

L'infection par le VIH : rôle des facteurs viraux

Robert E. Lodge
Jean-Luc Darlix
Éric A. Cohen

L'étude de la dynamique de la population virale a montré que la présence de cellules sanctuaires infectées, quiescentes, empêchait l'éradication du virus par les thérapies actuelles. Une meilleure connaissance du mode d'entrée du virus et de sa réplication devrait permettre d'envisager de nouveaux modes d'intervention antivirale: les inhibiteurs de la transcriptase inverse restent les mieux connus, mais on peut espérer agir aussi sur la protéine NCp7 de la nucléocapside virale et sur les protéines de la matrice virale. En effet, NCp7 chaperonne la transcriptase inverse et est impliquée dans la libération de la particule virale, et les protéines de la matrice sont actives au niveau de l'entrée du noyau viral (complexe de préintégration) dans le noyau cellulaire. En outre, la compréhension du rôle des protéines accessoires Vpu et Nef dans l'endocytose de CD4, les transports intracellulaires et le bourgeonnement demeurent des objectifs importants pour pouvoir développer des virus atténués et mettre au point des vaccins contre le VIH.

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est dû à l'infection par un rétrovirus, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'histoire naturelle de cette infection se distingue par plusieurs phases de durée relativement variable: après l'infection primaire, les effets nocifs de la réplication virale s'accumulent et aboutissent à la détérioration progressive du système immunitaire et du système nerveux central; la maladie devient alors chronique. Malgré les progrès remarquables qui ont marqué la recherche sur le SIDA et le VIH depuis le début des années 1980, le SIDA demeure une maladie toujours mortelle. Les agents thérapeutiques actuellement utilisés en cli-

nique ciblent deux enzymes-clés du cycle de multiplication du VIH, la transcriptase inverse et la protéase. Cependant, ce cycle comporte bien d'autres étapes au cours desquelles une intervention thérapeutique efficace pourrait être entreprise. Il s'avère donc nécessaire de bien caractériser les étapes de la réplication du VIH dans les différents types cellulaires impliqués dans sa pathogénie. En effet, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires gouvernant la réplication et la dynamique du virus demeure essentielle au développement de nouvelles approches antivirales. Dans le cadre des IX^{es} entretiens du centre Jacques-Cartier, le colloque sur la pathogénie du SIDA a réuni, sous le thème du

ADRESSES

R.E. Lodge: *étudiant en 3^e cycle*. E.A. Cohen: *directeur du laboratoire de rétrovirologie humaine du département de microbiologie et immunologie*. Laboratoire de rétrovirologie humaine, Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal, CP 6128, Succursale Centre-ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 Canada. J.L. Darlix: *directeur du laboratoire de rétrovirologie*. Unité de virologie humaine, École normale supérieure de Lyon, Inserm U. 412, 49, allée d'Italie, 69364 Lyon, France.

rôle des facteurs viraux et de l'hôte, de nombreux spécialistes pour discuter des développements les plus récents dans ce domaine. Nous aborderons les derniers progrès concernant le rôle des facteurs viraux dans la physiopathologie du SIDA qui ont été discutés lors de ce colloque.

La dynamique virale

L'une des contributions importantes des deux dernières années a été la démonstration d'une association étroite entre la réplication virale et la progression clinique du SIDA. En effet, il est maintenant admis que le VIH se réplique de manière active tout au long de l'infection naturelle. A la suite de l'infection primaire par le virus, il s'établit un équilibre précaire dans lequel la destruction des lymphocytes T CD4⁺ induite par la réplication virale est compensée par le renouvellement continu de cette même population cellulaire (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 978*) [1]. Les études initiales de D. Ho (Aaron Diamond AIDS Research Center, New York, USA) [2] ont permis d'élaborer un premier modèle de la dynamique de réplication du virus (*m/s n° 6-7, vol. 12, p. 820*). En utilisant des inhibiteurs puissants de la protéase virale, l'équipe de Ho a pu rapporter différentes données nouvelles extrapolées de l'effet de ces agents antiviraux sur la cinétique virale : la demie-vie des virus circulants (environ 6 heures), le temps mis par le virus pour établir l'infection chronique d'autres cellules (2,2 jours), le temps de remplacement complet de la population virale par les formes résistantes aux inhibiteurs (2 semaines). Par ailleurs, ces études ont également montré que la durée de vie des lymphocytes CD4⁺ infectés est de 1,6 jour, que dix milliards de virions doivent être recyclés par jour, et que 99 % de ces virus proviennent de cellules nouvellement infectées. Malgré la capacité des nouveaux agents thérapeutiques de diminuer considérablement la charge virale (au-delà de 99 %), il existe des compartiments cellulaires à l'abri des voies circulantes qui permettent au virus de survivre dans l'hôte sans pour autant contribuer de manière substantielle à la charge virale. Ces cellules chroniquement infectées par

