

Stratégies d'échappement au système immunitaire du VIH

Philippe Benaroch
Sylvie Le Gall

Les virus sont des ennemis des systèmes immunitaires dans une guerre très ancienne faite d'adaptations constantes aux armes et aux stratégies de l'adversaire. Pour échapper à la détection et à la destruction par leur hôte, les virus ont mis en place des mécanismes variés. Leur compréhension accroît nos connaissances sur les fonctionnements des systèmes immunitaires et des virus. Les stratégies mises en œuvre par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) concernent notamment un processus-clé de la réponse immunitaire qui est la présentation antigénique par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux lymphocytes T. Les cellules dendritiques sont des cellules spécialisées dans la présentation antigénique possédant la propriété de mettre en route des réponses immunitaires. Dans l'infection par le VIH, les cellules dendritiques sont essentielles au virus pour sa pénétration dans l'organisme, pour sa production et sa dissémination et, probablement, dans la pathogénie du SIDA.

L'interaction entre les lymphocytes T et les cellules présentant l'antigène est l'événement central qui déclenche la réponse immunitaire spécifique. L'antigène est présenté sous forme de peptides nichés dans une crevasse à la surface des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et cette association est reconnue par le récepteur des cellules T (TCR). Différents niveaux de diversité des protéines impliqués dans l'interaction TCR/peptide antigénique/molécule du CMH sont

conjugués et déterminent la spécificité de cette interaction.

Les molécules de classe I et de classe II du CMH empruntent des voies intracellulaires différentes avant d'atteindre la surface, voies qui reflètent leur spécialisation dans la présentation d'antigènes protéiques d'origines différentes. En effet, les molécules de classe I présentent essentiellement des peptides dérivés de protéines cytosoliques endogènes (figure 1). Les molécules de classe II présentent des peptides dérivés principalement d'antigènes exogènes ayant été inter-

ADRESSES

P. Benaroch : directeur de recherche au Cnrs. Inserm U. 520, Institut Curie, Bâtiment Lhomond, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France. S. Le Gall : chargée de recherche à l'Inserm. Unité rétrovirus et transfert génétique, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

