

## L'infection par le VIH : importance des facteurs de l'hôte

Patrick Champagne  
Pascal M. Lavoie  
Rafick-Pierre Sékaly  
Abdelkader Yachou

La découverte récente des co-récepteurs du VIH, les récepteurs des chimiokines CXCR et CCR, a permis de mieux comprendre l'entrée du virus dans les cellules, l'infection initiale touchant d'abord les macrophages, puis la maladie progressant avec infection des lymphocytes T. Les chimiokines, ligands naturels de ces récepteurs, pourraient protéger en partie le malade, ralentissant le cours de la maladie. On a montré que le récepteur CCR5 muté était impliqué dans un certain type de résistance à l'infection. Le virus, quant à lui, a une grande capacité de muter ses déterminants antigéniques et une course semble engagée entre la dynamique de ces mutations et l'habileté du système immunitaire à neutraliser ces variants. Certains facteurs de défense propres à l'hôte ont été mis à jour : une réponse immunitaire polyclonale, une polarisation de la réponse de type Th1 qui permet d'éliminer les pathogènes intracellulaires. Comprendre les interactions entre l'hôte et le virus est essentiel pour mettre en œuvre des stratégies plus efficaces aujourd'hui et développer de nouveaux axes thérapeutiques.

### ADRESSES

P. Champagne : *étudiant en doctorat*. P.M. Lavoie : *étudiant en doctorat*. Laboratoire d'immunologie, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada H2W 1R7 et Division de médecine expérimentale, Département de médecine, Université McGill, Lady Meredith House, 1110, avenue des Pins, Québec, H3A1A3 Canada. R.P. Sékaly : *directeur du laboratoire d'immunologie, professeur aux départements de médecine, de microbiologie et d'immunologie à l'Université de Montréal, professeur associé, division de médecine expérimentale, département de médecine*. Université McGill, 110, avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada H3A 1A3. A. Yachou : *chercheur senior*. Université Hassan II-Mohammedia, Faculté des Sciences Ben M'Sik, Casablanca, Maroc et Laboratoire d'immunologie, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, H2W 1R7 Canada.

**L**e virus de l'immunodéficience humaine (VIH), agent étiologique du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), fut identifié pour la première fois il y a déjà plus de quinze ans. Depuis, en dépit d'efforts sans précédents déployés afin de combattre cette redoutable maladie, l'infection par le VIH demeure inexorablement mortelle.

L'étude de la cinétique de la progression vers le stade SIDA, phase caractérisée par le développement de nombreuses infections opportunistes, a permis de distinguer deux types de

patients : ceux dont la maladie progresse rapidement et ceux qui demeurent asymptomatiques pendant plusieurs années. Par ailleurs, des études épidémiologiques ont permis d'identifier des individus qui, malgré des expositions répétées au VIH, ne présentent aucun signe d'infection. Les conséquences de l'exposition au VIH semblent donc être déterminées par l'équilibre d'interactions complexes entre le virus et son hôte [1]. Les découvertes réalisées au cours des derniers mois nous ont permis de mieux apprécier l'importance des facteurs de l'hôte

dans la susceptibilité à l'infection par le VIH et dans la progression du patient vers le SIDA. Ces thèmes furent parmi les principaux points abordés lors de la conférence sur la pathogénie du SIDA dans le cadre des IX<sup>es</sup> entretiens du centre Jacques-Cartier.

### Rôle des co-récepteurs du VIH dans l'histoire naturelle de l'infection

La découverte du VIH fut rapidement suivie par la caractérisation de la molécule CD4 comme récepteur de ce virus (*m/s n° 3, vol. 3, p. 180*). Plusieurs groupes ont cependant montré la nécessité de la présence de facteurs distincts de CD4 pour l'entrée du virus dans les cellules [2]. La mise en évidence de souches virales cliniques ayant des tropismes différents est venue confirmer cette hypothèse (*m/s n° 5, vol. 12, p. 662*). En effet, certaines souches sont classées « macrophage-tropiques » en raison de leur capacité d'infecter les macrophages et les cellules T primaires alors que d'autres souches, classées « T-tropiques », infectent uniquement les lignées T et les cellules T primaires. Bien que l'infection primaire dépende essentiellement des souches macrophage-tropiques, la progression de la maladie est associée à l'acquisition d'un tropisme pour les cellules T (souches T-tropiques). De plus, des souches classées « bi-tropiques », capables d'infecter aussi bien les macrophages que les cellules T transformées, sont présentes tout au long de l'infection (*figure 1*).

