



NOUVELLE

Le récepteur Siglec-1/CD169 sur les macrophages : un catalyseur de la synergie infectieuse entre *Mycobacterium tuberculosis* et le VIH-1

Maeva Dupont¹⁻³, Geanncarlo Lugo-Villarino^{1,2*},
Christel Vérollet^{1,2*}

¹Institut de pharmacologie et biologie structurale, IPBS, Université de Toulouse, CNRS, UPS, 205 route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex 04, France.

²Laboratoire international associé (LIA) CNRS IM-TB/HIV (1167), Toulouse, France, et Buenos Aires, Argentine.

³Adresse actuelle: The Sir William Dunn school of pathology, The university of Oxford, Oxford OX13RE, Royaume-Uni.

*Co-auteurs seniors
maeva.dupont@path.ox.ac.uk

Le rôle des macrophages dans la co-infection par *Mycobacterium tuberculosis* et le VIH-1

À ce jour, la co-infection par *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), l'agent responsable de la tuberculose, et le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) représente un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale en raison de la synergie particulièrement efficace entre ces deux pathogènes [10] (→). Il est donc

(→) Voir la Nouvelle de S. Souriant *et al.*, *m/s* n° 11, novembre 2019, page 825

primordial de comprendre comment le VIH-1 et Mtb favorisent mutuellement leur progression chez l'hôte. Si les mécanismes de réactivation de la tuberculose ont été largement décrits et impliquent notamment la déplétion des lymphocytes T CD4⁺, ainsi que l'activation chronique du système immunitaire [1], les mécanismes expliquant comment Mtb accélère la réplication et la dissémination du VIH-1 sont encore peu connus. Ce sont à ces mécanismes que nous nous sommes intéressés dans l'article que nous avons récemment publié dans *eLife* [2].

Les macrophages sont les cellules immunitaires innées cibles de Mtb et jouent un rôle essentiel dans la maladie associée à l'infection par le VIH-1, en plus des lymphocytes T CD4⁺. En effet, le virus est capable de se répliquer dans les macrophages, ces cellules contribuant ainsi à l'établissement des réservoirs viraux chez les patients, y compris sous thérapie antirétrovirale (ART), et favorisant la dissémination du virus chez l'hôte [3]. Nous avons montré précédemment que les macrophages ont un rôle majeur dans l'exacerbation de la réplication

virale dans un contexte de co-infection avec Mtb [4]. Chez les patients, ainsi que chez les macaques, les macrophages alvéolaires sont les cibles principales des deux pathogènes. Pour mimer le microenvironnement pulmonaire établi après une infection par Mtb et son effet sur les macrophages, nous avons mis au point un modèle *in vitro*, dans lequel les macrophages humains sont différenciés en présence de surnageants de culture de macrophages infectés par Mtb (*conditioned medium from Mtb-infected macrophages*, cmMTB). Grâce à ce modèle, nous avons montré que ces cellules, dont le phénotype est équivalent à celui des monocytes sanguins des patients et des macrophages alvéolaires des macaques co-infectés, étaient particulièrement susceptibles à l'infection par Mtb [5], mais aussi par le VIH-1 [4], ce qui se traduit par une augmentation 1) de la production globale de virus par les macrophages, 2) du nombre de cellules infectées, et 3) du nombre de cellules géantes multi-nucléées induites par le VIH-1. Cette augmentation de la réplication virale est due à la formation accentuée de ponts intercellulaires nommés « *tunneling nanotubes* ». Ces structures, composées de membrane plasmique, d'actine et parfois de microtubules, connectant au moins deux cellules, permettent le transport de petites molécules, de protéines et d'organelles entre les cellules sur de longues distances (jusqu'à 200 μm), et sont détournées par certains pathogènes, comme le VIH-1, pour faciliter leur dissémination [6]. Leur nombre est à la fois augmenté après le conditionnement par le cmMTB, ainsi qu'après l'infection par le VIH-1, permettant à ce dernier de se propager plus efficacement entre les macrophages. Ce processus s'est avéré dépendant de l'axe interleukine-10 (IL-10)/STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) [4]. Si nous avons pu mettre en évidence l'importance des nanotubes dans l'exacerbation de la réplication du VIH-1 dans un contexte de co-infection avec Mtb, les acteurs

associés à ces structures restent mal connus. C'est donc à cette question que nous nous sommes intéressés dans notre dernière étude.

