

cofacteur?

Le rôle potentiel du récepteur CD26 dans l'infection par le VIH

Christian Callebaut

Département sida et rétrovirus, Institut Pasteur (Paris)

Ara G. Hovanessian

Département sida et rétrovirus, Institut Pasteur (Paris)

Molecular characterization of a human anti- HIV 1 monoclonal antibody revealed a CD26-related motif in CDR2	CD26 expression correlates with entry, replication and cytopathicity of monocytotropic HIV-1 strains in a T-cell line
Chin L.T., Duenas M., Levi M., Hinkula J., Wahren B., Borrebaeck C.A.K. Immunology Letters, 1995, 44, 25-30	Oravec T., Roderiquez G., Koffi J., Wang J., Ditto M., Bou-Habib D.C., Lusso P., Norcross M.A. Nature Medicine, 1995, 1, 919-926

Deux travaux récemment publiés, l'un par une équipe américaine du NIH (Washington DC) et l'autre par une équipe suédoise de l'Université de Lund, renforcent l'hypothèse impliquant CD26 dans l'infection par le VIH (1). Les premiers montrent que l'entrée, la réplication et l'effet cytopathogène des souches de VIH-1 monotropes sont corrélées avec l'expression de CD26 dans les cellules T, tandis que les seconds établissent

que la caractérisation moléculaire d'un anticorps neutralisant spécifique de la boucle V3 du VIH-lymphotrope révèle un motif homologue au CD26.

Les études menées sur des cellules hétérologues exprimant le CD4 humain ont démontré que l'antigène CD4 (le récepteur principal du VIH) est essentiel pour l'accrochage des particules virales aux cellules; cependant, le récepteur CD4 n'est pas suffisant pour permettre la fusion entre les membranes virale et cellulaire, étape nécessaire à l'introduction du core viral dans les cellules (2). Ceci a suggéré l'existence de cofacteurs au récepteur CD4, spécifiques d'espèce et qui seraient nécessaires pour l'infection virale. Ainsi, au cours des dernières années, plusieurs protéines de surface ont été proposées comme cofacteurs potentiels, notamment la tryptase TL2, LFA-1, HLA de classe I, CD26, CD7 et CD44S (1-4).

CD26 est une ectoprotéine multifonctionnelle (5) aussi connue pour son activité enzymatique, dipeptidyl peptidase IV (DPP IV). Largement exprimé par les cellules T activées, CD26 est un marqueur phénotypique et fonctionnel de la sous-population de lymphocytes T dite mémoire. A la surface des cellules T, CD26 est exprimé avec CD45 (une «tyrosine-phosphatase») et contribue à l'activation des cellules T en liaison avec le récepteur de la cellule T. Lors de l'infection par le VIH, trois équipes indépendantes ont décrit une diminution de la population lymphocytaire T CD26+ dans le sang périphérique de sujets infectés par le VIH (6-8). Cette diminution est corrélée à l'évolution clinique, et semble être attribuée à la sous population de cellules T CD4+/CD26+.

Dans des cellules en culture, et en utilisant des souches de VIH-1 et VIH-2 qui infectent les lymphocytes T (VIH-lymphotrope), il a été montré (1, 9, 10) que CD26 sert de cofacteur au récepteur CD4 à l'entrée du virus et l'effet cytopathogène associé à l'infection virale (la formation de syncytia et l'induction de l'apoptose). Plusieurs équipes avaient contesté cette proposition (11). Malgré cette controverse, une équipe américaine a récemment démontré que CD26 est impliqué dans l'entrée et l'effet cytopathogène des souches de VIH-1 infectant préférentiellement des monocytes (VIH-monotrope). De plus, une équipe suédoise a fourni des données soutenant l'hypothèse de l'interaction entre CD26 et la boucle V3 de la glycoprotéine extracellulaire de l'enveloppe virale, la gp120.

→ Oravec et coll., de la «Food and drug administration» au NIH (Washington DC), ont utilisé une lignée de cellules T, nommée PM1, permissives à l'infection par des souches de VIH-1 monotropes (telles que VIH-1 Bal et JR-CSF) et à l'infection par des souches de VIH-1 lymphotropes (telles que VIH-1 MN et HXB2; HXB2 est un clone moléculaire de la souche Lai, le premier virus isolé à l'Institut Pasteur).

