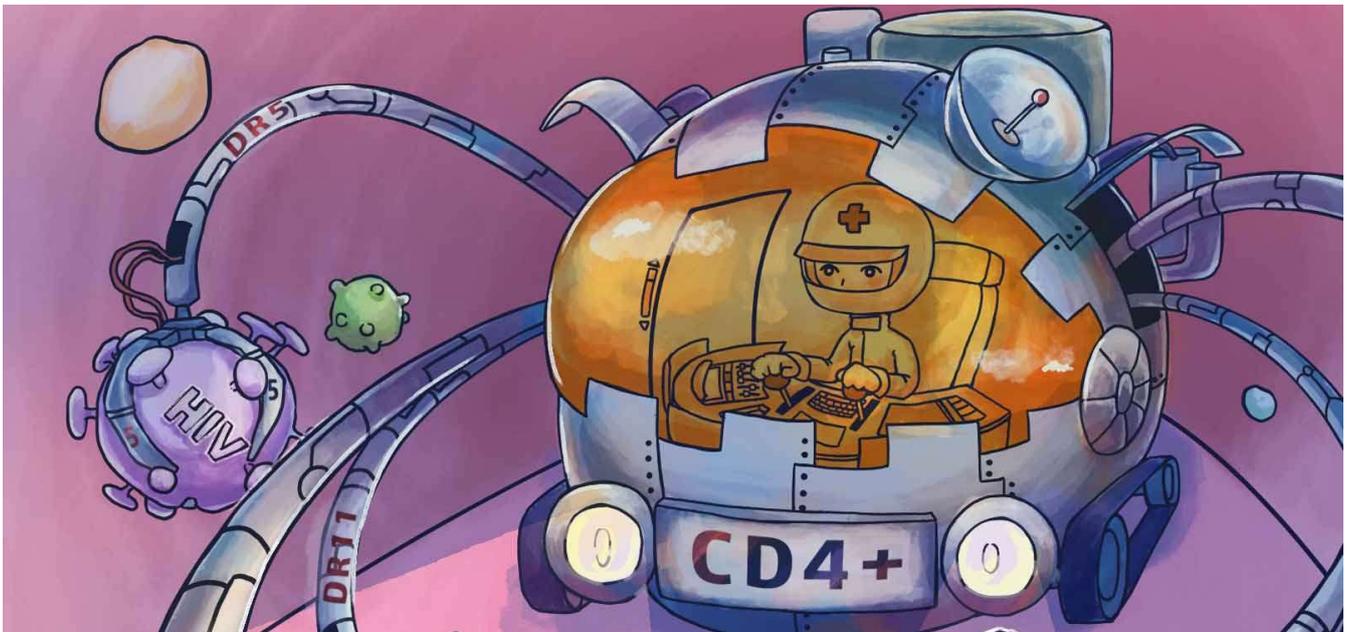


14 JUIN 2018

Communiqué de **presse**

VIH : une piste de thérapie cellulaire issue de la recherche sur les patients « contrôleurs »

Représentation artistique de cellules T CD4+ chez les contrôleurs du VIH. © Vanette Tran

De rares patients infectés par le VIH contrôlent spontanément la multiplication du virus en l'absence de thérapie antirétrovirale, et ne développent pas la maladie. Ces patients nommés « contrôleurs du VIH » semblent limiter la réplication du VIH par une réponse immunitaire très efficace. Des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, en collaboration avec des collègues de l'Université de Monash (Melbourne), ont découvert que les cellules immunitaires T CD4+ des patients contrôleurs ont la capacité de reconnaître des quantités minimales de virus. Cette détection particulièrement sensible dépend de l'expression de récepteurs T (TCR) spécifiques situés à la surface de ces cellules immunitaires. Les chercheurs ont déterminé la structure tridimensionnelle des TCR des patients contrôleurs afin de comprendre la façon dont ils détectent efficacement un antigène viral et détruisent les cellules infectées chez des personnes pourtant génétiquement différentes. Ces découvertes, publiées dans la revue [Science Immunology](#), apportent des arguments nouveaux dans le développement de thérapie cellulaire de lutte contre le VIH.

L'existence d'une minorité de patients qui résistent spontanément au VIH apporte la preuve que le système immunitaire humain peut, dans certains cas, contrecarrer les effets du virus. Les chercheurs tentent de comprendre l'origine de cette résistance afin d'utiliser ces connaissances pour mettre au point des vaccins et des thérapies cellulaires (de type immunothérapie) contre le VIH.