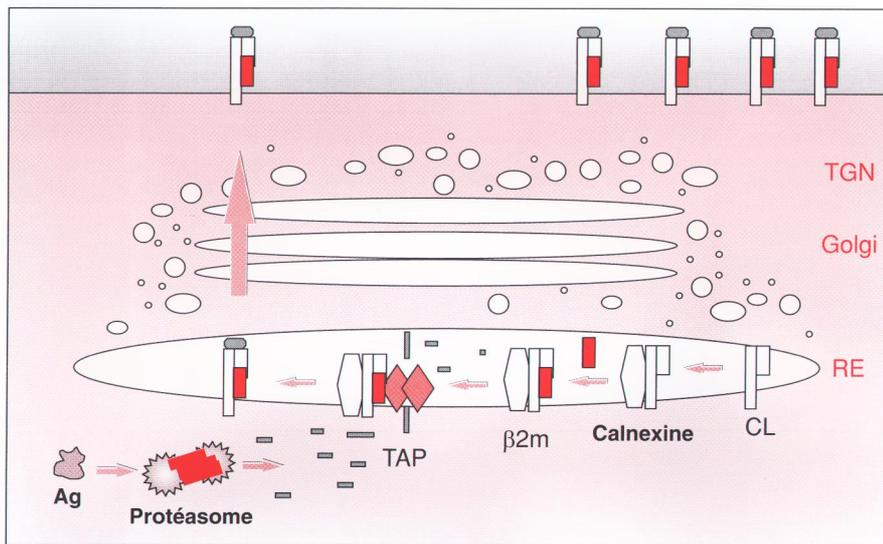


Figure 1. **Schéma simplifié de la biosynthèse des molécules de classe I du CMH.** Après sa translocation dans le réticulum endoplasmique (RE), la chaîne lourde (CL) des molécules de classe I s'associe avec une protéine chaperonne appelée calnexine, puis avec la $\beta 2$ -microglobuline ($\beta 2m$). Elle forme ensuite de façon transitoire un complexe multimoléculaire contenant les protéines TAP 1 et TAP2. Les TAP transportent des peptides issus de la dégradation d'antigène (Ag) par le protéasome, du cytosol vers la lumière du réticulum endoplasmique. Ces peptides antigéniques peuvent alors être apprêtés par les molécules de classe I. La liaison du peptide stabilise ces dernières et provoque un changement de conformation leur permettant d'être libérées du réticulum endoplasmique. Les molécules de classe I sont alors dirigées vers l'appareil de Golgi puis à la surface cellulaire par transport vésiculaire. TGN: réseau transgolgien.

nalises (figure 2). Dans le cas d'une infection virale, les cellules infectées apprêteront donc des peptides viraux endogènes sur leurs molécules de classe I pour les présenter à d'éventuels lymphocytes cytotoxiques CD8⁺ (CTL). Les débris de cellules infectées constitueront une source de protéines virales exogènes dont les peptides pourront être présentés par les molécules de classe II à d'éventuels lymphocytes T auxiliaires CD4⁺.

Certains virus sont capables de persister durant toute la vie de l'hôte en échappant à la surveillance immunitaire. Les virus à ADN possèdent de nombreuses protéines qui perturbent l'assemblage et le trafic intracellulaire des molécules du CMH ou la sécrétion de cytokines [1]. Les virus à ARN, comme le VIH, ont dû adopter d'autres stratégies car leur génome est plus réduit, ce qu'ils compensent par une grande variabilité génétique. Le VIH infecte tout d'abord des cel-

lules de muqueuses, puis une forte réplication du virus a lieu, permettant sa dissémination rapide dans les organes lymphoïdes. Elle est suivie après quelques semaines d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire provoquant une chute de la virémie d'un facteur 100 à 1000. Cependant, le VIH réussit invariablement à échapper à cette réponse et entraîne une infection chronique et asymptomatique qui dure en moyenne dix ans. La charge virale reste stable et faible pendant la phase asymptomatique malgré une intense réplication du virus. Les cellules infectées sont rapidement détruites et renouvelées, indiquant que le système immunitaire est capable pendant une longue période de contenir la réplication du virus. Alors que l'infection progresse, le nombre de lymphocytes CD4⁺ diminue de 1% par jour. Le SIDA apparaît au moment où l'on observe un effondrement à la fois du

nombre de lymphocytes CD4⁺ et de la réponse CTL (lymphocytes T cytotoxiques) antivirale, et une augmentation de la virémie.

Plusieurs mécanismes contribuent à réduire l'efficacité du système immunitaire dans sa lutte contre l'infection par le VIH. Nous examinerons tout d'abord les effets de l'infection au niveau des cellules dendritiques. Puis, nous nous intéresserons successivement aux effets du VIH sur la présentation antigénique par les molécules de classe II et par les molécules de classe I.

Rôle des cellules dendritiques dans l'infection par le VIH

De nombreuses études ont révélé l'importance des cellules dendritiques dans le système immunitaire [2]. Les cellules dendritiques constituent une population de cellules hétérogènes qui semblent détenir la clé de l'induction des réponses immunitaires humorales et cellulaires. Leur rôle serait de capter l'antigène sur le lieu de sa pénétration dans l'organisme (dans la peau et les différentes muqueuses où elles résident), d'apprêter cet antigène sur leurs molécules de classes I et II, d'exprimer des molécules co-activatrices pour, après migration, aller stimuler des lymphocytes T CD8⁺ et CD4⁺ d'organes lymphoïdes [3].