Dans un premier temps, les auteurs ont infecté des cellules PM1 par des souches de VIH 1 monotropes et lymphotropes et 15 jours plus tard ont étudié l'expression des antigènes de surface de ces cellules à l'aide d'anticorps spécifiques (anti-CD4, anti-CD26, anti-CD45...). Parallèlement, ils ont déterminé l'expression de la gp120 à la surface des cellules comme marqueur de l'infection par le VIH-1. Les résultats montrent que l'expression de CD26 est fortement réduite dans les cellules infectées par les VIH-monotropes mais pas par les VIH-lymphotropes. De plus, cette réduction d'expression de CD26 lors de l'infection par les VIH-monotropes est due à la perte préférentielle des cellules exprimant CD26. Cependant, cette différence dans l'infection par les VIH-monotropes et les VIH-lymphotropes pourrait être due aux types de virus et à la régulation de l'expression de CD4 par ces deux sous types de VIH-1. En effet, les VIH-lymphotropes se distinguent des VIH-monotropes par leur capacité à réguler de façon négative l'expression de CD4, entraînant une diminution importante de l'expression de CD4 à la surface cellulaire. Sachant que CD4 est essentiel pour le déclenchement de l'effet cytopathogène initié par la gp120, l'absence de CD4 après deux semaines d'infection par les VIH-lymphotropes pourrait donc être responsable de l'absence d'effet cytopathogène. Par conséquent, la différence d'effet cytopathogène observée par ces auteurs entre les VIH-monotropes et VIH-lymphotropes pourrait être simplement due aux conditions expérimentales utilisées.

Par ailleurs, à partir des cellules PM1, les auteurs ont isolé des clones cellulaires exprimant des taux faibles (L: «Low») ou élevé (H: «High») de CD26; ces clones sont désignés PM1-L ou PM1-H. L'infection de ces clones par les deux types de virus a révélé une cinétique de production virale plus rapide dans le clone PM1-H par rapport au clone PM1-L. Cette différence qui est une conséquence de l'entrée du VIH, s'est trouvée beaucoup plus accentuée pour les souches VIH-monotropes que pour les souches VIH-lymphotropes. Les

expériences présentées montrent que la boucle V3 de la gp120 joue un rôle important vis à vis de CD26, et suggèrent que la charge nette de la boucle V3 est déterminante dans ce rôle.

D'une façon générale, ces auteurs ont clairement démontré une corrélation entre l'entrée du VIH et l'expression de CD26.

→ Il a été démontré par différentes équipes que les anticorps neutralisants contre des virus variés pouvaient, dans certains cas, mimer leurs récepteurs spécifiques. Ainsi, ce type d'observation apporte des informations importantes pour mieux caractériser et identifier un récepteur potentiel. Dans ce contexte, il est intéressant de citer le travail de Chin et coll., de l'université suédoise de Lund, sur un anticorps monoclonal ayant la boucle V3 comme épitope présentant une activité neutralisante spécifique pour le VIH-Lai (une souche lymphotrope).

A partir de l'hybridome producteur de cet anticorps, les auteurs ont cloné l'ADN complémentaire (l'information génétique) codant pour l'anticorps et ils ont déterminé sa séquence nucléotidique. Dans la séquence déduite en acides aminés (à partir de la séquence nucléotidique) de la région CDR2* de la chaîne lourde de cet anticorps, les auteurs ont trouvé un domaine très homologue avec le domaine de CD26 impliqué dans son activité catalytique (DPP IV); ceci suggérant que cet anticorps neutralisant imite la structure catalytique de CD26.

Dans la deuxième partie de ce travail, les auteurs ont utilisé des peptides synthétiques pour démontrer un accrochage entre la boucle V3 et des peptides correspondants à la région catalytique de CD26 ou à la région CDR2 de leur anticorps. Ainsi, ces expériences ont apporté une preuve expérimentale illustrant l'hypothèse d'une interaction entre la gp120 et CD26.

→ Ces résultats renforcent le rôle de CD26 dans l'infection par le VIH, ainsi que la participation de la boucle V3 de la gp120. Par ailleurs, bien que les travaux d'Oravec et coll. aient souligné la participation de CD26 dans l'effet cytopathogène des souches monotropes de VIH-1, il est tout à fait plausible que l'implication de CD26 soit plus générale parmi les différentes souches de VIH. Une corrélation étroite entre l'effet cytopathogène de VIH-1 Lai et le niveau d'expression

de CD26 a été également démontrée.