le VIH s'insèrent dans un modèle dans lequel le virus, après une infection importante des lymphocytes et une production virale massive, s'établit à l'intérieur de ces « sanctuaires de la réplication virale » (*m/s n° 2, vol. 14, p. 196*). Seule l'élaboration de stratégies antivirales agressives, précoces et continues, telles les nouvelles tri-thérapies, permettront l'éradication du virus dans les cellules chroniquement infectées ainsi que dans les cellules servant de réservoir latent pour le VIH (*m/s suppl. 2, vol. 12, p. 9*). Par ailleurs, M. Stevenson (University of Massachusetts, Worcester, USA) a souligné que l'inhibition de l'infection de cellules qui ne se divisent pas, tels les macrophages et les lymphocytes CD4⁺ quiescents, pourrait contribuer à éliminer l'établissement de compartiments cellulaires servant de réservoir au virus.

L'entrée du virus

La première étape essentielle à l'établissement de l'infection par le VIH est l'interaction du virus avec la surface de la cellule. L'événement le mieux connu est la reconnaissance de la molécule CD4 par la glycoprotéine virale gp120 (*m/s n° 3, vol. 3, p. 180*) [3]. Les régions et structures locales impliquées dans cette interaction indépendante du pH sont bien connues et ont déjà fait l'objet de plusieurs revues [4]. La découverte récente des co-récepteurs du VIH constitue une étape marquante de la recherche sur le SIDA de la dernière année (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 975; m/s n° 10, vol. 12, p. 1185*) [5]. J. Sodroski (Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA), D. Littman (Skirball Institute, New York, USA), W. Paxton et T. Dragic (Aaron Diamond AIDS Research Center, New York, USA), E. Berger et G. Alkhatib (NIH, Bethesda, MD, USA) ainsi que P. Lusso (San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italie) ont ainsi montré que ces co-récepteurs correspondent aux récepteurs des chimiokines dont la structure est constituée de sept domaines transmembranaires dont le segment cytoplasmique lie le GTP (*m/s n° 2, vol. 13, p. 264*) [6-12]. Ainsi, P. Champagne *et al.* ont mentionné (*voir p. 142 de ce numéro*) que l'identification de ces nouveaux co-récepteurs a permis d'expliquer la non-permissi-

tivité de certaines cellules à l'infection au VIH et la résistance de certains individus à cette infection (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 1037*). Enfin, la découverte des différents récepteurs de chimiokines dans les lymphocytes (CXCR4) ou dans les macrophages (CCR5), a permis une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans l'entrée du virus dans la cellule (*m/s n° 2, vol. 13, p. 264*) (*figure 1*) [13-16].

L'interaction de la molécule CD4 avec l'enveloppe virale induit des changements conformationnels de la gp120 libérant le domaine de fusion de la gp41. Plusieurs études ont montré que le changement conformationnel induit par l'interaction gp120-CD4 peut être facilité par l'interaction de deux partenaires avec le co-récepteur, au niveau de la boucle V3 pour la gp120 et des régions DI-D2 pour CD4. Les groupes de J. Sodroski et J. Moore (Aaron Diamond AIDS Research Center, New York, NY, USA) ont ainsi montré que la molécule CD4 soluble induit l'interaction entre la gp120 et le CCR5; H. Golding *et al.* (FDA, Bethesda MD, USA) ont observé l'association entre CD4-gp120 et CXCR4 [13-15]. Il semble que la partie amino-terminale des récepteurs des chimiokines soit impliquée dans ces interactions, quoique de plus en plus de résultats montrent l'importance de la conformation globale de la protéine; par ailleurs, selon D. Littman, les boucles extracellulaires de CXCR4 qui interagissent avec la gp120 se trouveraient à l'extrémité carboxy-terminale. A la suite de ces interactions, le processus de fusion des membranes cellulaire et virale est déclenché. Le mécanisme par lequel la partie amino-terminale de la glycoprotéine transmembranaire virale gp41 déclenche le processus de fusion reste encore à déterminer; le changement conformationnel induit par la triple interaction entre gp120-CD4 et le co-récepteur serait responsable de la libération du domaine de fusion de la gp41 [13-15]. Enfin, malgré toutes ces observations, il demeure toujours possible que le VIH soit amené à utiliser d'autres récepteurs de chimiokines apparentés (*m/s n° 11, vol. 13, p. 1364*); en effet, le récepteur des β -chimiokines CCR3 semble pouvoir remplacer