C'est l'équipe de Berger (NIAID/NIH, Bethesda) qui, l'année dernière, fut la première à découvrir le co-récepteur du VIH, désigné CXCR4 (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 975*) [3]. Utilisée par les souches T-tropiques, cette protéine à sept passages transmembranaires appartient à la famille des récepteurs de CXC-chimiokines couplées aux protéines G. Sa synthèse est assez ubiquitaire, incluant la plupart des cellules d'origine hématopoïétique. Elle contribue à la chimioattraction des lymphocytes T ainsi qu'au développement des cellules B en réponse à son ligand endogène SDF-1 (*m/s n° 10, vol. 12, p. 1185*) [4]. L'incapacité des souches

macrophage-tropiques d'utiliser CXCR4 justifie la nécessité d'autres co-récepteurs.

Quelques mois avant la découverte de CXCR4, le groupe de Lusso (DIBIT-SANM Raffaele Scientific Institute, Milan) avait identifié des facteurs solubles, sécrétés par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), capables de supprimer la réplication des souches macrophage-tropiques (*m/s n° 3, vol. 12, p. 423*). Ces facteurs appartiennent à la famille des CC-chimiokines et correspondent à MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  et Rantes [5]. De plus, un niveau plasmatique élevé de ces CC-chimiokines a été détecté chez des individus à progression lente [6]. Ces nouvelles données ont rapidement dirigé les recherches vers l'identification du co-récepteur des souches macrophage-tropiques, un récepteur de CC-chimiokines, le CCR5 (*m/s*

*n° 8-9, vol. 12, p. 1037*) [4, 7]. La synthèse de cette protéine de 352 acides aminés est restreinte aux cellules d'origine hématopoïétique incluant les monocytes, les macrophages et les cellules T primaires. Par ailleurs, une minorité de souches virales semblent utiliser d'autres membres ou membres associés de la famille des CC-chimiokines tels que CCR2b, CCR3, BOB, BONZO et US28 (*m/s n° 2, vol. 13, p. 264*) [8]. On a, en outre, récemment montré que CCR3 et CCR5 étaient utilisés comme cofacteurs par le VIH lors de l'infection des cellules microgliales du système nerveux central [9].