Oravec et coll. ont observé un effet différentiel de l'entrée des VIH lymphotropes et monotropes dans les cellules exprimant CD26. Il est possible que cet effet soit dû à la charge positive de la boucle V3, plus ou moins importante selon les isolats monotropes ou lymphotropes. En effet, la boucle V3 de VIH-1 lymphotrope contient au moins trois acides aminés basiques (arginine ou lysine) supplémentaires par rapport à la boucle V3 du virus monotrope. Dans la mesure où la charge totale de la boucle V3 joue probablement un rôle déterminant dans son affinité vis à vis d'un cofacteur potentiel, par exemple CD26, on peut suggérer que l'affinité de la boucle V3 du virus monotrope soit plus faible que celle de la boucle V3 du virus lymphotrope. Par conséquent, le virus monotrope requerrait une expression de CD26 plus élevée afin de pouvoir infecter les cellules.

Sachant que les cellules T CD4+ exprimant CD26 sont des cibles pour l'infection par le VIH et son effet cytopathogène, il est possible de suggérer que la sous-population des cellules T CD4+/CD26+ soit éliminée préférentiellement chez les sujets infectés par le VIH. Cette hypothèse est en accord avec les travaux de plusieurs équipes, démontrant la perte de cellules T CD4+/CD26+ au cours de l'infection virale in vivo (6-8). Lors du dernier colloque des «Cent Gardes», David Ho, du Aaron Diamond AIDS Research Center à New York, a démontré qu'à la suite du traitement avec un inhibiteur de la protéase virale la charge virale diminue fortement, alors qu'on observe une augmentation des cellules T mémoires; or, CD26 est un marqueur des cellules mémoires. Lorsque la réplication du virus est inhibée, les cellules CD4+/CD26+ cibles de l'infection virale peuvent survivre, conduisant ainsi à l'augmentation de cette sous-population.

Le mécanisme par lequel CD26 est impliqué dans l'infection par le VIH n'est pas encore complètement déterminé. Néanmoins, il est plausible que la région catalytique de CD26 serve de poche de reconnaissance pour établir une interaction avec les motifs conservés glycine-proline ou/et arginine-proline de la boucle V3. - Christian Callebaut, Ara G. Hovanessian.

* CDR2 pour "2nd complementarity determining region" : une région dans la structure de l'anti-corps qui détermine la complémentarité du site de liaison à l'antigène.

-
- 1 - Callebaut C, Krust B, Jacotot E and Hovanessian AG
«T cell activation antigen, CD26, as a cofactor for entry of HIV in CD4+ cells»
Science, 1993, 262, 2045-2050
 - 2 - Moore JP, Jameson BA, Weiss RA and Sattentau QJ
«The HIV-cell fusion reaction»
in Viral Fusion mechanisms, Bentz J. CRC Press, Boca Raton, Fla, 1993, 233-289
 - 3 - Sato AI, Balamuth FB, Ugen KE et al.
«Identification of CD7 glycoprotein as an accessory molecule in HIV-1 mediated syncytium formation and cell free infection»
J Immunol, 1994, 152, 5142-5152
 - 4 - Dukes CS, Yu Y, Rivadeneira ED et al.
«Cellular CD44S as a determinant of human immunodeficiency virus type 1 infection and cellular tropism»
J Virol, 1995, 69, 4000-4005
 - 5 - Fleischer B
«CD26: a surface protease involved in T-cell activation»
Immunol Today, 1994, 15, 180-184
 - 6 - De-Pasquale A, Ginaldi P, Limoncelli P et al.
«Dipeptidyl amino peptidase IV cytochemistry in circulating lymphocytes from HIV-1-seropositive subjects»
Acta Haemat, 1989, 81, 19-21
 - 7 - Valle-Blazquez M, Madueno JA, Gonzalez R et al.
«Selective decrease of CD26 expression in T cells from HIV-1 infected individuals»
J Immunol, 1992, 149, 3073-3077
 - 8 - Vanham G, Kestens I, De Meester J. et al.
«Decreased expression of the memory marker CD26 on both CD4+ and CD8+ T lymphocytes of HIV-infected subjects»
J of AIDS, 1993, 6, 749-757
 - 9 - Callebaut C, Jacotot E, Marié I et al.
«The role of CD26 in HIV infection: viral entry and its cytopathic effect»
IXe Colloque des Cent Gardes
In Retrovirus of Human AIDS and related animal diseases, 1994, 141-149
 - 10 - Callebaut C, Jacotot E, Krust B and Hovanessian AG
«CD26 antigen and HIV fusion? Response» (Technical Comments)
Science, 1994, 264, 1162-1165
 - 11 - Broder CC, Nussbaum O, Gutheil WG et al.
«CD26 antigen and HIV fusion ?» (Technical Comments)
Science, 1994, 264, 1156-1162