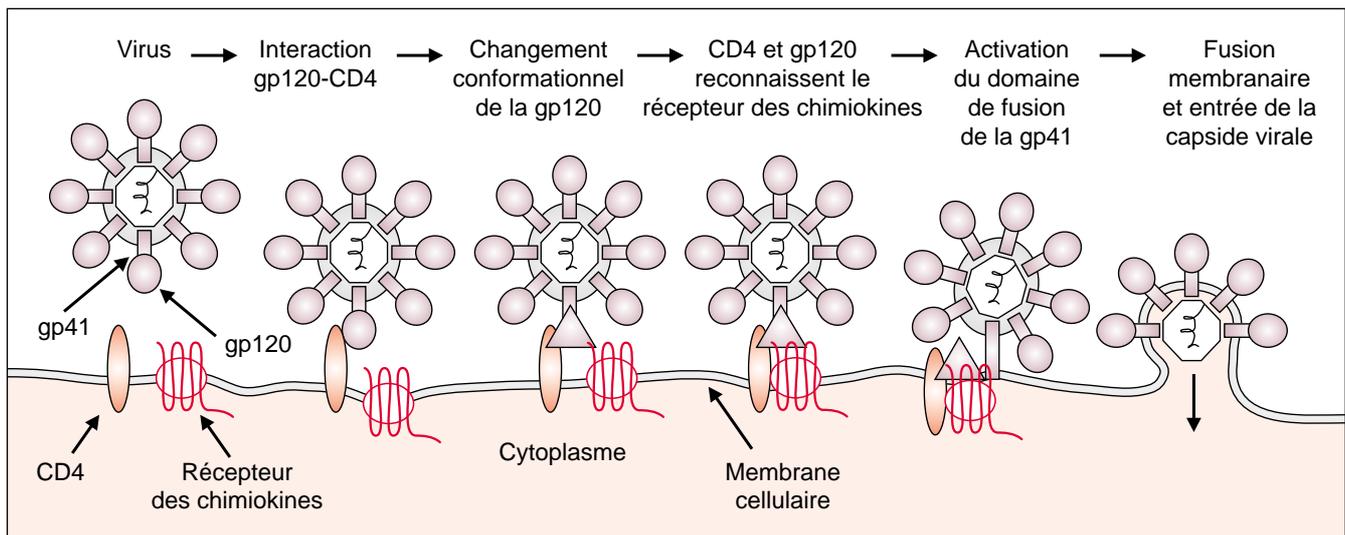


Figure 1. **Rôle des récepteurs de chimiokines dans l'entrée du VIH dans la cellule.** gp120: glycoprotéine de surface de l'enveloppe virale ; gp41: glycoprotéine transmembranaire de l'enveloppe virale.

CCR5 pour certaines souches virales (ADA, YU2, et particulièrement la souche bi-tropique 89.6, qui utilise aussi CCR2b) [16].

Une autre conséquence liée à l'utilisation des récepteurs de chimiokines par le virus provient de leur capacité intrinsèque (et du rôle biologique inhérent) de transmission des signaux. Bien que l'effet antiviral exercé par les chimiokines soit indépendant de leurs voies de transmission du signal, il demeure que l'interaction du virus avec ses co-récepteurs peut entraîner des effets directs sur la cellule. La transmission du signal, couplée aux protéines G hétérotrimériques, active la phospho-inositol 3-kinase et la protéine-kinase C, et aboutit, entre autres, à la polymérisation de l'actine, au réarrangement du cytosquelette et à l'augmentation de l'adhérence cellulaire. Ces derniers événements peuvent être directement impliqués dans les étapes d'entrée du virus ou mener à la fusion des membranes cellulaire et de l'enveloppe virale. Déjà, des lignées cellulaires exprimant constitutivement les co-récepteurs ont été établies pour poursuivre des recherches sur ces phénomènes [13]. Enfin, P. Jolicœur (Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada) propose que des animaux transgéniques, exprimant les co-récepteurs et le CD4, servent de nouveaux modèles pour l'étude de la pathogénie du virus.