### Résistance naturelle au VIH

La découverte des co-récepteurs du VIH offrait donc une nouvelle voie

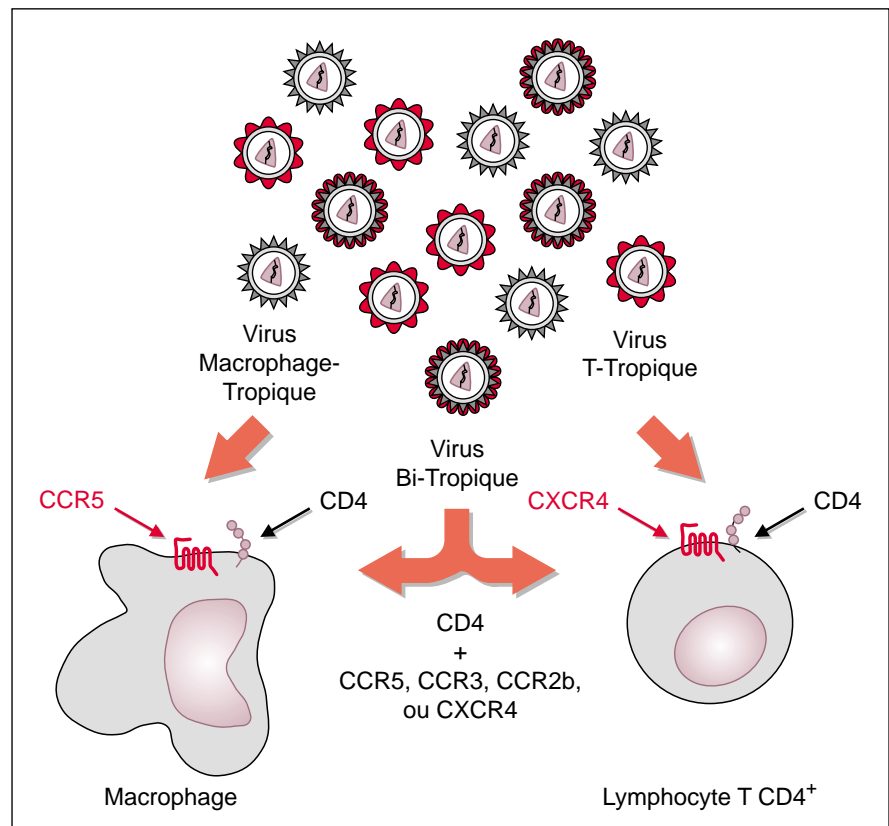


Figure 1. **Co-récepteurs du VIH et tropisme viral.** Le VIH-1 requiert la molécule CD4 ainsi que des co-récepteurs appartenant à la famille des récepteurs de chimiokines afin d'infecter les cellules. L'expression différentielle de ces co-récepteurs sur les cellules cibles est à la base de la variété de tropismes viraux observés au cours de l'infection. Alors que les souches virales macrophage-tropiques utilisent le co-récepteur CCR5, le CXCR4 est utilisé préférentiellement par les souches T-tropiques. D'autres récepteurs de chimiokines, tels CCR2b et CCR3, peuvent aussi être utilisés par certaines souches.

de recherche susceptible d'expliquer pourquoi certains individus fréquemment exposés au VIH demeurent non infectés. Ainsi, les leucocytes isolés chez ces personnes sont résistants à l'infection *in vitro* par des souches virales macrophage-tropiques tout en demeurant susceptibles à l'infection par les souches T- et bi-tropiques [6]. Le récepteur CCR5 devenait donc potentiellement impliqué dans leur phénotype de résistance. La séquence d'acides nucléiques du récepteur CCR5 a permis de mettre en évidence un allèle présentant une délétion de 32 paires de nucléotides dans la deuxième boucle extracellulaire (CCR5 $\Delta$ 32) (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 1037*). L'absence des trois derniers domaines transmembranaires dans CCR5 $\Delta$ 32 interfère avec son expression à la surface cellulaire, compromettant ainsi l'entrée des souches macrophage-tropiques dans les cellules CD4<sup>+</sup> [10]. Les individus porteurs de cet allèle ne présentent aucune manifestation pathologique, ce qui est probablement le résultat d'une redondance fonctionnelle des nombreuses molécules de cette famille dans la réponse immunitaire. Des études statistiques ont montré que l'allèle CCR5 $\Delta$ 32 ségrège de façon mendélienne et possède un caractère autosomique codominant. Chez les individus d'origine caucasienne, la fréquence de distribution de cet allèle a été estimée à 9%. Les individus homozygotes pour l'allèle CCR5 $\Delta$ 32 semblent, dans la plupart des cas, résistants à l'infection par les souches macrophage-tropiques [11, 12]. En outre, les individus hétérozygotes pour le CCR5 $\Delta$ 32 infectés par le VIH semblent progresser plus lentement vers le stade SIDA [10]. La présence simultanée de CD4 et du co-récepteur lors de l'entrée du virus est remis en question par plusieurs observations de groupes indépendants. Le groupe de Hoxie a montré que certaines souches VIH-2 sont capables d'utiliser le co-récepteur CXCR4 en l'absence de CD4 [13]. En outre, Littman et Alkhatib ont rapporté que, malgré l'expression de CXCR4 et de CD4, certaines cellules tels les macrophages, demeurent réfractaires à l'infection par les souches T-tropiques; des facteurs additionnels semblent donc requis pour l'entrée du VIH.

## Diversité virale et plasticité de la réponse immunitaire au VIH

Le contrôle de l'infection par le VIH dépend d'une lutte serrée et dynamique entre la capacité du virus de muter ses déterminants antigéniques et l'habileté du système immunitaire à neutraliser ces différentes variantes du virus (*m/s n° 3, vol. 11, p. 486*). La réplication extrêmement rapide du virus ainsi que le nombre élevé de mutations incorporées par l'intermédiaire de la transcriptase inverse du virus contribuent à imposer une pression considérable sur les mécanismes de contre-diversité de l'hôte.

Les travaux présentés par Cheyner du laboratoire de Wain-Hobson (Institut Pasteur, Paris) apportent un nouveau concept quant aux mécanismes utilisés par le virus afin d'augmenter sa charge. Fondés sur la localisation de foyers de diversité du VIS (rétrovirus, apparenté au VIH, de l'immunodéficience simienne), leurs travaux suggèrent que la réponse inflammatoire due à la présence d'antigènes ou d'agents infectieux servirait de force motrice à la réplication virale, aboutissant à la création d'un épicycle de diversité du virus par effet fondateur (*founder effect*).

