

Rôle des chémokines dans l'inhibition de la réplication du VIH

Laurence Weiss

Service d'Immunologie et INSERM U28, Hôpital Broussais (Paris)

HIV suppression by IL-16

Baier M.,
Werner A.,
Bannert N.,
Metzner K.,
Kurth R. et al
Nature, 1995,
378, 563

Identification of RANTES, MIP-1a, and MIP-1b as the major HIV- suppressive factors

**produced by
CD8+ T cells**
Cocchi F., De
Vico A.L.,
Garzino-Demo
A., Arya S.K.,
Gallo R.C.,
Lusso P.
Science, 1995,
270, 1811-
1815

Les facteurs supresseurs produits par lymphocytes T CD8+ des sujets infectés par le VIH pourraient jouer un rôle important in vivo dans le contrôle de l'infection virale. Cocchi et coll. auraient identifié les bêta-chémokines comme étant les facteurs produits par les lymphocytes T CD8+ capables de supprimer la réplication du VIH. Ceci est contesté par Jay Levy qui, le premier, a montré que les lymphocytes T CD8+ étaient capables d'inhiber par un mécanisme non-cytolytique la réplication du VIH. En même temps, Baier et coll. rapportent une activité

suppressives de la réplication virale médiée par l'interleukine 16, cytokine produite par les lymphocytes T CD8+. Les résultats obtenus par le groupe de A. Fauci, présentés à Washington, suggèrent que les bêta-chémokines et l'IL-16 n'ont pas d'effet suppresseur de la réplication virale dans un modèle où une cellule dendritique transmet l'infection à un lymphocyte T CD4+. Ceci pourrait limiter le rôle de ces molécules dans le contrôle de la réplication virale in vivo.

Depuis plusieurs années, le groupe de Jay Levy (1) a montré que des facteurs solubles produits par les lymphocytes T CD8+ inhibent la réplication virale dans des lymphocytes T CD4+ infectés par VIH-1. Ainsi, les lymphocytes T CD8+ activés peuvent-ils contrôler la réplication virale par deux mécanismes:

- la lyse, restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité, de cellules infectées;
- la production de facteurs solubles, jusqu'alors non identifiés, capables de supprimer la réplication virale.

La production de ces facteurs suppresseurs serait corrélée au stade clinique de la maladie et peut être modulée par des cytokines telle que l'interleukine 2 qui stimule cette activité suppressive en même temps que, par un autre mécanisme, l'IL-2 est capable d'augmenter la réplication virale.

L'étude de Cocchi et coll., récemment publiée dans *Science*, identifie les chémokines RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β comme étant les principaux facteurs suppresseurs produits par les cellules CD8+.

Les chémokines sont une famille de cytokines de faible poids moléculaire ayant des effets chimiotactiques; elles sont produites au site de l'inflammation par différents types cellulaires et exercent un effet pro-inflammatoire. On distingue la famille des α -chémokines à laquelle appartient l'IL-8 et la famille des β -chémokines dont font partie RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β et MCP-1 .

Cocchi et coll. ont caractérisé les facteurs suppresseurs produits par des cellules de lignées T CD8+ immortalisées par

HTLV-1. Les fractions d'HPLC des surnageants de culture de ces cellules, contenant l'activité suppressive, ont été soumises à une digestion protéolytique et les fragments peptidiques ont été séquencés. Les séquences d'acides aminés obtenues ont révélé une grande homologie avec celles de RANTES d'une part et de MIP-1 α d'autre part. Les auteurs ont ensuite montré que de fortes concentrations de RANTES et MIP-1 α étaient détectées dans les surnageants de tous les clones T CD8+. Des taux modérés à élevés de MIP-1 β étaient également présents dans ces surnageants. La seule b-chémokine présente à des taux élevés dans le surnageant de lignée CD4+ (MT-2) était MIP-1 α .

Les auteurs ont étudié l'effet d'anticorps neutralisants de ces différentes chémokines sur l'activité suppressive de la réplication virale, médiée par le surnageant de cellules CD8+. L'anticorps anti-RANTES utilisé seul ne bloque que très partiellement l'effet suppresseur; par contre la combinaison des trois anticorps anti-RANTES, anti-MIP-1 α et anti-MIP-1 β supprime totalement l'effet inhibiteur des surnageants, qu'il s'agisse de surnageants provenant des lignées CD8+ ou de cellules CD8+ isolées de patients infectés par le VIH. Ainsi, l'activité suppressive contenue dans le surnageant de cellules CD8+ pourrait-elle être le résultat de la présence simultanée de ces 3 chémokines.