La synthèse de l'ADN proviral et les événements précédant l'intégration

Les premières étapes de la reconnaissance entre le virus et l'hôte terminées, le noyau viral doit pénétrer dans le cytoplasme de la cellule pour permettre la synthèse de l'ADN proviral. Il semble que la nucléoprotéine NCp7 recouvrant le génome viral chaperonne la transcriptase inverse (RT) lors de la synthèse d'ADN proviral à l'intérieur du noyau viral. Des mutations de la NCp7 provoquent des défauts de la rétrotranscription et une forte atténuation de l'infectivité du virus (L. Berthoux, J.L. Darlix, École Normale Supérieure de Lyon, France) [17, 18]. D'autres mutations dans la NCp7, dans le domaine très conservé des doigts de zinc, semblent affecter les dernières étapes de la synthèse du provirus et également son intégration (V. Tanchou, J.L. Darlix, École Normale Supérieure de Lyon, France) [17, 18]. Des modifications biochimiques du noyau viral surviennent dans le cytoplasme de la cellule infectée et on sait qu'elles concernent, au minimum, la protéine de la matrice M_{AP}17 qui est fortement phosphorylée. Ces phosphorylations sont requises pour que le noyau viral, appelé complexe de préintégration (CPI), migre vers le noyau de la cellule à la suite de l'entrée du virus. En effet, la translocation nucléaire active

du complexe de pré-intégration est nécessaire pour que le VIH puisse infecter les cellules quiescentes, telles que les macrophages et les cellules microgliales; ce processus semble spécifique des lentivirus puisque les oncornavirus n'ont pas la capacité d'infecter des cellules quiescentes ou très différenciées. En effet, contrairement aux lentivirus, les oncornavirus n'infectent que des cellules en prolifération car la dissolution de la membrane nucléaire lors de la division est nécessaire pour que leur CPI ait accès au génome cellulaire. Le développement d'agents thérapeutiques capables d'inhiber spécifiquement la translocation nucléaire active du CPI du VIH permettrait de prévenir l'infection d'un compartiment cellulaire (composé de macrophages, de lymphocytes quiescents, de cellules microgliales et de cellules dendritiques) qui contribue à la persistance et à la propagation de l'infection.

La M_{AP}17 semble contenir deux signaux de transport intracellulaire de nature opposée: un signal de localisation nucléaire (SLN) impliquant des acides aminés basiques et un signal de transport membranaire constitué d'un acide myristique en position amino-terminale du précurseur Gag. Les mécanismes déterminant la sélection de ces signaux ont été discutés par M. Stevenson. Bien que les acides aminés impliqués dans la sélection de ces signaux de transport fassent encore l'objet de discus-

sions, on a rapporté la phosphorylation d'une tyrosine carboxy-terminale ainsi que de plusieurs résidus sérine et thréonine. Selon Stevenson, la phosphorylation de la MAP17 serait catalysée par une sérine/thréonine-kinase cellulaire à l'intérieur du virion. L'association de la protéine accessoire Nef à une sérine/thréonine-kinase pourrait permettre l'incorporation de cette activité enzymatique dans la particule virale. Si tel est le cas, seule la phosphorylation de sérines/thréonines serait impliquée dans l'activation du signal de transport nucléaire. Ainsi, à la suite de l'entrée du virus, une sous-population de MAP17 phosphorylée conférerait au complexe de préintégration un déterminant nucléophile (SLN) lui permettant d'être transporté activement vers le noyau et de mettre en route les étapes d'intégration de l'ADN proviral. La translocation nucléaire du complexe de préintégration peut également être modulée par un deuxième déterminant nucléophile présent sur la protéine accessoire Vpr [19, 20]. Récemment, un troisième signal aurait été identifié dans l'intégrase virale; en revanche, le rôle et la pertinence de ces signaux complémentaires de celui de la MAP17 restent à définir.

