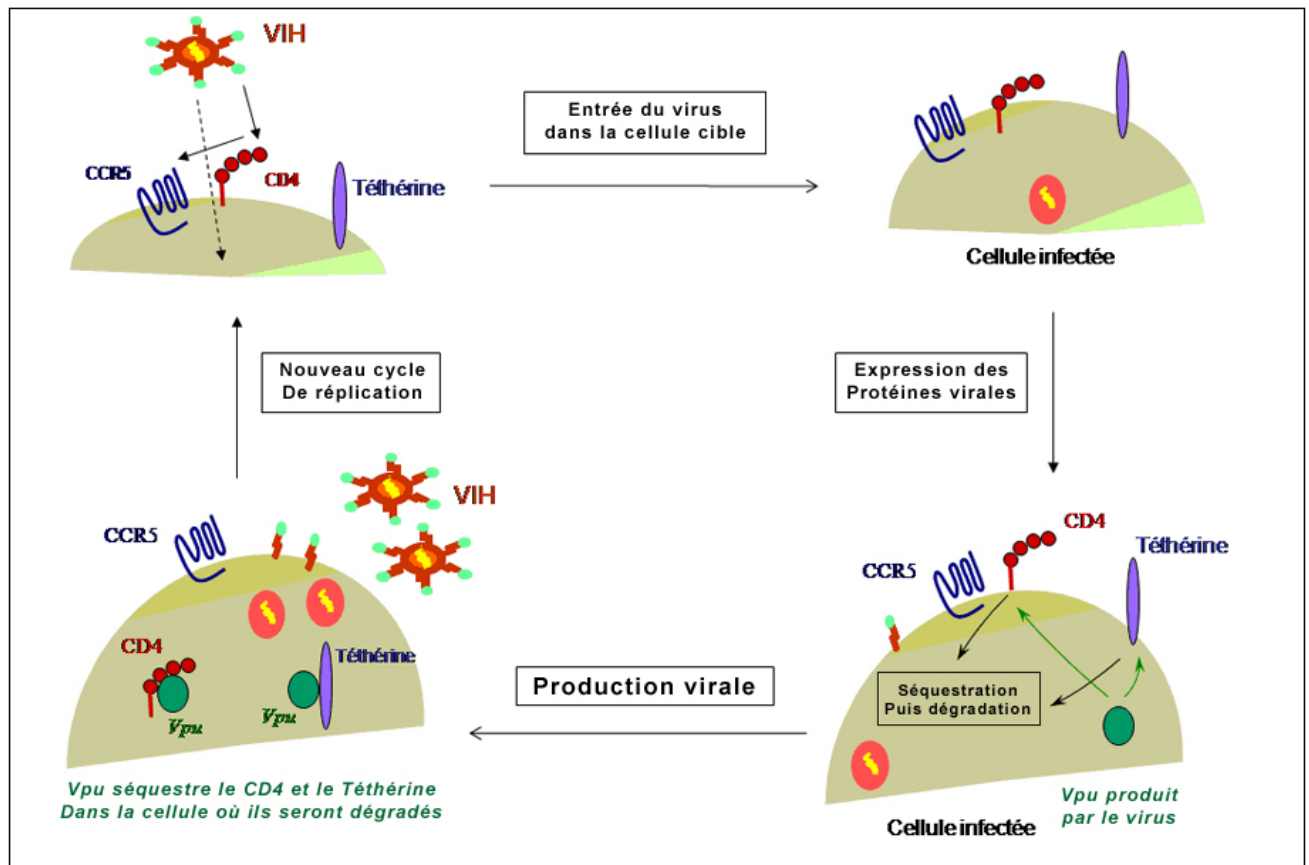
## Du singe à l'homme : comment le virus s'est adapté

On sait qu'il existe une coévolution entre les éléments pathogènes et les mécanismes de défense de l'organisme. Lorsqu'une innovation cellulaire permet de bloquer l'action d'un virus, celui-ci s'adapte. Dans le cas particulier du VIH, des mécanismes cellulaires mettant en jeu la téthérine se sont révélés particulièrement efficaces : ils bloquent l'infection des cellules. Mais le virus réagit par l'apparition d'une protéine bloquant l'action de la téthérine. On sait aujourd'hui davantage comment l'un et l'autre de ces acteurs ont évolué au cours du temps pour comprendre leur rôle sur la transmission virale au sein d'une espèce mais surtout entre espèces.

