



Identification d'un nouveau facteur cellulaire limitant la multiplication du VIH-1

La découverte d'un facteur cellulaire limitant l'infection par le VIH-1 de cellules clés du système immunitaire, les cellules dendritiques, permet de mieux comprendre la physiopathologie de l'infection. Cette découverte permet également d'envisager, à terme, que soient développées de nouvelles stratégies vaccinales. Obtenus par une équipe de l'Institut de génétique humaine du CNRS, en collaboration avec une équipe de l'Institut Pasteur (Unité virus et immunité/CNRS URA 3015) et de l'Institut Cochin (U567 Inserm / UMR 8104 du CNRS / Université Paris Descartes), ces résultats sont publiés online dans la revue *Nature* le 25 mai 2011. Ces travaux ont reçu le soutien de l'ANRS, du SIDACTION, de la FRM et du Conseil Européen de la Recherche.

Les cellules dendritiques sont les sentinelles du système immunitaire. Présentes dans la peau, les muqueuses et les tissus lymphoïdes, elles détectent la présence de microbes et déclenchent une réponse immunitaire coordonnée. D'une part, elles émettent des signaux permettant de déclencher la réponse immunitaire de première ligne (innée). Elles capturent d'autre part l'intrus et le modifient pour en présenter des morceaux (les antigènes) aux cellules impliquées dans la réponse immunitaire spécifique. Dans le cas de l'infection par le VIH-1, ces fonctions ne sont qu'imparfaitement remplies. Si le virus est bien capturé par les cellules dendritiques, il ne les infecte qu'incomplètement et diminue ainsi probablement une réponse immunitaire optimale, innée et spécifique, dirigée contre le virus. En revanche, les cellules dendritiques peuvent être infectées plus « efficacement » par d'autres virus apparentés au VIH-1 : le VIH2 et le virus simien SIV. Ceci est dû à la présence d'une protéine virale particulière, Vpx, qui n'existe pas dans le VIH-1.

L'un des enjeux de la recherche est d'identifier les facteurs intracellulaires qui permettent aux cellules dendritiques de diminuer leur sensibilité à l'infection par le VIH-1. C'est l'identité d'un de ces facteurs que révèlent dans la revue *Nature*, Monsef Benkirane et ses collègues de l'Institut de génétique humaine du CNRS à Montpellier, en collaboration avec une équipe de l'Institut Pasteur (Unité virus et immunité/CNRS URA 3015), de l'Institut Cochin (U567 Inserm / UMR 8104 du CNRS / Université Paris Descartes) et avec le soutien de l'ANRS, du SIDACTION, de la FRM et du Conseil Européen de la Recherche.

Monsef Benkirane et ses collègues ont basé leurs travaux sur l'observation que les cellules dendritiques sont beaucoup plus sensibles à l'infection par le VIH-1 quand elles sont manipulées pour exprimer la protéine Vpx spécifique du VIH2 et du SIV. En isolant les protéines cellulaires interagissant avec Vpx, les chercheurs ont identifié SAMHD1. Cette protéine se révèle être le facteur qui limite la capacité du VIH-1 à infecter les cellules dendritiques. Elle inhibe en effet les toutes premières étapes du cycle viral, empêchant ainsi la réplication du virus.

SAMHD1 rejoint la famille des « facteurs de restriction intracellulaires » du VIH, qui comprend par exemple APOBEC3, Trim-5-alpha et Tetherin. Ces facteurs sont connus pour leur rôle dans le contrôle de la multiplication de certains virus. Mais contrairement à ce que l'on observe avec ces trois facteurs, le VIH-1 n'a probablement pas développé de mécanisme lui permettant de contrecarrer SAMHD1. Cette protéine cellulaire connue pour jouer un rôle dans la régulation de la réponse innée pourrait permettre au VIH-1 d'échapper à la réponse immunitaire. Cette découverte ouvre des perspectives nouvelles en recherche fondamentale et également pour les équipes qui travaillent à l'élaboration d'un vaccin thérapeutique et préventif ciblant les cellules dendritiques.

Source

Samhd1 is the dendritic and myeloid cells-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx

Nadine Laguette(1), Bijan Sobhian (1), Nicoletta Casartelli (2), Mathieu Ringeard (1), Christine Chable-bessia (1), Emmanuel Ségéral (3), Ahmad Yatim (1), Stéphane Emiliani (3), Olivier Schwartz (2) and Monsef Benkirane (1).

(1) Institut de Génétique Humaine, laboratoire de Virologie moléculaire, CNRS UPR1142, Montpellier, (2) Institut Pasteur, Virus and Immunology Unit, URA CNRS 3015, Paris, (3) Institut Cochin, U 567 Inserm, Université Paris Descartes UMR 8104 CNRS, Paris,

Nature, 25 mai 2011. <http://dx.doi.org/10.1038/nature10117>