

■■■■ **Le polymorphisme du SDF1, ligand naturel du récepteur CXCR4, est lié à un effet protecteur dans l'infection par le VIH.** Les souches de VIH isolées à partir de patients récemment infectés sont essentiellement monocytophiles et utilisent les co-récepteurs CCR5 et CCR2 en association avec la molécule CD4. Au cours de l'évolution de l'infection, le phénotype viral se modifie avec l'apparition de souches T-tropiques utilisant comme co-récepteurs CD4 et CXCR4 (*m/s n° 2, vol. 13, p. 264*). La chimiokine SDF1 (*stromal-derived factor*) est le ligand naturel de CXCR4. *In vitro*, SDF1 module l'expression de CXCR4 et inhibe l'infection par les souches T tropiques de VIH. L'équipe de Stephen J. O'Brien (National Cancer Institute, Frederick, MD, USA) a mis en évidence l'existence d'un polymorphisme de SDF1 β (l'un des deux variants transcriptionnels de SDF1) lié à une transition G \rightarrow A à la position 801 de la région 3' non traduite [1]. Moins de 5% des individus semblent homozygotes pour SDF1-3'A. L'influence du génotype SDF1 (+/+, +/3'A et 3'A/3'A) sur l'évolution de l'infection VIH vers le SIDA a été étudiée chez 2 419 sujets séropositifs suivis dans plusieurs cohortes aux États-Unis, et chez 435 individus exposés au VIH mais non infectés. Les précédentes études effectuées chez ces patients, par la même équipe [2], avaient montré l'existence de mutations des co-récepteurs CCR5 et CCR2 (CCR5- Δ 32 et CCR5-64I) liée à un retard de progression vers le SIDA. Ainsi, 25% à 30% des sujets survivant à long terme, n'ayant pas évolué vers le SIDA plus de 16 ans après le début de l'infection, possèdent le génotype protecteur CCR5- Δ 32 ou CCR2-64I. L'étude publiée récemment montre que les sujets homozygotes pour SDF1-3A ont également un meilleur pronostic; par exemple, 90% des patients ayant le génotype SDF1-3'A/3'A sont vivants 16 ans après la séroconversion contre moins de 40% des sujets n'ayant aucun allèle SDF1-3'A.

D'autre part, l'effet protecteur de SDF1-3'A s'ajoute à celui lié aux mutations de CCR5 et CCR2. Ainsi, aucun patient porteur d'un génotype protecteur lié aux mutations de CCR5, de CCR2 et au polymorphisme de SDF1 n'a été retrouvé parmi ceux ayant développé un SIDA ou décédés dans les 10 années suivant la séroconversion. Cette étude permet de montrer pour la première fois qu'un polymorphisme, ou une mutation, d'un des ligands des co-récepteurs du VIH, plutôt que ses co-récepteurs eux-mêmes, pourrait être lié à un effet protecteur contre le virus. Le fait que ce polymorphisme intéresse une région 3' non traduite de SDF1 est intrigant. Cette région du gène SDF1 est conservée entre différentes espèces et pourrait être une région régulatrice importante de l'expression de SDF1. Cela suggérerait que l'effet protecteur de SDF1 ne serait pas lié à sa structure tertiaire mais à la régulation de son expression et de sa synthèse. Le fait que l'effet protecteur de SDF1-3'A soit plus net chez un sous-groupe de patients déjà avancés vers le déficit immunitaire (CD4 < 200/mm³) suggère que SDF1 joue effectivement un rôle dans l'inhibition de l'infection par des souches T tropiques qui sont prédominantes à ce stade de l'infection. Enfin, si cette hypothèse était confirmée, cela serait un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation à visée thérapeutique de molécules SDF1, ou des variants de SDF1, surtout chez les patients ayant évolué vers le déficit immunitaire.

[1. Winkler C, *et al. Science* 1998; 279 : 389-93.]

[2. Smith MW, *et al. Science* 1997; 277 : 959-65.]

■■■■ **La protéine Nef du VIH protège les cellules infectées contre la lyse par les lymphocytes cytotoxiques.** Le rôle de la protéine Nef des lentivirus de primates restait

