HAL
open science

La réponse immunitaire cellulaire contre la protéine gag du VIH-1

Florence Buseyne, M Mcchesney, F Porrot, P Sansonnetti, S Blanche, Y Rivière

To cite this version:

Florence Buseyne, M Mcchesney, F Porrot, P Sansonnetti, S Blanche, et al.. La réponse immunitaire cellulaire contre la protéine gag du VIH-1. Annales de Recherches Vétérinaires, 1992, 23 (3), pp.330-331. hal-00902092

HAL Id: hal-00902092

https://hal.science/hal-00902092

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

canisme cellulaire de l'inhibition de la multiplication du parasite et de démontrer la pertinence de ce phénomène *in vivo*, soit de définir le mécanisme immunitaire de protection mis-en-jeu par l'organisme pour protéger le fœtus contre cette infection.

La réponse immunitaire cellulaire contre la protéine *gag* du VIH-1.

F Buseyne [1], M McChesney [1], F Porrot [1], P Sansonnetti [2], S Blanche [3], Y Rivière [1]
([1] Institut Pasteur, Unité de virologie et d'immunologie cellulaire, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15; [2] Hôpital Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15; [3] Hôpital Necker enfants malades, Unité d'immunologie et d'hématologie, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France)

L'immunité cellulaire pourrait jouer un rôle important dans le contrôle du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les patients infectés. Les lymphocytes CD8+ du sang périphérique d'individus infectés par le VIH-1 inhibent la réplication du VIH dans les lymphocytes CD4+ de ce même individu, et les cellules T capables d'inhiber la réplication du VIH ont le même phénotype que les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques du VIH (pour revue, Rivière, 1990).

Nous avons, ainsi que d'autres groupes, déjà rapporté qu'au sein d'une population de sujets infectés par le VIH, un pourcentage important ont des CTL spécifiques de la protéine *gag* (65%, soit 38 patients sur 59 testés dans notre laboratoire). Après stimulation secondaire *in vitro*, la plupart (95%, 20/21) des donneurs séropositifs ont une activité cytotoxique spécifique de la protéine *gag*. Nous avons utilisé pour détecter cette activité, des cellules cibles B-EBV autologues infectées par le virus recombinant de la vaccine codant pour la protéine p55*gag* du virus VIH1/Bru.

Ce résultat et la faible variation génétique de cette protéine nous ont conduits à caractériser la spécificité antigénique de ces cellules. Dans une première étape, nous avons utilisé des cibles infectées par les virus de la vaccine recombinants exprimant les protéines p18*gag*, p25*gag* et le précurseur p55*gag* (Rautmann *et al*, 1988). Nous avons pu montrer que la protéine p24*gag* était reconnue avec une fréquence de 77%, contre 47% pour la protéine p18*gag*.

Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ reconnaissent des peptides antigéniques endogènes en association avec les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CHM). Des complexes CMH-peptide antigénique reconnus par les effecteurs cytotoxiques peuvent être obtenus en incubant les cellules cibles avec des peptides synthétiques exogènes (Townsend *et al*, 1986). Aussi dans un second temps, nous avons utilisé une série de peptides synthétiques d'une quinzaine d'acides aminés, partiellement chevauchants, recouvrant la séquence de la protéine p24*gag*, afin de déterminer la spécificité fine des lignées cellulaires spécifiques de cette protéine. L'utilisation de cibles hétérologues partageant 1 ou 2 molécules de classe I du CMH nous a permis de définir la restriction correspondant aux peptides reconnus. Sur 24 donneurs testés, 20 reconnaissent au moins un peptide. Ces peptides reconnus (16/24) sont regroupés en 3 régions de la protéine dont les séquences sont très controversées entre les différents isolats du virus VIH-1 (Hyers *et al*, 1990). De plus d'autres groupes ont également décrit des épitopes T cytotoxiques ou T auxiliaires dans ces mêmes régions et les régions homologues du virus SIV.

En conclusion, nous avons mis en évidence des régions de la protéine p24*gag* contenant plusieurs épitopes reconnus par les CTL de différents donneurs et restreints par différentes molécules de classe I du CMH. Si la majorité des individus d'une population panmictique infectés par le VIH ont des réponses cytotoxiques contre des régions conservées de la protéine gag, cela jusitifie l'utilisation de cette protéine dans des essais de vaccin anti-VIH.