Les épitopes immunodominants du VIH varient au cours de l'infection. Le groupe de Autran (hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) a réalisé un travail intéressant en suivant la réponse cellulaire mobilisée contre les épitopes immunodominants de la protéine virale Nef tout au cours de l'infection et du traitement antiviral (*m/s n° 10, vol. 13, p. 1230*). Leurs résultats suggèrent que le système immunitaire parviendrait à circonscrire certaines mutations au niveau des épitopes viraux et à maîtriser l'excès de prolifération virale indépendamment de la progression de la maladie [14].

L'étude du répertoire des récepteurs de cellules T (TCR) ainsi que l'analyse des caractéristiques des régions hypervariables (CDR3) de ces récepteurs permettent de détailler la cinétique d'expansion de clonotypes de lymphocytes T spécifiques du VIH. En procédant ainsi, les groupes de Pantaleo et Sékaly (Bethesda, MD, USA et IRCM, Montréal, Canada) ont révélé que certains individus développent une réponse lymphocy-

taire T cytotoxique polyclonale contre le virus alors que d'autres mettent en place une réponse restreinte à un ou quelques clonotypes [15]. Ces études suggèrent que les individus qui développent une réponse immunitaire plus diversifiée progresseraient plus lentement vers le stade SIDA [16].

Bien que le système immunitaire ait un potentiel de diversité théoriquement infini au départ, la vitesse à laquelle il arrive à mobiliser ses ressources dépend en grande partie de taux de prolifération cellulaire finis. En dépit de cette plasticité remarquable, le système immunitaire est incapable d'éliminer entièrement la population virale. Ainsi, en étudiant la persistance *in vivo* de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques des épitopes immunodominants du VIH, l'équipe de McMichael (John Radcliff Hospital, Oxford, GB) a pu suivre l'évolution de la réponse immunitaire de patients tout au cours de l'infection. Leurs résultats montrent que, dans la plupart des cas de progression vers le stade SIDA, l'apparition de souches virales possédant des mutations au niveau des épitopes immunodominants permet au virus d'échapper à la reconnaissance par les lymphocytes T cytotoxiques du système immunitaire (*viral escape*) et par conséquent de persister chez l'hôte [17, 18].

## Turnover des lymphocytes T dans l'infection par le VIH

En utilisant de puissants inhibiteurs de la prolifération du VIH et par modélisation mathématique de la dynamique de reconstitution des compartiments lymphocytaires, un nouveau modèle a été proposé par l'équipe de Ho (*Aaron Diamond AIDS research Center, New York, USA*). Selon ce modèle, la quasi-stabilité du réservoir de cellules CD4<sup>+</sup> observée tout au cours de la phase asymptomatique de l'infection reflète une destruction massive de ce compartiment, contre-balançée en grande partie par une production extrêmement rapide de nouvelles cellules (estimée à  $2 \times 10^9$  cellules par jour) par le système lymphopoïétique (*m/s n° 6-7, vol. 12, p. 820*) [19]. Alors que, pour McMichael, l'apparition de souches virales