Le rôle de ces chémokines, *in vivo*, reste bien entendu à démontrer. Des taux modérés à élevés de RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β ont été détectés dans des surnageants de cellules CD8+ stimulées, provenant de sujets infectés par le VIH. L'effet suppresseur des b-chémokines recombinantes a été testé sur des cellules d'un clone T CD4+ infecté par HIV-BaL et sur des cellules mononucléées stimulées par un mitogène des lymphocytes T, la PHA et infectées par différentes souches de VIH-1. Les chémokines recombinantes RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β inhibent la réplication virale dans les deux systèmes testés: toutefois, la concentration de chémokine requise pour observer un effet inhibiteur est nettement supérieure dans le cas de cellules mononucléées comparée à un clone CD4+ infecté par HIV-BaL. A noter, l'absence d'effet inhibiteur lorsque des cellules mononucléées ont été infectées par HIV-IIIb. RANTES serait la plus efficace pour inhiber la réplication virale. MCP-1, en revanche, n'a pas d'effet inhibiteur dans les mêmes systèmes.

Ces β -chémokines inhibent la réplication de VIH-2 et de SIV mais n'ont pas d'effet inhibiteur sur la croissance d'autres virus tels que les herpès-virus, suggérant un effet sélectif sur les lentivirus.

Les auteurs concluent que les chémokines peuvent médier des effets antiviraux et identifient RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β comme étant les facteurs suppresseurs produits par les cellules T CD8+. Ceci est contesté par J. Levy, qui aurait déjà testé cette hypothèse (2). Il n'existerait pas de corrélation entre les concentrations de ces chémokines et l'activité suppressive; contrairement au facteur suppresseur décrit par J. Levy, les chémokines n'agiraient pas au niveau de la transcription de l'ARN viral.

A Washington, Weissmann (3), du groupe de A. Fauci, a présenté les résultats obtenus concernant l'effet inhibiteur des chémokines. Ces dernières inhibent effectivement la réplication virale dans un modèle de blastes T infectés, mais ni ces molécules ni l'IL-16 n'ont d'effet inhibiteur dans un système de transmission de l'infection d'une cellule dendritique infectée à un lymphocyte T CD4+. Ces résultats suggèrent que le rôle des chémokines *in vivo* serait limité. D'après G. Poli, il n'existe pas de corrélation entre la capacité de produire ces chémokines et celle d'inhiber la réplication virale chez des sujets asymptomatiques à long terme. Ce groupe a étudié l'effet des chémokines sur la modulation de la réplication virale dans un système de cellules mononucléées provenant de sujets infectés par le VIH et déplétées en cellules T CD8+ (4). RANTES a un effet suppresseur puissant tandis que MIP-1 α n'inhibe que partiellement la réplication virale. Les chémokines de la famille α , notamment l'IL-8, n'ont pas d'effet; MCP-1 au contraire, stimule la réplication virale dans 4/6 cultures de cellules provenant d'individus séropositifs.

Au même moment, Baier et coll. ont rapporté que l'IL-16 humaine ou isolée du singe vert africain, exerçait un effet suppresseur sur la réplication du VIH. L'IL-16, initialement décrite comme une molécule chimiotactique des lymphocytes, est sécrétée par les lymphocytes T CD8+ et est un ligand naturel de la molécule CD4. L'IL-16 recombinante supprime la réplication virale dans des cellules mononucléées déplétées

en lymphocytes T CD8+, infectées *in vitro* par VIH-1, et stimulées par la PHA. L'effet de l'IL-16 sur la réplication d'isolats primaires de VIH et la réplication dans des cellules mononucléées de sujets infectés doit être étudié. Le mécanisme par lequel l'IL-16 inhibe la réplication virale reste par ailleurs à déterminer.

Les polémiques autour des facteurs d'origine CD8+, suppresseurs de la réplication du VIH, soulignent la complexité du système. Il est vraisemblable que l'activité suppressive contenue dans le surnageant de cellules CD8+ activées est liée à la présence de plusieurs cytokines parmi lesquelles les β -chémokines, l'IL-16 et peut-être d'autres facteurs non encore identifiés. La complexité est encore majorée par des effets suppresseurs variables de ces molécules en fonction du modèle d'infection utilisé. Le rôle respectif de ces cytokines dans l'inhibition de la réplication virale *in vivo* reste à déterminer. L'administration de cytokines inhibitrices de la réplication virale pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique en association avec les traitements antirétroviraux. - Laurence Weiss

1 - Walker CM, Levy JA

«A diffusible lymphokine produced by CD8+ T lymphocytes suppresses HIV replication»

Immunology, 1989, 66, 628-630

2 - Balter M

«Elusive HIV-suppressor factors found»

Science, 1995, 270, 1560-1561

3 - Weissman D, Barker T, Daucher J, Roche KM, Fauci AS

«Identification of multiple and distinct CD8 positive T cell suppressor activities»

The 3rd conference on retroviruses and opportunistic infections, Washington 1996, abstract 423

4 - Vicenzi E, Biswas P, Delfanti F et al.

«Divergent regulation of HIV replication in CD8-depleted PBMC of HIV-infected individuals by chemokines: suppression by RANTES and MIP-1a and induction by MCP-1»

The 3rd conference on retroviruses and opportunistic infections, Washington 1996, abstract LB