Rôle du récepteur Siglec-1

Dans le but d'identifier les facteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans la dissémination du VIH-1 dépendante des nanotubes dans les macrophages différenciés par le cmMTB, nous avons réalisé une analyse transcriptomique de ces cellules et identifié 60 gènes potentiellement impliqués dans l'exacerbation de la réplication du VIH-1 dans le contexte de co-infection [2]. Nous avons observé une signature interférons de type I (IFN-I) dans les cellules traitées par le cmMTB, caractérisée par une surexpression de nombreux gènes induits par ces molécules. Parmi ces gènes, nous nous sommes particulièrement intéressés au récepteur Siglec-1 (*sialic acid-*

binding immunoglobulin-like lectin ou CD169), dont l'expression est dépendante de la signalisation par les IFN-I et restreinte aux cellules myéloïdes. Siglec-1 est une molécule de grande taille exprimée à la surface des cellules myéloïdes, qui permet les interactions intercellulaires grâce à la reconnaissance des acides sialiques exprimés par les protéines membranaires. Ce récepteur a été identifié comme un marqueur spécifique de sous-populations de macrophages proches de la circulation sanguine dans les tissus. Bien que leurs rôles soient encore peu décrits, les macrophages Siglec-1⁺ participent à la régulation du système immunitaire, en particulier des réponses lymphocytaires B et T CD8⁺, ainsi qu'au maintien de la tolérance immunitaire [7]. Ce récepteur est également capable de reconnaître les microorganismes pathogènes exprimant des acides sialiques

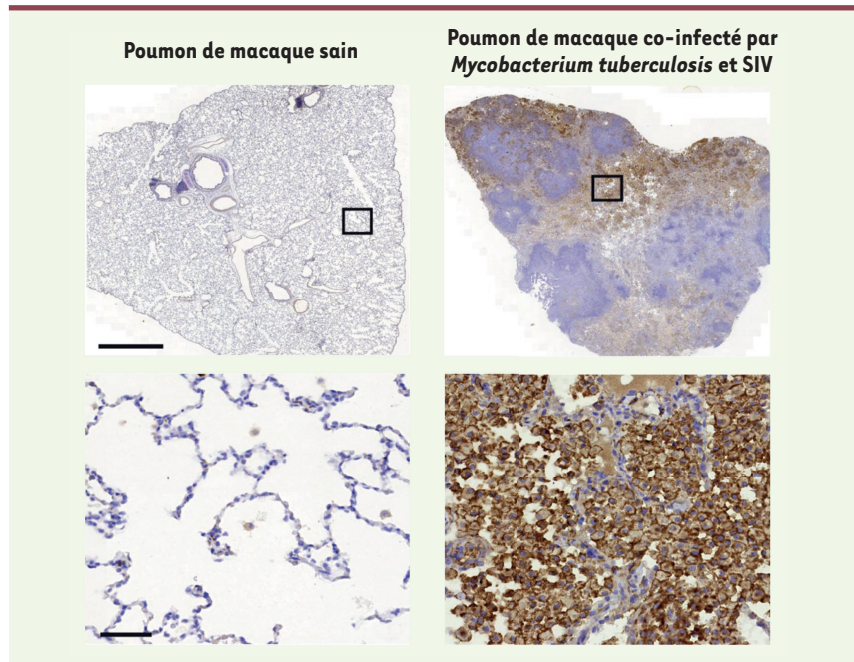


Figure 1. Le microenvironnement induit par la co-infection par *Mycobacterium tuberculosis* et le virus de l'immunodéficience simienne augmente l'expression de Siglec-1 dans les macrophages alvéolaires, ainsi que leur nombre. Images d'immunohistochimie montrant la distribution du récepteur Siglec-1 (en marron) sur une coupe de poumon de macaque sain (à gauche) ou de macaque co-infecté par *Mycobacterium tuberculosis* et le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) (à droite). Les images du bas représentent un agrandissement montrant les alvéoles où se trouvent les macrophages alvéolaires Siglec-1⁺, plus abondants chez les animaux co-infectés. Barre d'échelle : 2 mm (haut), 50 μm (bas). Figure adaptée de [2] sous CC BY 4.0.



à leur surface, dont le VIH-1. Il a été montré que les monocytes sanguins des patients infectés par le VIH-1 surexpriment Siglec-1, ce qui est corrélé avec d'autres effets tels que l'augmentation de la capture du virus, de la charge virale et de la *trans*-infection des lymphocytes T CD4⁺. De plus, après la capture du virus par les macrophages Siglec-1⁺, le complexe virus-récepteur est internalisé dans des compartiments spécialisés, appelés VCC (*virus-containing compartments*), où le virus est stocké jusqu'à la rencontre des macrophages avec les lymphocytes T CD4⁺, auxquels le VIH-1 est alors transmis [8]. Ces phénomènes sont inversés après l'initiation d'une ART, ce qui suggère un rôle délétère de Siglec-1 dans la maladie associée au VIH-1.