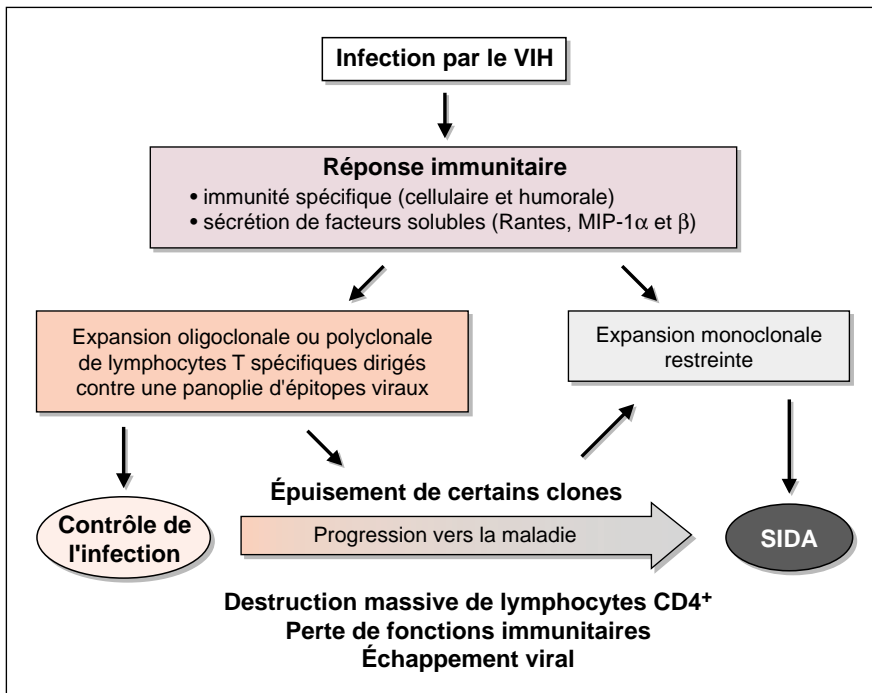


Figure 2. **Facteurs de l'hôte associés à la progression vers le SIDA.** La progression de l'infection au VIH est le résultat d'une interaction complexe entre le virus et l'hôte. Plusieurs hypothèses sont avancées afin d'expliquer la progression vers le SIDA chez l'individu infecté. La destruction massive de lymphocytes T auxiliaires  $CD4^+$  par le virus lui-même ou par la réponse antivirale dirigée contre lui, l'épuisement de la réponse lymphocytaire T cytotoxique spécifique contre le VIH, et l'échappement viral sont les principaux mécanismes proposés.

qui échappent au contrôle du système immunitaire joue un rôle majeur dans la progression vers le stade SIDA, l'hypothèse de Ho décrit le développement de la maladie comme étant le résultat d'une destruction graduelle de l'ensemble des lymphocytes  $CD4^+$  en deçà d'un certain seuil critique.

Afin d'aborder cette question, le groupe de Miedema (*Central Lab Red Cross Blood Transfusion Service*, Amsterdam, Pays-Bas) a évalué le taux de prolifération des lymphocytes T en mesurant la taille des extrémités télomériques. En désaccord avec le modèle de Ho, leurs résultats suggèrent un taux élevé de prolifération au niveau du compartiment  $CD8^+$  (CTL) et non du compartiment  $CD4^+$  chez les individus infectés par le VIH [20]. En utilisant une approche similaire, l'équipe de Cameron (*Ottawa General Hospital*, Ottawa, Canada) a obtenu des résultats indiquant que, chez les patients VIH positifs, le niveau de prolifération cellulaire est tout aussi élevé dans le compartiment

$CD4^+$  que dans le compartiment  $CD8^+$ . Afin d'expliquer ces divergences et de mieux interpréter ces résultats, une caractérisation plus exhaustive des éléments responsables de la régulation de la taille des télomères dans les lymphocytes T humains devient nécessaire. De plus, les méthodes utilisées pour mesurer les tailles télomériques dans ces études sont relativement imprécises et les longs intervalles entre les échantillons étudiés font penser que cette approche n'est pas assez sensible pour réfuter une dynamique de régénération du compartiment  $CD4^+$  aussi rapide que celle proposée par Ho.

Les travaux réalisés dans notre laboratoire et présentés lors de la conférence par Sékaly (IRCM, Montréal) ont permis de montrer l'existence d'une dynamique rapide d'expansions et de délétions de clonotypes parmi les lymphocytes T, chez les individus infectés par le VIH. En effet, lors de la réponse primaire contre le VIH, des expansions sont observées dans chacun des comparti-

ments lymphocytaires T,  $CD4^+$  et  $CD8^+$ . Les expansions au niveau des lymphocytes  $CD8^+$  sont caractérisées par la sur-représentation et la persistance de quelques clonotypes spécifiques; une telle tendance n'est pas observée lors de l'étude du compartiment  $CD4^+$  suggérant une dynamique très rapide de remplacement des lymphocytes dans ce compartiment. Faute d'études convaincantes établissant la dynamique de remplacement des lymphocytes  $CD4^+$  chez des individus avant et après infection, la validité du modèle de Ho reste à vérifier.

### Rôle du système immunitaire sur la dynamique de réplication du VIH

La caractérisation de la dynamique de défense produite contre le VIH montre clairement la présence d'une réponse immunitaire vigoureuse et spécifique. Cependant, il semble que pendant la phase asymptomatique, le virus déjoue le système immunitaire vers une réponse futile. Comment le virus parvient-il à tirer avantage de cette réponse pour assurer sa propre persistance ?