### La protéine Vpu

La téthérine est une protéine cellulaire qui bloque l'infection. Le VIH tente de la détruire par une de ses protéines : la Vpu. On la retrouve aussi dans certains virus proches du VIH qui infectent les singes. C'est une protéine dite accessoire car elle est surtout nécessaire *in vivo* à la réplication du virus et à la progression de la maladie.

Elle possède deux fonctions principales chez le virus responsable de la pandémie<sup>1</sup>, VIH-1M (**Figure 1**). La première est de séquestrer le récepteur viral CD4 à l'intérieur de la cellule infectée afin de le dégrader, empêchant ainsi la surinfection et facilitant le bourgeonnement des virus produits. La seconde est de bloquer l'action de la téthérine qui empêche leur bourgeonnement. Les propriétés de Vpu ne sont pas les mêmes dans les autres sous-groupes VIH-1, O et N, et dans les virus de l'immunodéficience simienne (VIS).

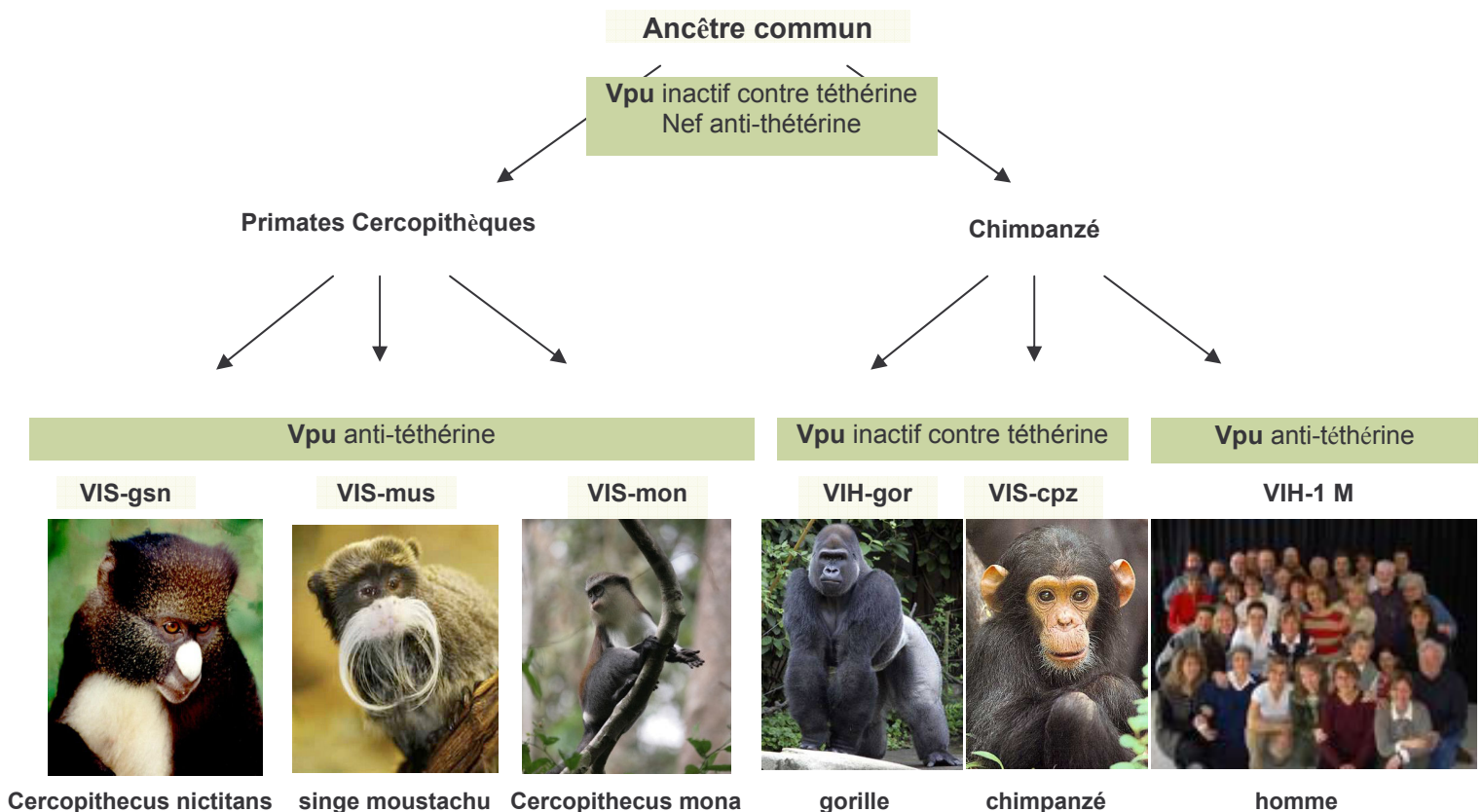


<sup>1</sup> Actuellement, on distingue 4 groupes M, N, O et P. Le groupe M est responsable de la pandémie, les autres sont rares.

## Comment la Vpu a-t-elle évolué au cours du temps ?

Une étude<sup>2</sup> a été entreprise pour établir l'histoire de la Vpu et comprendre comment ses principales fonctions ont favorisé la transmission du virus vers une espèce plutôt qu'une autre. Les séquences de Vpu codées par les virus de l'immunodéficience présentes chez différentes espèces ont été comparées entre elles.