La transcription

La régulation de l'expression des ARNm du VIH implique une interaction étroite entre des facteurs codés par le virus et des protéines d'origine cellulaire. Le transactivateur principal du virus, la protéine Tat, stimule l'expression de tous les gènes du VIH alors que la protéine Rev module le transport et l'expression dans le cytoplasme des ARNm codant pour les protéines de structure [21, 22]. Des travaux de P. Jalinot (École Normale Supérieure de Lyon, France) montrent une interaction de la protéine Tat avec le facteur de transcription TFIID. Ces observations suggèrent maintenant que, outre son rôle dans l'élongation des transcrits, Tat aurait également un rôle au niveau de la mise en route de la transcription. Joséphine Sire (Inserm, Pathogénie des infections à lentivirus, Marseille, France) a également rapporté que la protéine Vpr, qui est un transactivateur faible du promoteur du VIH, semble interagir avec TFIIB.

Les travaux de J. Hiscott (*McGill University*, Montréal, Québec, Canada) soulignent l'importance de l'apport des facteurs de transcription NFκB/IκB dans la transcription du LTR (*long terminal repeat*) du VIH [23]. En effet, le complexe cytoplasmique NFκB/IκB subit une dissociation lors de l'activation des cellules: tandis que la sous-unité IκB est phosphorylée et dégradée dans le protéasome par la voie dépendante de l'ubiquitine, la sous-unité NFκB est transportée dans le noyau où elle participe à l'activation du LTR viral. L'introduction de mutations dans la région amino-terminale de IκB la rend résistante à sa dégradation dans le protéasome. Les molécules IκB mutantes engendrées sont transdominantes négatives car elles inhibent plus efficacement l'effet transcriptionnel de NFκB que la protéine naturelle IκB.

Les glycoprotéines et les protéines accessoires Vpu et Nef

A l'opposé des protéines Gag et Gag-Pol, les glycoprotéines Env utilisent les voies du transport vésiculaire, comme les protéines membranaires cellulaires, pour se rendre à la surface cellulaire. Les glycoprotéines sont ciblées vers des domaines membranaires particuliers dans les tissus et cellules à surfaces polarisées, tels les épithéliums, et leur distribution à la surface cellulaire est influencée par l'endocytose. Le rôle potentiel de ces phénomènes dans la pathogénie du VIH reste à démontrer, mais la présence d'un signal de transport sur la gp41, responsable du bourgeonnement du virus à des régions distinctes de la surface cellulaire, peut donner des indices importants sur les mécanismes extrêmement efficaces impliqués dans la transmission du VIH de cellule à cellule; ce signal de transport a été identifié dans les laboratoires de E.A. Cohen et G. Lemay (Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada). En effet, la surface membranaire basolatérale des épithéliums, lieu de bourgeonnement préférentiel du VIH, correspond fonctionnellement aux régions de contact entre les cellules. L'infection par le VIH entraîne une diminution de l'expression du récep-

teur CD4 à la surface cellulaire. La rétention dans le réticulum endoplasmique de complexes constitués des glycoprotéines virales et de CD4, la dégradation de la molécule CD4 par Vpu et l'effet de Nef sur l'endocytose de CD4 (*m/s n° 6-7, vol. 10, p. 732*) sont les mécanismes moléculaires impliqués dans ce phénomène [19, 24]. La protéine Nef, en stimulant l'endocytose, accentue alors le transport endosomique de CD4 et sa dégradation dans les lysosomes. La protéine Vpu interagirait directement avec le domaine intracytoplasmique de CD4 induisant un changement de conformation permettant le transport de la molécule vers les voies de dégradation jumelées aux protéines du réticulum endoplasmique. Enfin, les mécanismes utilisés par Vpu pour augmenter le bourgeonnement du virus à la surface cellulaire demeurent peu connus. Sur la base d'une analogie de structure entre Vpu et la protéine M2 du virus de l'influenza, il a été proposé que Vpu ait une activité de canal ionique. Cependant, des études électrophysiologiques effectuées dans les ovocytes ne semblent pas montrer d'activité de canal ionique dans ce système (M. Coady, J.Y. Lapointe et E.A. Cohen, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada). Selon des observations récentes, la partie intracytoplasmique des glycoprotéines du VIH-2, virus ne possédant pas de gène Vpu, aurait une activité Vpu sur le bourgeonnement des virus ce qui rend ces mécanismes d'autant plus énigmatiques (S. Bour, NIH, Bethesda, MD, USA).