Les lymphocytes T auxiliaires ( $CD4^+$ ) qui contribuent grandement à l'orchestration des phénotypes de réponses immunitaires (polarisations  $Th_1/Th_2$ ) sont la cible même du VIH. Il devient de plus en plus évident que les cytokines sécrétées par les différentes cellules du système immunitaire jouent un rôle important dans l'infection par le VIH. Une réponse de type  $Th_1$ , principalement dirigée vers l'élimination de pathogènes intracellulaires, est associée à une activité phagocytaire/cytotoxique accrue et à la sécrétion d'anticorps de type IgG2a fixant le complément; une polarisation  $Th_2$  favorise une réponse dont la contribution prédominante est une composante humorale (anticorps). La nature de la réponse immunitaire développée pour contrer un virus dépend de plusieurs facteurs liés à certaines caractéristiques structurales et fonctionnelles de l'agent pathogène ou, encore, aux antécédents immunitaires de l'individu.

Est-il possible qu'un polymorphisme au niveau de la polarisation  $Th_1/Th_2$

des cytokines sécrétées lors d'une réponse immunitaire puisse expliquer certaines variations de la progression vers la maladie chez différents individus? Les travaux présentés par Paul (NIAID/NIH, Bethesda, MD, USA), portant sur les protéines STAT (*signal transducers and activators of transcription*) impliquées dans la transmission du signal par les récepteurs de plusieurs cytokines, cherchent à détailler les processus de transmission du signal moléculaire à la base de la dichotomie Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>. La compréhension des mécanismes de différenciation et de régulation de la réponse immunitaire par les cytokines pourrait ainsi permettre de diriger le système immunitaire vers une réponse plus efficace. C'est en effet ce que propose Fauci (NIAID/Bethesda) qui a observé une inhibition de la réplication virale par l'IL-10 [21].

Les résultats présentés lors du congrès par le groupe de Romagnani (Université de Florence, Italie) suggèrent que le VIH se répliquerait plus efficacement dans les lymphocytes T à caractère Th<sub>2</sub> ou Th<sub>0</sub> (niveau de différenciation intermédiaire). Cette production virale est corrélée à une élévation de la concentration de CD30 soluble dans le plasma. Par ailleurs, la progression de la maladie semble être associée à une augmentation du renouvellement de cellules synthétisant cette molécule. Le modèle proposé par Romagnani suggère que la destruction de lymphocytes CD4<sup>+</sup>, couplée à un épuisement des lymphocytes CD8<sup>+</sup> spécifiques, favoriserait l'augmentation de cellules T CD8<sup>+</sup>CD30L<sup>+</sup> (CD30L: ligand de CD30) à caractère Th<sub>2</sub> (faible activité cytotoxique). *In vitro*, les clones CD8<sup>+</sup>CD30L<sup>+</sup> stimulent la prolifération des cellules CD4<sup>+</sup>CD30<sup>+</sup> de type Th<sub>2</sub>, ce qui pourrait ainsi augmenter le réservoir de cellules VIH<sup>+</sup> à un stade de la maladie où le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> pouvant potentiellement être infectées est considérablement diminué [22]. Le rôle du récepteur CD30 dans la modulation de la réponse immunitaire reste obscur. Les résultats présentés par le groupe de Mak (Institut Amgen, Toronto, Canada), obtenus sur des souris dont le gène codant pour le récepteur CD30 a été invalidé, suggèrent que cette molé-

cule, de la famille du récepteur du TNF- $\alpha$ , serait impliquée dans les mécanismes d'immunorégulation par apoptose cellulaire et que l'augmentation du nombre de cellules CD30L<sup>+</sup> contribuerait à l'élimination graduelle des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, caractéristique de la maladie [23]. D'autres observations permettent de comprendre le rôle de la réponse immunitaire de l'hôte dans le développement de la maladie. Ainsi, alors que les macaques Sooty Mangabey infectés naturellement par le VIS demeurent asymptomatiques, l'infection par ce même virus est fatale pour les macaques Rhésus. La caractérisation de facteurs responsables de ces différences interspécies est cruciale. L'utilisation de modèles animaux de pathogénie du VIS a permis à Feinberg (OAR/NIH, Bethesda) et son équipe d'identifier les éléments de la réponse de l'hôte qui contribuent à protéger contre la maladie. Les données présentées par ce groupe lors de la conférence rapportent une plus grande hétérogénéité du virus ainsi qu'une activité lymphocytaire T cytotoxique moindre chez les macaques asymptomatiques. Ces données semblent indiquer que, comme cela a été proposé par Zinkernagel (Université de Zurich, Suisse), l'évolution d'une réponse immunitaire puissante contre le VIH n'est pas nécessairement bénéfique pour l'hôte [24].