Vpu est présent chez un grand nombre de VIS : essentiellement, les VIS de différents cercopithèques<sup>3</sup>, c'est-à-dire le VISgsn, le VISmus et VISmon ; le VIS du chimpanzé, VIScpz ; le VIS du gorille VIHgor. Chez l'ancêtre commun à ces primates, une autre protéine accessoire, Nef plutôt que la Vpu, bloquerait la téthérine (**Figure 2**).



**Figure 2** : Etude de la fonction anti-téthérine de Vpu.

L'alignement de 26 séquences de Vpu permet d'établir une certaine variabilité entre les Vpu de Lentivirus de Primates mais révèle que quelques caractères<sup>4</sup> sont hautement conservés.

La Vpu issue du VIH-1M, responsable de la pandémie, apparaît efficace dans son action anti-téthérine de l'homme, du Chimpanzé ou du Gorille. Son action est beaucoup plus limitée en présence de téthérine du Singe vert d'Afrique ou du Macaque Rhésus. Parmi les sous-groupes rares de VIH-1, la Vpu de VIH-1O ne bloque pas la téthérine, alors que celle de VIH-1N la bloque<sup>5</sup>. Les Vpu issues de VISgsn, VISmus et VISmon, comme celle de VIH-1M, bloquent la téthérine de leur espèce, mais non pas celles du chimpanzé et du gorille.

