

Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°63 - février 98

CTL

Le rôle de la protéine nef du VIH dans la protection des cellules infectées

Olivier Schwartz

Bâtiment des rétrovirus, Institut Pasteur (Paris)

**HIV-1 nef
protein
protects
infected
primary cells
against killing
by cytotoxic
lymphocytes**
K.L., Chen
B.K., Kalams
S.A., Walker
B.D.,
Baltimore D.
Nature, 1998,
391, 397-401

En mettant en évidence le rôle de la protéine nef du VIH dans la protection de la cellule infectée, cette étude confirme qu'en son absence le système immunitaire arrive à contrôler une partie de la réplication virale.

Le rôle de la protéine nef des lentivirus des primates restait jusqu'à présent encore énigmatique. Nef n'est pas nécessaire à la croissance du virus en culture cellulaire *in vitro*. En revanche, il est clair que cette protéine joue un rôle dans la pathogenèse du sida.

Chez l'homme, il a été décrit quelques rares cas d'infection par du virus délété dans le gène nef: ces personnes ainsi infectées sont des non progressseurs à long terme (LT-NP). Dans le modèle du singe macaque, la situation est identique. Les singes infectés par du virus SIV délété du gène nef ne développent pas de sida. Chez ces animaux, en l'absence d'une protéine nef fonctionnelle, le virus se réplique à bas bruit. La charge virale est réduite de plusieurs ordres de grandeur et est insuffisante pour entraîner l'apparition d'un syndrome d'immunodéficience. Ces expériences suggèrent fortement qu'en l'absence de nef, le système immunitaire de l'organisme infecté arrive à contrôler, au moins en partie, la réplication virale.

Les résultats de l'équipe de David Baltimore confirment cette hypothèse. Cette équipe vient de démontrer que nef protège la cellule infectée contre la lyse spécifique par des lymphocytes cytotoxiques dirigés contre le VIH.

On savait déjà que nef modifiait le trafic intracellulaire des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (MHC-I) (1). En présence de nef, ces molécules sont retenues à l'intérieur de la cellule, dans une région proche de l'appareil de Golgi, et sont également rapidement internalisées à partir de la surface de la cellule, provoquant ainsi une diminution d'expression de surface de MHC-I (2). Cette diminution (d'un facteur 3 à 300) est suffisante pour diminuer significativement le nombre d'épitopes viraux présentés par la cellule infectée. Pour démontrer l'effet protecteur de nef contre les lymphocytes cytotoxiques (CTL) spécifiques du VIH, l'équipe américaine a mis au point un élégant test de lyse employant la cytofluorimétrie. En effet, le faible pourcentage de lymphocytes primaires infectables *in vitro* par le VIH ne permet pas d'utiliser de façon quantitative les tests classiques de mesure de relargage de Chrome 51. L'équipe de D. Baltimore a ainsi rajouté au virus un gène marqueur (codant pour la phosphatase alcaline), rendant les cellules infectées directement visualisables par cytofluorimétrie (après marquage par un anticorps anti-phosphatase alcaline). Il devient alors aisé de quantifier les cellules infectées résistantes à la lyse. Les lymphocytes primaires sont infectés par du virus ainsi modifié, exprimant ou non nef. Les cellules infectées sont ensuite mises en contact avec des CTL autologues anti-gag ou anti-env. Après

quelques heures de contact, le pourcentage de cellules infectées et vivantes est déterminé par cytofluorimétrie. Les CTL éliminent ainsi de 60% à 90% des cellules infectées par un virus nef-, alors que moins de 20% des cellules infectées par le virus nef+ sont détruites.

Le VIH, comme de nombreux autres virus pathogènes (2), possède donc une protéine agissant sur l'expression de surface de MHC-I. Nef n'est d'ailleurs probablement qu'une des armes développées par le virus pour échapper à la réponse immunitaire de l'organisme infecté. Le fort taux de mutation du virus lui permet de modifier les épitopes viraux présentés et d'éviter la reconnaissance par les CTL. On comprend mieux pourquoi, malgré la présence de nombreux CTL dirigés contre les épitopes viraux (représentant plus de 1% des lymphocytes CD8+ circulants chez les personnes séropositives), la charge virale reste très élevée chez des sujets non traités.

1 - Schwartz O, Maréchal V, Le Gall S et al.

" Endocytosis of MHC-1 molecules is induced by HIV-1 nef "
Nature Medicine, 1996, 2, 338-342

2 - Spriggs MK

" One step ahead of the game: viral immunomodulatory molecules "
Annu Rev Immunol, 1996, 14, 101-130