L'équipe de Lisa Chakrabarti, (unité Virus et immunité à l'Institut Pasteur / unité Inserm U1108), en collaboration avec l'équipe de Stephanie Gras et Jamie Rossjohn, à l'Université de Monash, a observé les réponses antivirales de patients rassemblés au sein de la cohorte française ANRS CODEX CO21, coordonnée par Olivier Lambotte (Hôpital de Bicêtre). Les chercheurs ont découvert que les cellules T CD4+ des patients contrôleurs du VIH restent fonctionnelles et réagissent à des quantités minimales de virus, alors que celles des patients traités sont moins efficaces dans la détection du virus. Ces réponses très sensibles sont dues à l'expression de récepteurs T (TCR) particuliers à la surface des cellules T CD4+ des patients contrôleurs. Ces récepteurs sont naturellement très variables, mais les chercheurs ont retrouvé des TCR identiques chez plusieurs patients contrôleurs ayant pourtant des caractéristiques génétiques différentes.

Le rôle des TCR est d'identifier des fragments de virus (antigènes) liés à une molécule HLA, spécifique du système immunitaire. Les molécules HLA sont comparables aux empreintes digitales : chaque personne en possède une combinaison spécifique. Ces molécules aident le système immunitaire à détecter des corps étrangers tels que les virus. Dans cette étude, les chercheurs ont déterminé la structure tridimensionnelle des TCR des patients contrôleurs et ont découvert que ceux-ci sont capables d'identifier un antigène conservé du VIH présenté par de nombreuses molécules HLA. Cela explique la présence de TCR identiques chez des patients contrôleurs du VIH génétiquement très différents.

Les chercheurs ont ensuite exprimé les TCR des patients contrôleurs du VIH dans des cellules T CD4+ provenant de donneurs sains et ont observé que le simple fait de transférer un TCR issu d'un patient contrôleur confère la capacité de tuer efficacement des cellules infectées par le VIH. D'ordinaire, le rôle des cellules T CD4+ est d'aider d'autres effecteurs tels que les cellules tueuses T CD8+ et les lymphocytes B producteurs d'anticorps. Cependant, avec l'expression de TCR de haute affinité comme ceux retrouvés chez les patients contrôleurs, les cellules T CD4+ peuvent elles aussi devenir des cellules tueuses, ce qui suggère qu'elles pourraient contribuer de manière directe au contrôle du VIH. Les TCR de haute affinité peuvent également fonctionner lorsqu'ils sont transférés à des cellules T CD8+, les rendant capables d'activer simultanément les deux voies de la réponse cellulaire T.

Les différentes propriétés des TCR des patients contrôleurs du VIH en font des outils prometteurs pour la lutte contre le VIH, dans la mesure où ils confèrent aux cellules T CD4+ et CD8+ le pouvoir de tuer les cellules infectées par le VIH et fonctionnent chez des individus génétiquement différents. « *Un traitement par transfert de TCR pourrait être mis au point pour des patients infectés par le VIH qui ne parviennent pas à reconstituer leur stock de cellules T CD4+ malgré une thérapie antirétrovirale et pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées. L'objectif serait de transférer à ces patients des cellules T modifiées génétiquement au niveau de leurs TCRs afin d'aider leur organisme à recréer des réponses anti-VIH efficaces et ainsi interrompre éventuellement un traitement antirétroviral à vie* », conclut Lisa Chakrabarti, principale auteure de l'étude.



Représentation artistique de cellules T CD4+ chez les contrôleurs du VIH. © Vanette Tran

Ces cellules sont capables de reconnaître le même antigène du VIH présenté par 5 molécules de HLA différentes (HLA-DR1, –DR5, –DR7, –DR11, and –DR15) et de tuer les cellules infectées ainsi reconnues.

source

CD4+ T cell-mediated HLA class II cross-restriction in HIV controllers, [Science Immunology](#), 8 juin 2018

Moran Galperin (1*), Carine Farenc (2*), Madhura Mukhopadhyay (1), Dhillshan Jayasinghe (2), Amandine Decroos (1), Daniela Benati (1), Li Lynn Tan (2), Lisa Ciacchi (2), Hugh H. Reid (2), Jamie Rossjohn (2,3,4§), Lisa A. Chakrabarti (1,5§), Stephanie Gras (2,3§)

(1) Pasteur Institute, Viral Pathogenesis Unit, Paris, France.

(2) Infection and Immunity Program and Department of Biochemistry and Molecular Biology, Biomedicine Discovery Institute, Monash University, Clayton, Victoria 3800, Australia.

(3) ARC Centre of Excellence in Advanced Molecular Imaging, Monash University, Clayton, Victoria 3800, Australia.

(4) Institute of Infection and Immunity, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff CF14 4XN, UK.

(5) INSERM, U1108 Paris, France.

*These authors contributed equally to this work as co-first authors.

§These authors contributed equally to this work as co-senior authors.

contact

Service de presse de l'Institut Pasteur

MYRIAM REBEYROTTE 01 45 68 81 01

AURELIE PERTHUISON 01 45 68 89 28

presse@pasteur.fr