

Paris, le 14 mai 2018

Communiqué de presse

Visualisation en temps réel de l'infection de la muqueuse génitale par le VIH

Le VIH-1 est majoritairement transmis lors de rapports sexuels non protégés. Dans ce cas, le virus pénètre au niveau des muqueuses génitales lors de contacts avec des sécrétions génitales infectées. Une équipe de chercheurs de l'Inserm, du CNRS et de l'Université Paris Descartes à l'Institut Cochin, soutenue par l'ANRS, a observé le processus d'infection d'une muqueuse par le VIH-1 *in vitro*. Ces observations permettent de visualiser pour la première fois en temps réel la formation de synapses virologiques, ces zones de contact entre les cellules infectées et les cellules épithéliales de la muqueuse génitale. La connaissance précise de la séquence des évènements infectieux est précieuse pour concevoir de nouvelles approches thérapeutiques visant à bloquer la formation des réservoirs vitaux au niveau des muqueuses. Ces résultats sont publiés le 8 mai 2018 dans la revue *Cell Reports*.

En cas d'infection par le VIH par voie sexuelle, le virus présent dans les sécrétions génitales traverse les barrières épithéliales de la muqueuse génitale pour infecter des cellules immunitaires qui constitueront des réservoirs cellulaires du VIH. Des études précédentes ont suggéré que l'entrée du VIH dans l'organisme au niveau des muqueuses se fait efficacement suite au contact entre les cellules infectées présentes dans les sécrétions sexuelles et les cellules épithéliales recouvrant les muqueuses génitales. Cependant, les évènements permettant l'entrée du virus dans la muqueuse puis l'infection des cellules immunitaires insérées dans cette muqueuse restent mal compris. D'autres voies d'entrée du virus au travers des muqueuses ont par ailleurs été proposées dans la littérature.

Afin d'étudier ce processus, l'équipe de Morgane Bomsel, chercheuse CNRS soutenue par l'ANRS a développé un modèle original *in vitro* permettant de suivre par vidéomicroscopie l'infection du VIH au niveau d'une muqueuse en temps réel. Les chercheurs ont ainsi reconstruit *in vitro* des tissus muqueux d'urètre pénien comprenant un épithélium, un stroma (tissus de soutien des cellules) dans lequel sont insérés des macrophages (type de cellules immunitaires qui caractérisent ce tissu). Des lymphocytes T issus de lignées cellulaires, infectés par le VIH et marqués par une fluorescence verte, capable de produire des virus fluorescents, ont été utilisés pour suivre la pénétration virale dans la muqueuse.

Les chercheurs ont également pu apporter pour la première fois la démonstration que l'infection des macrophages par le VIH peut se faire *via* la formation de

synapses virologiques entre les cellules T CD4+ infectées et la surface des cellules épithéliales de la muqueuse puis par transport transcellulaire (transcytose) du virus à travers l'épithélium.

Ces macrophages ainsi infectés produiront des virus pendant une à deux semaines puis resteront infectés de manière latente : ils deviendront ainsi ce qu'on appelle des réservoirs viraux. Ce sont ces réservoirs que l'on ne parvient pas à éliminer et qui empêchent l'éradication du virus *in vivo*.

Le modèle de reconstruction de muqueuses *in vitro* développé par les chercheurs ainsi que la technique de visualisation utilisée, ont permis d'observer en temps réel une séquence d'évènements aboutissant à l'infection des cellules immunitaires cibles du VIH dans le tissu. Ces observations *in vitro* doivent maintenant être confirmées sur des modèles physiologiques plus complexes (en présence de cellules infectées issues de sécrétions génitales ou *in vivo*). La technique de visualisation dynamique mise au point par les chercheurs apporte des clés pour comprendre les phases très précoces de l'infection par le VIH par voie sexuelle. « *Elle pourrait constituer un outil de choix pour évaluer l'efficacité de vaccins ou de médicaments qui bloqueraient la formation de synapses virologiques ou l'accès du virus aux réservoirs cellulaires ou leur réactivation* » estiment les chercheurs en conclusion.

► Légende de la vidéo :

Transmission du VIH entre un lymphocyte T CD4+, issus de lignées cellulaires infecté par le VIH (en vert) et les cellules épithéliales (visibles par leurs grands noyaux, en bleu) de la muqueuse de l'urètre reconstituée.

La cellule T CD4+ infectée forme une synapse virologique avec les cellules épithéliales. Des particules virales (points verts) se forment au niveau de la zone de contact synaptique puis sont transférées aux cellules épithéliales. Lorsque le lymphocyte T infecté a produit toutes ses particules virales, il se détache et quitte les cellules épithéliales.

L'ANRS est une agence de moyens et de coordination de la recherche sur le VIH/sida et les hépatites. L'ANRS a pour objet l'animation, l'évaluation, la coordination et le financement des programmes de recherche, quel que soit le domaine scientifique concerné (recherches fondamentale, clinique, en santé publique, sur le vaccin). L'ANRS fédère en France comme à l'Etranger des chercheurs et des médecins de toutes disciplines. Son budget annuel, environ 50 millions d'euros, lui est attribué par les ministères en charge de la Recherche ainsi que de la Santé sur des projets ponctuels. Depuis 2012, l'ANRS est une agence autonome de l'Inserm. En 2017, l'ANRS soutenait plus de 500 projets de recherches et allocations.

Sources:

Live imaging of HIV-1 transfer across T-cell virological synapse to epithelial cells that promotes stromal macrophage infection
2018, *Cell Reports* 23, 1–12 May 8, 2018 ^a 2018
[https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(18\)30570-9](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(18)30570-9)

Fernando Real^{1,3,4}, Alexis Sennepin^{1,3,4}, Yonatan Ganor^{1,3,4}, Alain Schmitt^{2,3,4}, Morgane Bomsel^{1,3,4*}

¹Laboratory of Mucosal Entry of HIV and Mucosal Immunity, 3I Department, Institut Cochin, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75014 Paris, France. ² Electron Microscopy Facility, Cochin Institute, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, 75014 Paris, France. ³ CNRS, UMR8104, 75014 Paris, France ⁴ Inserm, U1016, Institut Cochin, 75014 Paris, France