Siglec-1 et la co-infection par Mtb et le VIH-1

Le rôle délétère de Siglec-1 dans l'infection par le VIH-1 est bien décrit, mais qu'en est-il de son rôle dans la co-infection avec Mtb ? Pour la première fois, nous avons montré que l'expression de Siglec-1 est augmentée dans un microenvironnement associé à la tuberculose [2]. Les macrophages exposés au cmMTB expriment davantage Siglec-1 comparé aux macrophages témoins, et ce de façon dépendante de l'IFN- γ présent dans le cmMTB. Nous avons validé ces résultats dans les poumons de macaque, où le nombre de macrophages alvéolaires ainsi que leur niveau d'expression de Siglec-1 étaient augmentés après infection par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) ou par Mtb, et de façon plus importante encore chez les animaux co-infectés par SIV et Mtb, comparés aux macaques non infectés (Figure 1). De plus, le nombre de macrophages alvéolaires exprimant Siglec-1 est corrélé avec la sévérité de la maladie chez ces animaux, ainsi qu'avec l'activation de la signalisation IFN- γ , suggérant un rôle délétère de ce récepteur dans la co-infection [2]. Nous avons donc cherché à identifier par

quel(s) mécanisme(s) Siglec-1 aggrave la progression du VIH-1 dans le contexte de co-infection par Mtb. Nous avons observé que le récepteur était présent à la surface d'un sous-type de nanotubes longs et épais, empruntés majoritairement par le virus pour passer d'une cellule à une autre. Notamment, l'expression de Siglec-1 sur ces structures augmente la surface disponible pour capturer le virus. En inhibant l'expression de Siglec-1 dans les macrophages différenciés en présence de cmMTB par une technique d'ARN interférent, nous avons observé une forte diminution 1) de la longueur des nanotubes, 2) de la capture du virus par les macrophages, 3) du transfert viral de macrophage à macrophage dépendant des nanotubes, et 4) de l'exacerbation de la réplication virale par les macrophages. Ainsi, l'ensemble de ces résultats indique que le récepteur Siglec-1, dont l'expression

est induite par l'IFN- γ présent dans le cmMTB, exacerbe la dissémination du VIH-1 dans les macrophages en favorisant le transfert du virus le long des nanotubes (Figure 2). Si l'expression de Siglec-1 semble réguler la longueur et la fonction des nanotubes, son inhibition n'a pas eu d'impact sur leur formation [2]. Cela indique que l'axe IFN- γ n'est pas responsable de la formation de ces structures, qui est due, comme nous l'avons montré précédemment, à l'IL-10 présente dans le cmMTB [4]. Cependant, les nanotubes les plus longs que nous avons quantifiés exprimaient Siglec-1, étaient encore observables après 14 jours de culture, et le transfert des mitochondries *via* les nanotubes après l'inhibition de Siglec-1 était diminué. L'ensemble de ces observations suggère que Siglec-1 joue un rôle stabilisateur des nanotubes, permettant le transfert d'organelles, telles que les

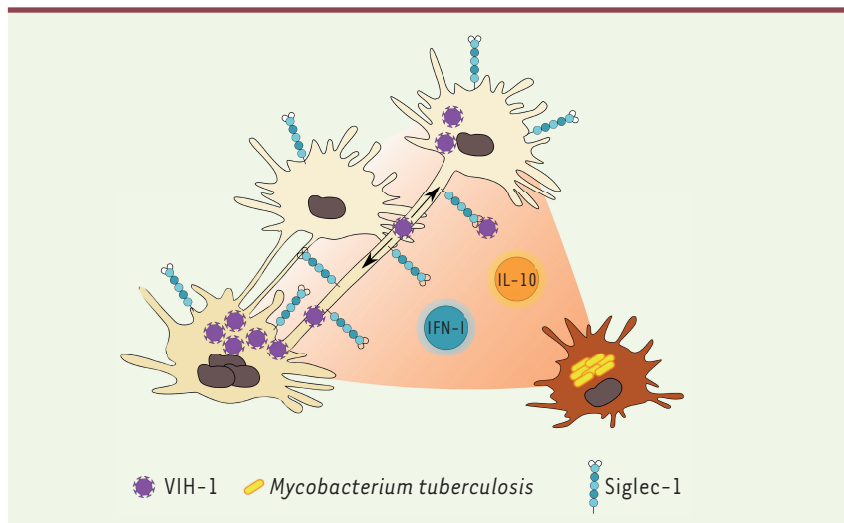


Figure 2. Le microenvironnement tuberculeux induit l'expression de Siglec-1 sur les nanotubes et favorise la dissémination du VIH-1. Les macrophages infectés par *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) sécrètent diverses cytokines qui agissent et polarisent les cellules voisines. Parmi ces cytokines, l'interleukine 10 (IL-10) favorise la formation des nanotubes membranaires, tandis que les interférons de type I (IFN- γ) induisent l'expression de Siglec-1 à la surface des macrophages. Siglec-1 est notamment localisé à la surface des nanotubes épais, contenant des microtubules, et permet ainsi la capture du VIH-1 par les macrophages. Les nanotubes Siglec-1⁺ sont plus longs que les nanotubes fins et permettent le transport de différents cargos, dont le VIH-1. Ainsi, par l'induction de l'expression de Siglec-1 dans les macrophages, le microenvironnement tuberculeux favorise la capture et le transfert du virus, en particulier par l'intermédiaire des nanotubes Siglec-1⁺, et mène ainsi à l'exacerbation de l'infection par le VIH-1 dans le contexte de co-infection par Mtb.