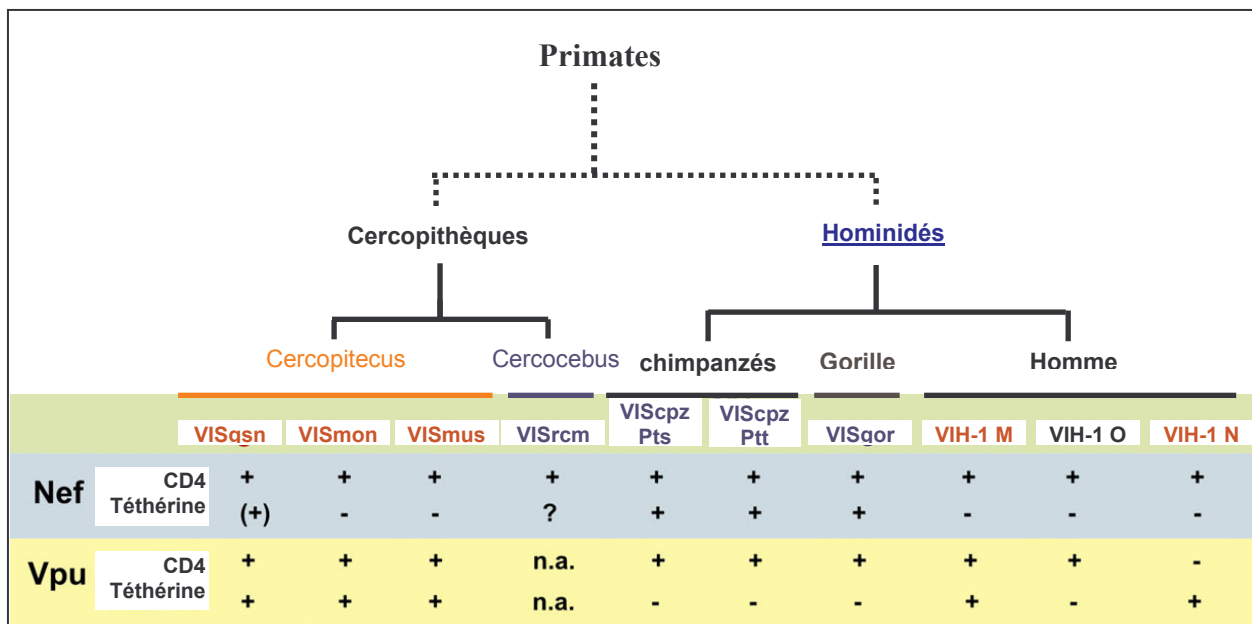
<sup>2</sup> Daniel Sauter, Michael Schindler, coll and Frank Kirchhoff. **Tetherin-Driven Adaptation of Vpu and Nef Function and the Evolution of Pandemic and Nonpandemic HIV-1 Strains** Cell Host & Microbe 6, 409–421, November 19, 2009.

<sup>3</sup> VISgsn pour *greater spot-nosed* (Cercopithecus nictitans), VISmus pour singe **moustachu**, VISmon pour **mona** (C.mona).

<sup>4</sup> Domaine d'ancrage de la protéine à la membrane des cellules ; structure en hélice ; deux résidus impliqués dans la fonction de dégradation de CD4 dont au moins un est toujours conservé.

<sup>5</sup> Sur 3 souches de VIH-1N testés 1 sur 3 apparaît bloquer la téthérine.

Enfin, les Vpu présentes chez le Chimpanzé et le Gorille (respectivement apportées par VIScpz, VISgor) n'ont pas d'action antagoniste contre la téthérine. Celle-ci ne permet pas de comprendre comment le virus a pu se propager d'une espèce à l'autre. Pour cela, les chercheurs ont comparé les activités de Nef et Vpu de différents virus VIH-1 et VIS. L'ensemble des résultats obtenus par l'équipe sont résumés dans la **figure 3**.



**Figure 3** : Evolution des protéines Vpu et Nef en fonction des espèces.

*VIS cpz Pts et VIS cpz Ptt différents par leur origine géographique (chimpanzés de l'Est vs Centre, respectivement).*

Les fonctions de dégradation de CD4 et de blocage de la téthérine semblent conservées dans les protéines Vpu des autres lentivirus non-primates mais à différents degrés d'efficacité. Tout d'abord, toutes les protéines Vpu, sauf celles du VIH-1N, dégradent le récepteur CD4.

En revanche, de manière très surprenante on a découvert que le virus SIVcpz (précurseur du VIH-1 chez les chimpanzés) utilise la protéine Nef comme antagoniste de la téthérine au lieu de Vpu. Or la téthérine humaine est insensible à Nef, empêchant la transmission du virus du singe à l'homme. Ainsi, les fonctions de dégradation de CD4 et de la téthérine sont bien conservées chez les Lentivirus des Primates. Elles apparaissent essentielles dans la transmission du virus à l'homme et de sa pathogenèse car il a fallu cette activité pour instaurer les conditions d'infection.