Étant donné la nature des fonctions exercées par les cellules dendritiques, il n'est pas étonnant que les virus aient sélectionné au fil du temps des mécanismes ayant pour cibles ces cellules et leurs fonctions. Ainsi, plusieurs études viennent de montrer comment le virus de la rougeole agit sur les fonctions des cellules dendritiques et sur leur survie [4, 5]. Dans l'infection par le VIH, les cellules dendritiques s'avèrent essentielles à la pénétration du virus dans l'organisme, à sa production et à sa dissémination ainsi qu'à la pathogénie du SIDA. Récemment, il a été démontré dans un modèle de souris transgéniques que l'expression de la seule protéine Nef du VIH (voir plus loin) dans les cellules T CD4⁺, et probablement plus encore dans les macrophages et les dendritiques, était un facteur déterminant de la pathogénicité [48].

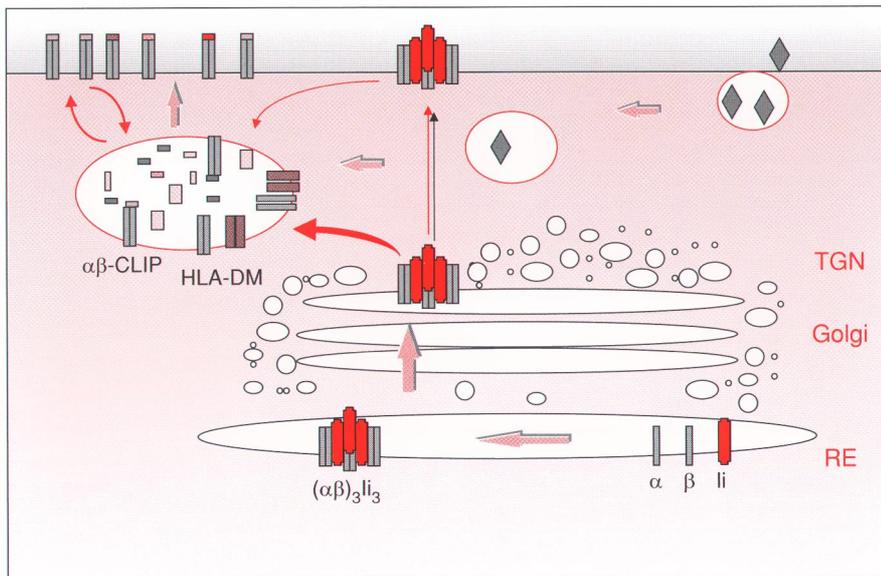


Figure 2. **Schéma simplifié de la biosynthèse des molécules de classe II du CMH.** Les molécules de classe II sont constituées d'une chaîne α et d'une chaîne β qui s'associent dès le réticulum endoplasmique (RE) avec une troisième chaîne, appelée chaîne invariante (li). Cette association inhibe la liaison d'éventuels peptides antigéniques. La chaîne li possède aussi un rôle de chaperonne dans l'assemblage des trois chaînes en complexes nonamériques $(\alpha\beta li)_3$, qui peuvent ainsi sortir du réticulum endoplasmique et gagner l'appareil de Golgi. Au niveau du réseau transgolgien (TGN), ces complexes sont en majorité dirigés vers la voie d'endocytose, grâce à des signaux portés par la queue cytoplasmique de li. La chaîne li est alors dégradée de façon séquentielle. Le plus petit fragment de li trouvé encore associé aux hétérodimères $\alpha\beta$ s'appelle CLIP. Il est alors échangé contre des peptides antigéniques grâce à l'action des molécules HLA-DM présentes dans ces compartiments de la voie d'endocytose. Cela permet le chargement de peptides provenant de la dégradation d'antigènes ayant accès à la voie d'endocytose, puis le transport à la surface cellulaire des complexes $\alpha\beta$ -peptides ainsi formés.

La capacité des cellules dendritiques d'être infectées et de produire du VIH a été l'objet d'une longue controverse. Il est maintenant établi que le VIH infecte *in vitro* et *in vivo* les cellules dendritiques. Lors d'un contact du VIH au niveau des muqueuses, une faible quantité de virus est nécessaire à l'infection des cellules dendritiques qui seraient les premières cellules infectées et représentent donc la porte d'entrée du virus dans l'organisme [6]. Les cellules dendritiques peuvent, selon leur type, leur stade de maturation, et leur environnement cellulaire, produire du virus ou seulement le piéger à leur surface et le transmettre aux lymphocytes T.