mitochondries, sur de longues distances. Toutefois, d'autres expériences sont nécessaires pour tenter de comprendre l'importance de Siglec-1 dans le fonctionnement des nanotubes.

Conclusion

Nos travaux ont permis d'identifier un nouvel acteur cellulaire, Siglec-1, dans la réplication et la dissémination du VIH-1 dans un contexte de co-infection avec Mtb. Dans le cas de la co-infection par Mtb et le VIH-1, ainsi que dans la mono-infection par le VIH-1, il apparaît que Siglec-1 joue un rôle délétère dans le contrôle de la réplication et de la dissémination du virus. En effet, chez les patients infectés par le VIH-1, et dont le gène *SIGLEC1* porte une mutation qui le rend non fonctionnel, la capture et le transfert du virus sont inhibés, ce qui retarde l'évolution de la maladie au stade SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) [9]. Toutefois, aucune étude à ce jour n'a montré le rôle de Siglec-1 dans la mono-infection par Mtb. Puisque ce récepteur est principalement impliqué dans la régulation des réponses

immunitaires, notamment en favorisant la reconnaissance d'antigènes, il est possible que son absence induise un retard dans l'établissement de l'immunité antituberculeuse. Ainsi, bien qu'il favorise l'évolution de l'infection par le VIH-1, y compris dans un contexte de co-infection, Siglec-1 pourrait avoir un rôle protecteur dans le contrôle de l'infection par Mtb. ♦

The Siglec-1 receptor: bridging the infectious synergy between *Mycobacterium tuberculosis* and HIV-1

REMERCIEMENTS

Nous remercions nos collègues qui ont participé à cette étude, ainsi que le laboratoire de niveau 3 de l'IPBS (P3 multi-pathogène) et la plateforme d'imagerie TRI (Toulouse Genotoul), qui nous ont permis de réaliser ce travail. Nous prions ceux dont les travaux n'ont pu être cités faute d'espace de nous en excuser. Ce travail est financé par le centre national de la recherche scientifique, l'université Paul Sabatier, l'agence nationale de la recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ARNS 2014-049, 2020-01, 2018-01), Sidaction, et le programme ECOS-SUD (A14S01).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection. *Nat Rev Microbiol* 2018 ; 16 : 80-90.
2. Dupont M, Souriant S, Balboa L, et al. Tuberculosis-associated IFN-1 induces Siglec-1 on tunneling nanotubes and favors HIV-1 spread in macrophages. *eLife* 2020 ; 9.
3. Sattentau QJ, Stevenson M. Macrophages and HIV-1: an unhealthy constellation. *Cell Host Microbe* 2016 ; 19 : 304-10.
4. Souriant S, Balboa L, Dupont M, et al. Tuberculosis exacerbates HIV-1 infection through IL-10/STAT3-dependent tunneling nanotube formation in macrophages. *Cell Rep* 2019 ; 26 : 3586-99.e7.
5. Lastrucci C, Bénard A, Balboa L, et al. Tuberculosis is associated with expansion of a motile, permissive and immunomodulatory CD16⁺ monocyte population via the IL-10/STAT3 axis. *Cell Res* 2015 ; 25 : 1333-51.
6. Dupont M, Souriant S, Lugo-Villarino G, et al. Tunneling nanotubes: intimate communication between myeloid cells. *Front Immunol* 2018 ; 9 : 1-6.
7. Crocker PR, Paulson JC, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2007 ; 7 : 255-66.
8. Pino M, Erkizia I, Benet S, et al. HIV-1 immune activation induces Siglec-1 expression and enhances viral trans-infection in blood and tissue myeloid cells. *Retrovirology* 2015 ; 12 : 37.
9. Martinez-Picado J, McLaren PJ, Erkizia I, et al. Identification of siglec-1 null individuals infected with HIV-1. *Nat Commun* 2016 ; 7.
10. Souriant S, Dupont M, Neyrolles O, et al. Les nanotubes membranaires des macrophages infectés par le VIH-1 : un moyen pour le virus de se propager plus vite dans un contexte de tuberculose. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 825-7.



Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur

www.medecinesciences.org