Remerciements

Ce travail a reçu le support de l'ANRS, de l'Institut Pasteur de l'INRA.

Références

Myers G, G Berzofski JA, Rabson AB, Smith TF, Wong-Staal F (1990) *In: Human retroviruses and AIDS database.* Los Alamos

Rautmann G, Kieny MP, Brandely R, Dott K, Giraud M, Montagnier L, Lecocq JP (1988) HIV-1 core proteins expressed from recombinant vaccinia viruses. *AIDS Res Hum Retroviruses* 5, 147-157

Rivière Y (1990) The cellular immune response to human immunodeficiency virus. *Cur Opin Immunol* 2, 424-427

Townsend ARM, Rothbard J, Gotch FM, Bahadur G, Wraith D, McMichael A (1986) The epitopes of influenza nucleoprotein recognized by cytotoxic T lymphocytes can be defined with short synthetic peptides. *Cell* 44, 959-968

Les lymphocytes du lait de brebis infectées par le virus Maedi-CAEV au moment de l'agnelage. R Ouzrout, C Lerondelle *(École nationale vétérinaire de Lyon, Laboratoire associé INRA, pathologie des petits ruminants, BP 83, 69280 Marcy-l'Étoile, France)*

L'excrétion du virus Maedi-CAEV dans le lait a été étudié au moment de l'agnelage chez 4 brebis séropositives primipares et 5 brebis séropositives multipares (Ouzrout *et al*, 1991).

L'évolution des différentes populations cellulaires du lait a été suivie durant cette même période.

Les leucocytes du lait ont été marqués par la technique de l'immunoperoxydase avec des anticorps monoclonaux puis avec un sérum de mouton anti-souris biotinilé et avec le complexe streptavidine – biotine – peroxydase (Lerondelle *et al*, 1992).

Des macrophages infectés ont été retrouvés de façon régulière dans les semaines qui précèdent et qui suivent la mise-bas dans le lait de trois demi-mamelles primipares et de quatre demi-mamelles multipares. Des cellules infectées n'ont jamais été mises en évidence dans le lait des cinq autres demi-mamelles primipares ni dans celui des 6 autres demi-mamelles multipares.

Chez les 9 brebis, le nombre total de leucocytes dans le lait des demi-mamelles excrétrices de virus est 2 fois plus élevé que celui du lait des demi-mamelles non excrétrices; cette différence est significative ($P < 0,01$) durant toute la période peripartum, de 10 jours avant jusqu'à 30 jours après la mise-bas.

Chez les 5 brebis multipares, l'identification des lymphocytes dans le lait lors de l'éxcrétion du virus montre l'importance de la sous-population CD8, en particulier 5 jours après l'agnelage; ces lymphocytes CD8 augmentent en nombre après la production d'antigènes viraux puis diminuent progressivement (3 semaines) sans que l'évolution de l'infection soit modifiée.

Dans le lait des 4 brebis primipares, la teneur du lait en lymphocytes CD8 est maximale quinze jours après la mise-bas.

La comparaison du délai de la réponse cellulaire CD8 chez les multipares (5 j) et chez les primipares (15 j) évoque une sensibilisation des cellules compétentes par les antigènes viraux produits à chaque agnelage.

Chez les brebis qui expriment le virus Maedi-CAEV au moment de l'agnelage, on trouve dans le lait :

- des macrophages infectés par le virus,
- un plus grand nombre de leucocytes,
- un plus grand nombre de lymphocytes,
- un plus grand nombre de lymphocytes CD8 que chez les brebis qui n'expriment pas le virus.

Références

Lerondelle C, Richard Y, Issartial J (1992) Factors affecting somatic cell counts in goat milk. *Small Ruminant Res* 6 (sous presse)

Ouzrout R, Lerondelle C, Guiguen F (1991) Évolution des sous-populations lymphocytaires dans le lait de brebis au moment de l'excrétion du virus Maedi. *Ann Rech Vét* 22, 379-386

Effets suppresseurs du TFG-β1 sur la réponse immunitaire chez le poulet. P Quéré [1], CJ Thorbecke [2] *(INRA, station de pathologie aviaire et parasitologie,*