Cellules dendritiques et tropisme des isolats du VIH

On classe généralement les isolats de VIH en deux groupes : les « lymphotropes » qui utilisent le co-récepteur CXCR4 (*m/s* 1998, n° 8/9, p. 959) pour entrer dans les lymphocytes CD4⁺ qu'ils infectent, et les « monocytophages » qui se servent de CCR5 (*m/s* 1998, n° 3, p. 374 et n° 4, p. 507) pour pénétrer les monocytes et les cellules dendritiques. La transmission entre individus s'effectue seulement au moyen d'isolats employant le co-récepteur CCR5 [7]. Les cellules dendritiques immatures sont responsables de la sélection car elles sont infectables par les deux types

d'isolats, mais seules les infections par des virus employant CCR5 entraînent la production de VIH [8, 9]. À l'inverse, les cellules dendritiques mûres ne produisent aucun des deux types de virus. Apparemment, les virus pénètrent dans ces cellules mais leur cycle viral est prématurément bloqué pour des raisons encore inconnues [10, 11].

Cellules dendritiques infectées par le VIH

Plusieurs équipes ont démontré *in vitro* que de faibles quantités de cellules dendritiques infectées étaient capables de produire d'importantes quantités de virions lorsqu'on leur ajoutait des lymphocytes T CD4⁺ activés ou de type mémoire (pour revue, voir [10]). La présence conjointe de ces deux types cellulaires est observée *in vivo* dans la peau et les muqueuses, lieux de pénétration présumés du virus. L'interaction entre cellules dendritiques et lymphocytes T conduit à la formation de syncytiums qui deviennent le site d'une fantastique réplication virale [12-14]. La stimulation de la réplication résulterait d'un effet synergique entre facteurs d'activation provenant des cellules dendritiques (NF κ B) et des lymphocytes T (SP1) [15].

Cellules dendritiques résistantes à l'infection par le VIH

Les cellules dendritiques folliculaires, situées dans les follicules des ganglions lymphatiques, possèdent la capacité de piéger les antigènes sous la forme de complexes immuns pendant de longues périodes et favorisent l'activation et la sélection des lymphocytes B. Ces cellules dendritiques folliculaires ne produisent pas de virus, mais sont capables de piéger des particules virales, probablement sous la forme de virions recouverts d'anticorps qui se fixeraient à des récepteurs Fc à la surface cellulaire. Elles peuvent transmettre le VIH aux nombreux lymphocytes T CD4⁺ circulant au travers des organes lymphoïdes secondaires. Dans cette transmission sont impliquées les molécules CD40 et CD80 exprimées par les cellules dendritiques et leur ligand respectif, CD40L et CD28, sur les lymphocytes T [16]. Ainsi, des

anticorps anti-CD40 (des cellules dendritiques) ou anti-CD28 (des lymphocytes T) ont pour effet d'augmenter la transmission de virus aux lymphocytes CD4⁺ [16]. Les cellules dendritiques infectées peuvent aussi transmettre le VIH-1 à des monocytes et à des macrophages [17]. Des analyses de biopsies de ganglions lymphatiques, prélevées chez des patients au cours de l'infection par le VIH, montrent que les cellules dendritiques folliculaires représentent le réservoir principal du VIH-1 pendant la phase asymptomatique [18, 19], alors que ces cellules ne produisent pas de virus *in vivo* [20].

