

UQTR



Université du Québec
à Trois-Rivières

CRCHUM

CENTRE DE RECHERCHE
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

Journée mondiale du sida : le samedi 1^{er} décembre 2018

Lutte contre le VIH: des patients résistants fournissent une nouvelle clé moléculaire

Des chercheurs canadiens ont découvert pourquoi le système immunitaire de certains patients est en mesure de combattre le VIH-1.

TROIS-RIVIÈRES-MONTRÉAL LE 30 NOVEMBRE 2018 – Des 40 millions de personnes infectés par le VIH dans le monde, un peu moins de un pour cent ont un système immunitaire fort leur permettant de résister plus longtemps que les autres au virus. On les nomme «contrôleurs élites». Une équipe de recherche sur le VIH du Laboratoire d'immunité antivirale de l'Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), travaillant en collaboration avec celle du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), a découvert un mécanisme par lequel le système immunitaire des contrôleurs élites parvient à combattre le VIH-1: des mutations génétiques affectant la structure qui entoure le génome du VIH (la capside) permettent à une protéine humaine, TRIM5alpha, d'activer le système immunitaire des contrôleurs élites.

Cette découverte, récemment publiée dans PLOS Pathogens, met donc en lumière le rôle d'une protéine de «l'immunité innée» chez l'humain, soit TRIM5alpha, qui induit un mécanisme de protection contre le VIH-1 (le type de VIH responsable de la pandémie mondiale) chez les contrôleurs élites. «Chez la plupart des individus infectés, la force d'activation de TRIM5a est si faible qu'il n'y a pas d'effet sur le virus. Toutefois, il semblerait, chez les contrôleurs élites, que TRIM5a soit impliquée dans l'inhibition naturelle du VIH-1», explique Natacha Méridol, chercheuse postdoctorale au Laboratoire d'immunité antivirale de l'UQTR et première auteure de l'étude.

Il n'existe ni vaccin ni traitement curatif pour le VIH-1. Pour ces raisons, «il est important de comprendre pourquoi le virus est naturellement inhibé chez les contrôleurs élites», soutient la chercheuse, dont les travaux sont dirigés par Lionel Berthou, professeur au Département de biologie médicale de l'UQTR et directeur du Laboratoire d'immunité antivirale, en collaboration avec Cécile Tremblay, chercheuse clinicienne au CRCHUM et professeure à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

«Nos patients infectés par le VIH ont été d'une aide fort précieuse tout au cours de ces travaux de recherche. Nous les remercions sincèrement de leur grande générosité et de leur disponibilité. Cette étude est importante et pourrait permettre de faire avancer la recherche sur les vaccins contre le VIH», souligne Dre Cécile Tremblay, aussi microbiologiste et infectiologue au CHUM.

«C'est grâce à la participation des patients et à la collaboration des chercheurs des différentes universités que nous réussissons à faire avancer les connaissances et à lutter contre le fléau du VIH», poursuit son collègue chercheur au CRCHUM, Mohamed El-Far.

Les contrôleurs élités ou ceux qui résistent au VIH-1

Représentant moins de un pour cent des personnes infectées par le VIH-1, les contrôleurs élités sont tout de même aux prises avec le virus, mais l'infection est beaucoup plus faible que chez la très grande majorité des patients infectés. «Le système immunitaire des contrôleurs élités est capable de contrôler l'infection comme s'ils étaient traités même lorsqu'ils ne le sont pas», constate Natacha Mérimindol.

TRIM5a: une protéine sous la loupe

Des études avaient montré que la protéine TRIM5a contribuerait à nous protéger contre le VIH-1. L'équipe de chercheurs a donc analysé le virus trouvé chez plusieurs de ces contrôleurs élités, recrutés grâce à la Cohorte canadienne des progressateurs lents VIH gérée par le FRQS-SIDA/MI. Il s'agissait de comparer les échantillons sanguins de patients non traités par des agents antirétroviraux chez deux cohortes: contrôleurs élités et progressateurs normaux.

«Notre objectif consistait à aller chercher plus précisément une partie du virus qui nous intéresse: la capsid, c'est-à-dire le "manteau du virus", qui détermine la sensibilité à TRIM5a », dit Lionel Berthou, qui a dirigé cette étude. Le rôle de la capsid est de protéger l'acide ribonucléique (ARN) – l'information génétique du virus –, mais cette capsid est attaquée par notre système immunitaire par l'entremise de plusieurs mécanismes.

La capsid subit donc une forte pression du système immunitaire, ce qui favorise les mutations du virus et celui-ci devrait se multiplier plus facilement. Pourtant, cela ne se produit pas avant longtemps. Nous avons alors observé que le gène de la capsid porte effectivement un nombre élevé de mutations, mais que celles-ci rendent sensibles le VIH-1 à l'action de TRIM5a.

Ce constat a poussé les chercheurs à se demander quelles étaient les conséquences de l'attaque de la capsid par TRIM5a chez les contrôleurs élités. L'interaction entre TRIM5a et la capsid crée un état antiviral qui diminue la sensibilité des cellules au VIH-

1. TRIM5a envoie un signal suffisamment fort pour que la cellule devienne résistante. Chez un patient normal, TRIM5a n'effectue pas cette opération de manière efficace.

Mettre au point de nouvelles stratégies immunitaires

Ce mécanisme pourrait être mis à contribution dans la mise au point de stratégies immunitaires d'inhibition du VIH-1. Dans la lignée des travaux menés par le professeur Berthoux, une potentielle stratégie thérapeutique consisterait à opérer des modifications génétiques sur TRIM5a en vue d'augmenter sa force d'activation contre le VIH. Comme la force d'activation de TRIM5a est trop faible chez les individus normaux, il s'agirait de muter TRIM5a pour la renforcer, ce qui aurait comme effet de diminuer la propagation virale.

À propos de l'étude

N. Méridol, M. El-Far, M. Sylla, N. Masroori, C. Dufour, J.-x. Li et autres

PLOS Pathogens, novembre 2018.

[https://journals.plos.org/plospathogens/article/authors?id=10.1371/journal.ppat.10073](https://journals.plos.org/plospathogens/article/authors?id=10.1371/journal.ppat.1007398)

[98](https://journals.plos.org/plospathogens/article/authors?id=10.1371/journal.ppat.1007398)

Cette étude a été réalisée grâce au financement du Fonds de recherche du Québec – Santé / Réseau sida et maladies infectieuses (FRQS-SIDA/MI), des Instituts de recherche en santé du Canada et de MITACS.

-30-

Source : Université du Québec à Trois-Rivières.

Pour les médias seulement :

Jean-François Hinse, UQTR, 819 376-5011, poste 2536 | cell. : 819 244-4119

Jacinthe Ouellette, CRCHUM, 514 890-8000, poste 23675 | cell. : 514 246-0567