La protéine Nef possède des fonctions additionnelles à celles impliquées dans la dégradation de CD4. En effet, l'association de cette protéine à des sérine/thréonine-kinases, aux molécules β-COP (*m/s n° 3, vol. 11, p. 478*) ainsi que l'observation récente de son incorporation à la particule virale démontrent les capacités multifonctionnelles de la protéine. Malgré cela, les protéines Nef du VIH et du VIS (le virus de l'immunodéficience simienne), quoique similaires, semblent utiliser des mécanismes spécifiques de leur hôte respectif; en effet, R. Desrosiers (*Harvard University*, Boston, MA, USA) a analysé les substitutions d'acides aminés produites dans Nef chez des animaux infectés avec un VIS chimère pour la protéine Nef

du VIH (Nef-VIH). Sur quatorze substitutions observées, sept équivalaient au rétablissement de l'acide aminé correspondant dans Nef-VIS, soulignant l'importance des facteurs cellulaires de l'hôte dans la fonction de Nef. M. Peterlin (UCSF, San Francisco, CA, USA) a ainsi rapporté le rôle de Nef dans les cascades d'activation de kinases, particulièrement par la voie de la kinase activant p21 (PAK), et R. Benarous (Institut Cochin de Génétique Moléculaire, Paris, France) a confirmé l'interaction de la protéine β -COP et d'une thioestérase avec Nef. Enfin, l'interaction de la protéine avec β -COP pourrait peut-être impliquer Nef dans les transports vésiculaire ou endosomique cellulaires. L'identification et la caractérisation des partenaires cellulaires des protéines accessoires Vpu et Nef demeurent des objectifs importants pour comprendre le rôle et la fonction de ces facteurs dans la réplication du VIH et sa pathogénie.

L'assemblage et le bourgeonnement de la particule virale

Ce processus multi-étapes commence par le pilotage membranaire des protéines et enzymes virales, sous la forme de précurseurs polyprotéiques Gag et GagPol, grâce à la présence en position amino-terminale d'un myristate. Les interactions dimériques et trimériques Gag/Gag, GagPol/GagPol et Gag/GagPol contrôlent l'assemblage du cœur viral. On assiste simultanément à la sélection du génome viral, à sa dimérisation et à son encapsidation. Le rôle du domaine NCp7 lors de l'assemblage et de l'encapsidation du génome viral est essentiel. C'est au cours de l'assemblage que la protéase virale est activée, ce qui résulte en la maturation des précurseurs Gag et GagPol. Une étape complémentaire semble intervenir à ce stade et correspondre à la condensation du cœur viral pour donner le noyau du virus. Des mutations dans la NCp7, et précisément dans le domaine très conservé des doigts de zinc, semblent atténuer ce processus de condensation et aboutir à des particules virales présentant des défauts morphologiques [17, 18]. Bien que les précurseurs polyprotéiques Gag et GagPol de ces virus mutants mûrissent

Figure 2. **L'introduction de mutations dans la NCp7 conduit à la formation de particules virales de morphologie immature.** **A.** Virions de type sauvage: les protéines capsidiques correspondent aux cônes denses centraux facilement identifiables. **B.** Virus mutés dans la NCp7 au niveau du premier doigt à zinc (Histidine 23 substituée en Cystéine): la structure des capsides internes apparaît comme étant diffuse et mal définie. **C.** Virus mutés dans la partie C-terminale de la NCp7 (Lysine 59 substituée en Leucine): les cônes centraux de ces particules présentent des défauts dans le processus de condensation capsidique. La barre indique 200 nm (clichés de Christine Péchoux, Unité de Virologie Humaine, École Normale Supérieure de Lyon, France).

normalement, ces virus sont complètement défectueux pour la réplication (figure 2) (C. Péchoux, J.L. Darlix, Ecole Normale Supérieure de Lyon, France). Les raisons moléculaires de ces modifications structurales sont à l'heure actuelle mystérieuses. Enfin, des résultats récents indiquent que des interactions entre la MAp17 et les protéines de l'enveloppe virale (SUgp120 et TMgp41) permettraient le recrutement des glycoprotéines au niveau de l'enveloppe de la particule virale en formation qui bourgeonnera à la surface cellulaire.