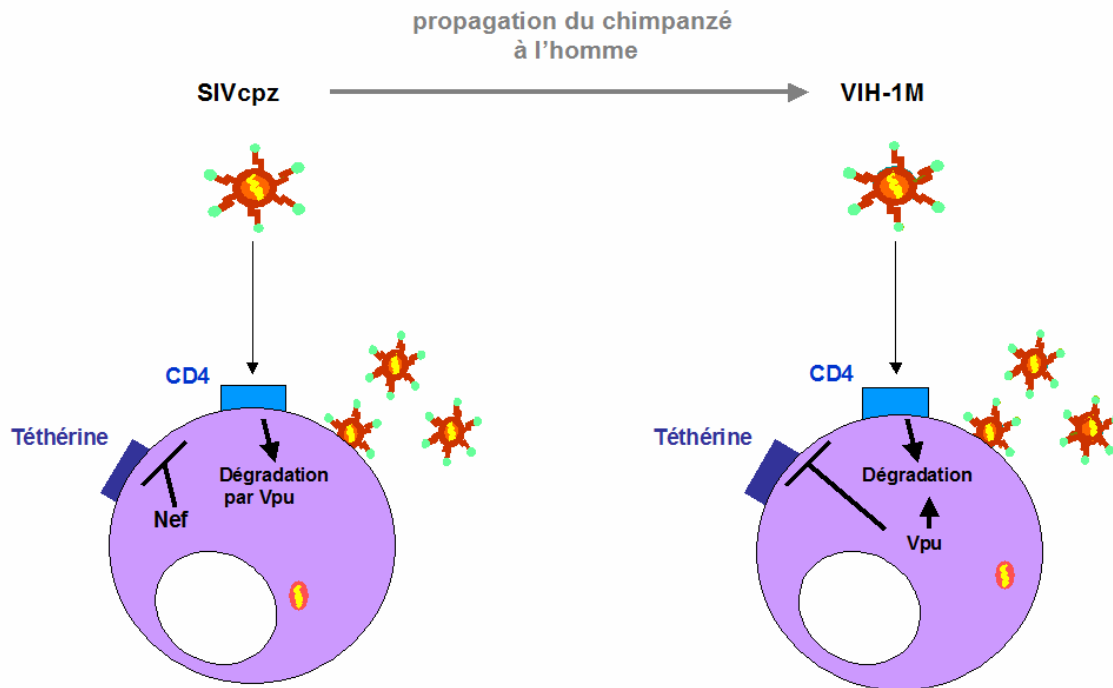
Selon ces chercheurs, le basculement de Nef à Vpu associé à l'action anti-téthérine aurait facilité les infections virales entre primates et en particulier du chimpanzé à l'homme. L'aspect multifonctionnel des protéines Vpu et Nef facilite la transmission entre espèces. Sans cela, la téthérine constituerait une excellente barrière contre la transmission virale, en particulier du singe à l'homme.

Ainsi, il semble que seul le groupe M du VIH-1 ait acquis une protéine Vpu entièrement fonctionnelle, capable de contrecarrer les facteurs cellulaires humains bloquant le développement du virus (**figure 4**). Ceci pourrait expliquer qu'une seule des trois transmissions indépendantes du virus du chimpanzé à l'homme, celle du groupe M porteur d'une Vpu multifonctionnelle, est responsable de la pandémie du VIH dans le monde.

## Une capacité d'adaptation hors du commun

Encore une fois, l'étude de la Vpu prouve combien le virus est capable de se transformer au cours du temps. Chaque fois que l'organisme l'a agressé, il s'est adapté. Il ne comporte que neuf<sup>6</sup> gènes mais se transforme sans cesse. Même si plusieurs d'entre eux, comme Vpu et Nef, ont la même fonction, cette redondance s'explique par l'évolution et surtout sa capacité d'adaptation phénoménale.

C'est ainsi qu'il est passé d'une espèce à l'autre. Alors que les cellules des primates ont constitué leur défense antivirale pendant des millénaires, le virus semble avoir mis en place rapidement des réponses adaptées. On comprend donc mieux aujourd'hui comment il a pu se propager et avec quelle force.



**Figure 4** : Transmission du virus du chimpanzé à l'homme. Seul le sous-groupe VIH-1M ayant une tétrérine capable de dégrader le CD4 et de bloquer la tétrérine est responsable de la pandémie. Les sous-groupes VIH-1O (Vpu inactive contre la tétrérine) et VIH-1N (Vpu inactif contre CD4) ne sont responsables que d'un nombre restreint d'infections.

<sup>6</sup> Le génome du VIH est composé de neuf gènes : trois principaux *gag*, *pol* et *env*, qui définissent la structure du virus, et six autres gènes, *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* et *vpu*.