## Conclusion

A ce jour, le VIH s'est montré capable de contourner chacune des barrières que les scientifiques ont dressées devant lui. Il est intéressant de noter que les traitements actuellement utilisés visent, dans la majorité des cas, à interférer avec les fonctions des protéines virales. Or, les conséquences d'une infection par le VIH ne dépendent pas exclusivement du virus lui-même mais plutôt du résultat d'interactions complexes entre le virus et l'hôte. Les données récentes présentées dans le cadre des IX<sup>es</sup> entretiens du centre Jacques-Cartier, contribuent considérablement à la compréhension des mécanismes de la pathogénie du VIH et du rôle des facteurs de l'hôte dans la résistance à l'infection et dans la progression de la maladie. Ces découvertes appor-

tent une nouvelle vision de l'infection par le VIH et permettent d'entrevoir de nouvelles voies thérapeutiques ■

## RÉFÉRENCES

1. Soudeyans H, Routy JP, Sékaly RP. Primo-infection au VIH: les jeux sont-ils déjà faits? *Med Sci* 1996; suppl. 2: 9-16.
2. Tersmette M, van Dongen JJM, Clapham PR, de Goede RE, Wolvers-Tettero ILM, Geurts van Kessel A, Huisman JG, Weiss RA, Miedema F. Human immunodeficiency virus infection studied in CD4-expressing human-murine T-cell hybrids. *Virology* 1989; 168: 267-73.
3. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-7.
4. D'Souza MP, Harden VA. Chemokines and HIV-1 second receptors - confluence of two fields generates optimism in AIDS research. *Nat Med* 1996; 2: 1293-300.
5. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Lusso P, Gallo RC. Role of beta-chemokines in suppressing HIV replication - response. *Science* 1996; 274: 1394-5.
6. Paxton WA, Martin SR, Tse D, O'Brien TR, Skurnick J, VanDevanter NL, Pardian N, Braun JF, Kotler DP, Wolinsky SM, Koup RA. Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures. *Nat Med* 1996; 2: 412-7.
7. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, Berger EA. CC CKRS: a Rantes, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996; 272: 1955-8.
8. Choe H, Farzan M, Sun Y, Sullivan N, Rollins B, Ponath PD, Wu LJ, Mackay CR, LaRosa G, Newman W, Gerard C, Sodroski J. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996; 85: 1135-48.
9. He JL, Chen YZ, Farzan M, Choe HY, Ohagen A, Gartner S, Busciglio J, Yang XY, Hofmann W, Newman W, Mackay CR, Sodroski J, Gabuzda D. CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature* 1996; 385: 645-9.
10. Dean M, Carrington M, Winkler C, Hutley GA, Smith MW, Allikmets R, Goedert JJ, Buchbinder SP, Vittinghoff E, Gomperts E, Donfield S, Vlahov D, Kaslow R, Saah A, Rinaldo C, Detels R, O'Brien SJ. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. *Science* 1996; 273: 1856-62.
11. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cognaux J, Forceille C, Muijldermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi YJ, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 382: 722-5.