Perspectives

En conclusion, l'administration d'antiviraux (la tri-thérapie repose actuellement sur la base de deux antitranscriptase inverse et d'une antiprotéase) pourrait se faire lors de la primo-infection afin de limiter considérablement la réplication du VIH, et de ce fait diminuer de façon radicale la charge virale. Par exemple, le développement de nouveaux agents antirétroviraux dirigés contre les protéines précoces, bloquant les premières étapes de la transcription inverse, représente beaucoup d'intérêt pour limiter la dissémination du virus. L'exemple d'inhibiteurs dirigés contre les structures très conservées en doigt de zinc de la protéine NCp7 est particulièrement intéressant à cet égard. L'importance de ces structures à la



fois aux étapes précoce (rôle dans la rétrotranscription) et tardive (incorporation de l'ARN génomique) du cycle viral [17] en fait des cibles d'antiviraux potentiels; déjà, W.G. Rice *et al.* (NCI-Frederick Cancer Center, Frederick, MD, USA) ont développé des inhibiteurs spécifiques de ces structures, directement toxiques pour le virus. Ces inhibiteurs semblent affecter les virus de manière analogue aux agents antiprotéase et antitranscriptase inverse.

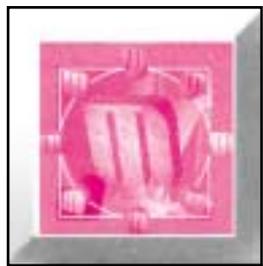
C'est en approfondissant notre connaissance des mécanismes de régulation de l'expression du virus, ainsi que des relations structure-fonction des protéines et des enzymes du VIH, que nous pourrions mieux comprendre les étapes importantes de son cycle répliatif et mieux suivre l'évolution des différentes phases de cette maladie virale. Mieux connaître la pathogénie du virus permet ainsi le développement logique de nouveaux agents thérapeutiques, et la possibilité de cibler les périodes les plus critiques du cycle de réplication du virus ou de choisir les moments les plus opportuns pour l'administration d'antiviraux. La découverte de nouveaux co-récepteurs du virus a suscité un très vif intérêt pour développer de nouveaux antiviraux puissants bloquant l'entrée du VIH dans les cellules. La modulation des protéines virales, telles que les protéines de régulation Vpr, Vif, Vpu et Nef, pourrait aussi être utilisée pour le développement de virus atténués, stables, et servir à la mise au point de vaccins ■

RÉFÉRENCES

- Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-70.
- 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.
- Bour S, Geleziunas R, Wainberg MA. The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. *Microbiol Rev* 1995; 59: 63-93.
- Matthews TJ, Wild C, Chen CH, Bolognesi DP, Greenberg ML. Structural rearrangements in the transmembrane glycoprotein after receptor binding. *Immunol Rev* 1994; 140: 93-104.
- Premack BA, Schall TJ. Chemokine receptors: gateways to inflammation and infection. *Nat Med* 1996; 2: 1174-8.
- Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry co-factor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G-protein coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-7.
- Choe H, Farzan M, Sun Y, Sullivan N, Rollins B, Ponath PD, Wu L, Mackay CR, LaRosa G, Newman W, Gerard N, Gerard C, Sodroski J. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996; 85: 1135-48.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381: 661-6.
- Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA. HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667-73.
- Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, Berger EA. CC-CKR5: a Rantes, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996; 272: 1955-8.
- Bleul CC, Farzan M, Choe H, Parolin C, Clarklewis I, Sodroski J, Springer TA. The lymphocyte chemoattractant sdf-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996; 382: 829-33.
- Oberlin E, Amara A, Bachelier F, Bessia C, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Schwartz O, Heard JM, Clarklewis I, Legler DF, Loetscher M, Baggiolini M, Moser B. The CXCR4 chemokine sdf-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T cell-line adapted HIV-1. *Nature* 1996; 382: 833-5.
- Wu LJ, Gerard NP, Wyatt R, Choe H, Parolin C, Ruffing N, Borsetti A, Cardoso AA, Desjardin E, Newman W, Gerard C, Sodroski J. CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp120 glycoproteins with the chemokine receptor CCR-5. *Nature* 1996; 384: 179-83.
- Trkola A, Dragic T, Arthos J, Binley JM, Olson WC, Allaway GP, Chengmayer C, Robinson J, Maddon PJ, Moore JP. CD4-independent, antibody-sensitive interactions between HIV-1 and its co-receptor CCR-5. *Nature* 1996; 384: 184-7.
- Lapham CK, Ouyang J, Chandrasekhar B, Nguyen NY, Dimitrov DS, Golding H. Evidence for cell-surface association between fusin and the CD4-gp120 complex in human cell lines. *Science* 1996; 274: 602-5.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, Smyth RJ, Samson M, Peiper SC, Parmentier M, Collman RG, Doms RW. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996; 85: 1149-58.
- Darlix JL, Lapadat-Tapolsky M, de Roquigny H, Roques BP. First glimpses at structure-function relationships of the nucleocapsid protein of retroviruses. *J Mol Biol* 1995; 254: 523-37.
- Darlix J, Yu C, Berthou L, Ottmann M, Jullian N, Roques B. La nucléocapside du VIH : un paradigme pour la recherche et ses applications médicales. *Med Sci* 1995; 11: 420-9.
- Trono D. HIV accessory proteins – leading roles for the supporting cast. *Cell* 1995; 82: 189-92.
- Stevenson M. Portals of entry – uncovering HIV nuclear transport pathways. *Trends Cell Biol* 1996; 6: 9-15.
- Cullen BR. Mechanism of action of regulatory proteins encoded by complex retroviruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 375-94.
- Diaz J, Duc Dodon M, Schaerer-Uthurtal N, Simonin D, Kindbeiter K, Gazzolo L, Madjar J. Une protéine du virus de l'herpès simplex active, à la place de Rev et de Rex, le transport nucléocytoplasmique des messagers qui codent pour les glycoprotéines d'enveloppe des rétrovirus humains. *Med Sci* 1996; 12: 499-502.
- Hiscott J, Roulston A, D'Addario M, Lacoste J, Cohen L. La régulation de l'expression de VIH-1 et l'activation des gènes de cytokines. *Med Sci* 1992; 8: 346-51.
- Cohen EA, Subbramanian RA, Göttlinger HG. Role of auxiliary proteins in retroviral morphogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 214: 219-35.