jusqu'à présent encore énigmatique. Nef n'est pas nécessaire à la croissance du virus en culture cellulaire *in vitro*. En revanche, dans l'organisme infecté, en l'absence d'un gène *Nef* fonctionnel, le virus ne se réplique qu'à bas bruit. La charge virale est réduite de plusieurs ordres de grandeur et est insuffisante pour entraîner l'apparition d'un syndrome d'immunodéficience. L'équipe de D. Baltimore vient de démontrer que Nef protège la cellule infectée contre la lyse spécifique par des lymphocytes cytotoxiques (CTL) dirigés contre le VIH [1]. Il a été récemment montré que Nef modifiait le trafic intracellulaire des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité MHC-I (*m/s n° 3, vol. 11, p. 478*), provoquant ainsi une diminution d'expression de surface de MHC-I [2]. Cette modulation de MHC-I (d'un facteur 3 à 300) est suffisante pour diminuer significativement le nombre d'épitopes viraux présentés par la cellule infectée. Pour démontrer l'effet protecteur de Nef, l'équipe américaine a utilisé un élégant test de lyse employant la cytofluorimétrie. En effet, le faible pourcentage de lymphocytes primaires qui peuvent être infectés *in vitro* par le VIH ne permet pas d'utiliser de façon quantitative les tests classiques de mesure de relargage de chrome 51. L'équipe de D. Baltimore a ajouté au virus un gène marqueur (codant pour la phosphatase alcaline), rendant les cellules infectées directement visualisables par cytofluorimétrie. Il devient alors aisé de quantifier les cellules infectées résistantes à la lyse. Des CTL anti-Gag éliminent ainsi de 60% à 90% des cellules infectées par un virus *Nef*⁻, alors que moins de 20% des cellules infectées par le virus *Nef*⁺ sont détruites. Le VIH, comme de nombreux autres virus pathogènes [3], possède donc un gène permettant l'échappement à la réponse immunitaire de l'organisme infecté. On comprend mieux pourquoi, malgré la présence de nombreux CTL dirigés contre les épitopes viraux

(représentant plus de 1% des lymphocytes CD8⁺ circulants chez les personnes séropositives), la charge virale reste très élevée chez les sujets non traités.

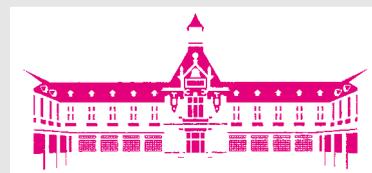
- [1. Collins KL, *et al. Nature* 1998; 391: 397-401.]
 [2. Schwartz O, *et al. Nat Med* 1996; 2: 338-42.]
 [3. Spriggs MK. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 101-30.]

■■■ **Méthylation du génome du virus d'Epstein Barr dans les lymphocytes normaux.** La méthylation aberrante des cytosines des dinucléotides CpG des gènes cellulaires et de leurs promoteurs est un phénomène bien connu dans les tumeurs et les lignées de cellules tumorales. Récemment, Herman *et al.* (Baltimore, MD, USA) ont apporté des arguments suggérant que la méthylation des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs peut participer à l'inactivation de ces derniers, et ainsi au déclenchement ou à la progression de la tumorigenèse, au même titre que l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs par mutation ou délétion [1]. L'infection des lymphocytes B, *in vitro*, par le virus d'Epstein Barr (EBV) permet leur immortalisation. Dans les cellules de ces lignées lymphoblastoïdes, le génome viral n'est pas méthylé, exprimant ainsi les onze protéines de latence transcrites à partir du promoteur C (Cp) (dont les antigènes immunodominants EBNA2, 3A, 3B et 3C) [2]. Au contraire, dans le cas du lymphome de Burkitt et de la maladie de Hodgkin, la méthylation des promoteurs des gènes de l'EBV, inhibe la transcription d'antigènes immunodominants et contribue à l'absence de reconnaissance par le système immunitaire des cellules infectées par l'EBV, favorisant ainsi la tumorigenèse. Cependant, la méthylation du génome viral n'est pas restreinte

aux tumeurs. En effet, Robertson *et al.* (Baltimore, MD, USA) montrent aujourd'hui que l'on peut détecter la méthylation de la région du génome de l'EBV en amont de Cp dans les lymphocytes normaux de volontaires sains porteurs de l'EBV [3]. La même équipe, a montré *in vitro* que la méthylation des îlots CpG inhibe la liaison d'un facteur cellulaire (CBF2 pour *cellular binding factor*) à sa séquence de fixation sur l'ADN, qui se trouve sur cette région de Cp, expliquant ainsi en partie la répression transcriptionnelle des gènes réglés par Cp [4]. La méthylation des cytosines est un système de défense cellulaire qui permet l'inactivation des séquences d'ADN étranger; dans le cas de l'EBV la méthylation du génome viral assurerait une protection de l'EBV dans les cellules infectées; l'absence d'expression des protéines immunogènes leur permettrait d'échapper au système immunitaire, jouant alors un rôle crucial dans la persistance de l'infection virale. En résumé, les auteurs proposent un modèle dans lequel les lymphocytes B du sang périphérique, infectés par l'EBV, existeraient sous trois états: un état de latence «voilée», avec Cp silencieux, sans expression des antigènes immunodominants EBNA; un état de latence «exposée» dans lequel Cp n'est pas méthylé et les antigènes EBNA sont exprimés; un état lytique où Cp n'est pas méthylé. La nature du mécanisme qui permet la déméthylation et limite l'étendue de la méthylation reste à élucider. En effet, il est à noter que les gènes codants pour les EBER (*m/s n° 1, vol. 9, p. 104*), ARN importants dans le maintien de la persistance virale, ne sont pas méthylés.

- [1. Herman JG, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9700-4.]
 [2. Raphaël M, *et al. Med Sci* 1995; 11: 713-22.]
 [3. Robertson KD, *et al. Blood* 1997; 90: 4480-4.]
 [4. Robertson KD, *et al. Mol Cell Biol* 1995; 15: 6150-9.]

ACIDES GRAS et NUTRITION



RENNES
14-15 mai 1998

**École Nationale Supérieure
Agronomique**