## RÉFÉRENCES

12. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86: 367-77.
13. Endres MJ, Clapham PR, Marsh M, Ahuja M, Turner JD, McKnight A, Thomas JF, Stoeberau-Haggarty B, Choe S, Vance PJ, Wells TNC, Power CA, Sutterwala SS, Doms RW, Landau NR, Hoxie JA. CD4-independent infection by HIV-2 is mediated by Fusin/CXCR4. *Cell* 1996; 87: 745-56.
14. Haas G, Plikat U, Debré P, Lucchiari M, Katlama C, Dudoit Y, Bonduelle O, Bauer M, Ihlenfeldt HG, Jung G, Maier B, Meyerhans A, Autran B. Dynamics of viral variants in HIV-1 Nef and specific cytotoxic T lymphocytes *in vivo*. *J Immunol* 1996; 157: 4212-21.
15. Pantaleo G, Demarest JF, Soudeyans H, Graziosi C, Denis F, Adelsberger JW, Borrow P, Saag MS, Shaw GM, Sekaly RP, Fauci AS. Major expansion of CD8<sup>+</sup> T cells with a predominant V<sub>β</sub> usage during the primary immune response to HIV. *Nature* 1994; 370: 463-7.
16. Pantaleo G, Demarest JF, Schacker T, Vaccarezza M, Cohen OJ, Daucher M, Graziosi C, Schnittman SS, Quinn TC, Shaw GM, Perrin L, Tambussi G, Lazzarin A, Sekaly RP, Soudeyans H, Corey L, Fauci AS. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 254-8.
17. Altman JD, Moss PAH, Goulder PJR, Barouch DH, McHeyzer-Williams MG, Bell JI, McMichael AJ, Davis MM. Phenotypic analysis of antigen-specific T lymphocytes. *Science* 1996; 274: 94-6.
18. Goulder PJR, Phillips RE, Colbert RA, McAdam S, Ogg G, Nowak MA, Giangrande P, Luzzi G, Morgan B, Edwards A, McMichael AJ, Rowland-Jones S. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med* 1997; 3: 212-7.
19. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics *in vivo*: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582-6.
20. Wolthers KC, Wisman GBA, Otto SA, de Roda Husman AM, Schaft N, de Wolf F, Goudsmit J, Coutinho RA, van der Zee AGJ, Meyaard L, Miedema F. T cell telomere length in HIV-1 infection: no evidence for increased CD4<sup>+</sup> T cell turnover. *Science* 1996; 274: 1543-7.
21. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996; 384: 529-34.
22. Del Prete G, Maggi E, Pizzolo G, Romagnani S. CD30, Th<sub>2</sub> cytokines and HIV infection: a complex and fascinating link. *Immunol Today* 1995; 16: 76-80.
23. Amakawa R, Hakem A, Kundig TM, Matsuyama T, Simard JJ, Timms E, Wakeham A, Mitteruecker HW, Griesser H, Takimoto H, Schmits R, Shahinian A, Ohashi P, Penninger JM, Mak TW. Impaired negative selection of T cells in Hodgkin's disease antigen CD30-deficient mice. *Cell* 1999; 84: 551-62.
24. Zinkernagel RM. Are HIV-specific CTL responses salutary or pathogenic? *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 462-70.

### Remerciements

La conférence sur la pathogénèse du VIH dans le cadre des IX<sup>es</sup> entretiens Jacques-Cartier a bénéficié d'un généreux soutien financier de l'ANRS, du CRM/ACIMC, du Réseau SIDA et Maladies Infectieuses du FRSQ et de l'Office of AIDS Research (OAR) du NIH. Les travaux de notre groupe mentionnés dans cet article ont reçu le soutien des Fonds du CRM, du FRSQ, et du NIH.

### TIRÉS À PART

R.P. Sékaly.

## Summary

### Host factors in HIV infection

Despite the development of several promising therapeutic protocols designed to stop the spread of HIV, the eventual progression of patients to AIDS remains unavoidable. To this day, the majority of approaches designed to counter HIV, or at least to delay the collapse of the infected patient's immune system, have been based on attempts to interfere directly or indirectly with viral replication. Further understanding of the role played by host factors in HIV pathogenesis is thus essential in order to optimize current strategies and exploit new therapeutic avenues. Recognition that it is the outcome of multiple and complex interactions between the virus and the host which eventually determine the fate of the patient, new emphasis stresses the importance of studies attempting to further characterize factors of host resistance and susceptibility, as well as host immunological parameters having an impact on disease progression. In this article, we review the numerous recent findings on host factors and HIV pathogenesis as presented at the IX<sup>es</sup> entretiens du centre Jacques-Cartier. Recent studies on the topics of HIV coreceptors, immune response adaptation to viral diversity, lymphocyte turnover, and impact of immune activation on viral dynamics are herein discussed.

## EMBO WORKSHOP

25-28 mars 1998

St. Catherine's College, University of Oxford, Royaume-Uni  
Protein Folding and Misfolding inside and outside the Cell

Organisateurs: John Ellis, Chris Dobson, Chris Leaver

### Principaux thèmes

- The principles of protein folding, from both theoretical and experimental viewpoints.
- The roles of molecular chaperones, with emphasis on protein folding *in vivo*.
- Protein misfolding and aggregation, with emphasis on the molecular origins of human diseases associated with protein folding.

### Renseignements complémentaires

<http://www.ocms.ox.ac.uk/ocms/EMBOworkshop.html>

**Secrétariat:** Lindsay Battle, Oxford Centre for Molecular Sciences, New Chemistry Laboratory, South Parks Road, Oxford, UK, OX1 30T.  
Telephone: +44 1865 275698. Fax: +44 1865 275905  
Email: [Lindsay.Battle@ocms.ox.ac.uk](mailto:Lindsay.Battle@ocms.ox.ac.uk)