TIRÉS À PART

R.E. Lodge.



RETROUVEZ LES REVUES MASSON SUR INTERNET

**<http://www.masson.fr>
e-mail : revues@masson.fr**

Summary

HIV infection: the viral factors

Although many discoveries have led to the development of treatments, AIDS still remains irrevocably a lethal disease. Virus resistance to antiviral agents is a major hurdle to overcome in the search for an efficient therapeutic intervention. Viral population turnover dynamics in the host has revealed that some infected latent non-dividing cells become sanctuaries of viral replication. Opposite to productively infected cells, that contribute to the replenishment of the viral population, these chronically infected cells are not easily accessible to current treatments. The recent finding that chemokine receptors act as the enigmatic HIV viral co-receptors for viral entry has opened the way to possible new antiviral products. Comprehension of the key mechanisms of viral membrane fusion has now been greatly enhanced by the discovery of CXCR4 and CCR-5 as major factors in viral replication and tropism. Although preliminary results on the specific regions of co-receptors implicated in their various functions have been investigated, it remains uncertain if such regions can be clearly defined. Possible effects of chemokine receptor use by HIV on signal transduction are also being studied. Following the translocation of the viral core into the cytoplasm, several events are potential targets for antiviral intervention. The active transport of the pre-integration complex to the nucleus is a landmark event in HIV replication. Inhibition of such a phenomenon could directly prevent the infection of non-dividing cells (such as macrophages), and contribute to the elimination of the latently infected «sanctuary» cells. The best known AIDS antiviral therapy remains against reverse transcription. Insights into the role of viral nucleoprotein NCp7 in efficient RT action and infectious particle formation have proposed new, broader multi-target intervention, based on inhibiting the multifunctional NCp7 protein. Finally, the role of the accessory proteins Vpu and Nef is currently under investigation. The understanding of the mechanisms behind the effect of these two proteins on viral infectivity, release and budding, specifically through interactions with CD4 or with other cellular partners, will give clues to possible development of stable, attenuated viruses for use as anti-HIV vaccines.



VI^e Congrès International Francophone de Gérontologie

**19-22
avril
1998
Palexpo
Genève**

Le VI^e Congrès International Francophone de Gérontologie se tiendra à Genève, du 19 au 22 avril 1998, à Palexpo. Cette manifestation – qui a lieu tous les quatre ans – a une importance considérable compte tenu du thème *Âge, cerveau et autonomie*, qui est d'actualité et concerne une population à laquelle nous appartiendrons tous un jour. Elle réunira des professionnels de la santé venant des pays francophones. Elle est organisée avec le soutien de la Société Suisse de Gérontologie, des Hôpitaux Universitaires de Genève et de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Département de gériatrie
Route de Mon-Idée CH 1226 Thônes/Genève
Tél. ++41 22 305 61 11 - Fax ++41 22 305 61 15



ACIDES GRAS et NUTRITION



**RENNES
14-15 mai 1998**

**École Nationale Supérieure
Agronomique**