

La génomique du VIH

Katerina Christina Psomas
CHU de Montpellier

Ce n'est pas tant de la visite médicalisée du « patient de Berlin » à la Conférence de Washington que des questions posées, tant techniques qu'éthiques par la génomique, dont il est question ici.

Certaines approches de l'infection par le VIH-1 pourraient paraître, pour un grand nombre, relever de la science-fiction. Il s'agit des approches émergentes, celles se référant à la biologie des systèmes ou encore *systems biology*, appliquées à la recherche scientifique biologique et biomédicale. Elles consistent à mettre en corrélation le substrat génétique et les différents phénotypes viraux observés, par exemple, lors de l'infection par le VIH-1.

Cette biologie des systèmes utilise certains outils relativement nouveaux, comme par exemple :

1. la génomique (recherche de la variabilité génétique par étude des polymorphismes des simples nucléotides (SNP, pour Single Nucleotide Polymorphism) ou GWAS (Genome-Wide Association Studies) ou par séquençages de nouvelle génération),
2. l'épigénétique (étude des facteurs régulateurs de la transcription qui ne sont pas codés par les séquences génomiques, méthylation de l'ADN ou acétylation des histones),
3. la transcriptomique (mesure de l'expression des gènes par exemple par la technique d'ADN microarrays).

La génomique : du Kenya au patient de Berlin

La génomique nous éclaire sur un certain nombre de faits intéressants concernant l'infection par le VIH-1 et représente actuellement un domaine où les progrès sont particulièrement rapides. Depuis la publication dans la revue *Nature* de la séquence complète du génome humain en 2001, elle s'est frayée son chemin au sein de la recherche sur le VIH/sida et nous révèle continuellement de nouveaux mécanismes concernant la résistance à l'infection par le VIH-1, le développement vaccinal ou la pharmacogénomique. Le succès précoce de cette approche semble être lié à la véritable révélation qu'une mutation relativement commune du gène CCR5 confère une certaine protection contre l'infection par le VIH-1 [voir l'histoire des prostituées kényanes ou le portrait du « patient de Berlin » sur www.VIH.org]. Il faut rappeler que le gène CCR5 code pour une protéine à la surface des globules blancs qui constitue, à côté du récepteur principal CD4, le principal corécepteur du virus VIH-1. La présence de la protéine CCR5 est nécessaire à la pénétration du virus dans la cellule cible. Mais il semble que la nature ait fait une expérience car il existe une mutation relativement fréquente

avec délétion de 32 paires de bases (mutation delta-32) dans la séquence du gène CCR5 conférant une « certaine protection » contre le virus VIH-1, à l'état homozygote. La présence d'une seule copie de la mutation delta-32 réduit la sévérité de l'infection par le VIH-1, tandis que si les deux allèles sont concernés par cette mutation, ce qui concerne approximativement 1 % de la population de l'Europe du nord, cela confère une immunité protectrice contre le virus VIH-1 à tropisme R5 sans aucun effet collatéral noté. Cette découverte a révélé un mécanisme fondamental de l'entrée du VIH-1 dans la cellule-cible et a contribué à l'observation clinique spectaculaire de Timothy Ray Brown, dit le « patient de Berlin », qui nous ouvre au rêve de l'éradication du VIH-1. Plusieurs équipes ont utilisé le GWAS afin de déterminer les polymorphismes communs des SNP associés à des caractéristiques cliniques particulières lors de l'infection par le VIH-1, comme le plateau de virémie lors de la phase chronique de l'infection, la progression de la maladie, ou le contrôle de la maladie chez les non progressseurs. Afin de disséquer le rôle de l'immunité innée pendant l'infection par le VIH-1,

nous pouvons utiliser le GWAS, la réduction de l'expression des gènes par l'intermédiaire des siARN*, l'augmentation de l'expression génique via des ADN circulaires (CADN) ou les interactions protéine-protéine. De cette façon, ont été récemment isolés les principaux facteurs de restriction du VIH-1 comme SAMHD1, APOBEC3G, Tetherine, Bst2 et Trim5alpha. Parallèlement, les méthodes de séquençage comme le ChIP-seq sont de plus en plus utilisés par les équipes de recherche afin de comprendre et disséquer les mécanismes de latence VIH-1.

Un autre exemple parlant, de l'interaction entre le génome et l'infection par le VIH-1 concerne le domaine de la pharmacogénomique, c'est-à-dire de l'étude des gènes ayant comme objectif la prédiction de la toxicité des traitements antirétroviraux, ce qui a été déclenché par la découverte du substrat génétique ayant un lien de corrélation avec les effets secondaires à l'Abacavir. En effet, nous

savons depuis 2008 que l'absence du variant HLA-B*5701 a une forte valeur prédictive négative pour l'apparition de la réaction d'hypersensibilité à cette molécule. Si au contraire un patient est porteur de cet haplotype, il existe un fort risque d'auto-immunité induite par l'Abacavir. Dans le même sens, nous connaissons désormais le CYP2B et son impact sur le métabolisme de l'Efavirenz, le rôle de MCP1, SDF1, CX3CR1 dans l'athérosclérose, mais aucun marqueur génétique solide n'existe pour l'instant dans le cas de la toxicité rénale sous Ténofovir ou de la lipoatrophie associée au VIH-1.

D'autres thématiques de focus sur la génomique et le VIH-1 concernent les domaines des co-infections virales (avec par exemple l'implication de l'haplotype HLA*B57 dans le contrôle du VIH-1 ou du virus de l'hépatite C), du cancer, du neuro-sida et des microbiotes humains.

Vers une protection de l'intimité génomique ?

Actuellement, nous pourrions considérer que la génomique est partout. En effet, plus de 130 000 membres de la cohorte de Kaiser Permanente ont été volontaires pour connaître le séquençage complet de leur ADN génomique. Ce qui est tout à fait compréhensible vu le progrès extraordinaire des techniques, ainsi que leur coût continuellement dégressif. De plus, avec la taille croissante des populations étudiées, la génomique a réellement le potentiel de découvrir les racines génétiques d'une grande majorité des maladies chroniques. Si le GWAS a révolutionné l'année 2007, on se trouve actuellement depuis 2011 au séquençage du

génomique entier qui ne coûtera plus que quelques dollars. Mais il ne faut pas perdre de vue que, quand le génome est impliqué, nous devons automatiquement réfléchir à la protection de l'« intimité génomique » et considérer les problèmes éthiques

que cela comporte en termes de risque d'erreur, ou d'annonce de maladies incurables. Sans oublier les nouveautés que la génomique représente pour les praticiens dans l'interprétation des résultats et leur communication aux patients.

Avec la taille croissante des populations étudiées, la génomique a réellement le potentiel de découvrir les racines génétiques d'une grande majorité des maladies chroniques

* Small Interfering RNA, petits ARN interférents, pouvant se lier à une séquence d'ARN-messagers et ainsi empêcher l'expression de gènes par clivage de cet ARN-m.