Devenir des cellules dendritiques au cours de l'infection

Des études encore insuffisamment développées suggèrent une diminution du nombre des cellules dendritiques au cours de l'infection qui proviendrait d'un problème de différenciation des précurseurs hématopoïétiques [21]. Toutefois, rien n'est clairement établi sur la manière dont les cellules dendritiques disparaissent au cours de l'infection. Lors du développement du SIDA, les cellules dendritiques sont particulièrement touchées mais les conséquences de l'infection des cellules dendritiques sur leurs fonctions sont encore mal caractérisées. Le VIH parvient alors à désorganiser totalement la formation des centres germinatifs et leur contraction, ainsi que le réseau tissé par les cellules dendritiques folliculaires [10]. En fait, chez les patients en phase aiguë depuis 3 mois ou plus, on ne trouve plus de cellules dendritiques folliculaires [22] et la capacité de piéger le virus dans les ganglions est perdue [23]. La dégénérescence et la mort des cellules dendritiques sont généralement associées à la progression clinique de la maladie, suggérant que ces cellules jouent un rôle essentiel dans la pathogénie [10]. Étant donné leur rôle dans la production et la sélection des anticorps, on peut penser que la perte des cellules dendritiques folliculaires participe à la diminution des défenses immunitaires observée en phase aiguë. Récemment, il a été montré que les cellules dendritiques étaient capables d'apprêter sur leurs molécules de classe I des antigènes exogènes pro-

venant de l'ingestion de corps apoptotiques [24] ou de débris cellulaires [25]. L'infection par le VIH provoque à grande échelle l'apoptose de lymphocytes T CD4⁺. En ingérant les corps apoptotiques ainsi produits, les cellules dendritiques seraient donc en théorie capables de présenter des antigènes viraux. Cependant, les perturbations de la maturation et du fonctionnement des cellules dendritiques pourraient altérer la stimulation de la réponse cytotoxique antivirale.

Il reste à déterminer comment les différents produits géniques du VIH peuvent affecter la maturation, la migration et les fonctions des cellules dendritiques.

Présentation restreinte par les molécules de classe II du CMH

Les mécanismes conduisant à la réduction progressive et dramatique du compartiment CD4⁺ apparaissent multiples et finalement encore peu décryptés. En affectant ce compartiment, le VIH affecte toute la réponse immunitaire spécifique et notamment la réponse antivirale. En effet, l'établissement d'une bonne réponse de type mémoire ou cytotoxique repose sur la reconnaissance par les lymphocytes CD4⁺ des molécules de classe II associées à des peptides antigéniques.

VIH et molécules de classe II du CMH

Le VIH infecte principalement des cellules qui sont centrales pour le système immunitaire, lymphocytes T CD4⁺ activés, macrophages et cellules dendritiques. Or, ces trois types cellulaires possèdent en commun le fait d'exprimer à leur surface des molécules de classe II. Les macrophages et les cellules dendritiques présentent des peptides antigéniques qu'ils apprêtent sur leurs molécules de classe II. Les lymphocytes CD4⁺ possèdent aussi cette capacité mais leur fonction de cellules auxiliaires et mémoires est liée à leur capacité d'être activée par des complexes CMH II-peptide.

La membrane des virions contient diverses protéines humaines [26] sans que l'on sache si ces protéines ont un quelconque rôle pour le virus.

Les molécules de classe II, HLA-DR, sont parmi les plus abondantes, alors que les molécules HLA-DP et HLA-DQ sont peu représentées [27-29]. La membrane du VIH contient une densité plus importante de molécules de classe II que la membrane plasmique des cellules productrices [26]. Ainsi, une sélection a lieu parmi les protéines humaines qui sont incorporées dans la membrane virale.

La présence de molécules de classe II dans les cellules productrices, et donc dans les virions, rend ces derniers plus infectieux [30]. La transmission de l'infection entre cellules dendritiques et lymphocytes T est totalement bloquée par un anticorps anti-HLA-DR et moins efficacement par un anticorps anti-HLA-DQ [16]. Par ailleurs, les molécules de classe II et la protéine d'enveloppe du VIH se lient à des domaines fonctionnellement distincts de la molécule CD4 [31]. Les molécules de classe II présentes à la surface des virions pourraient ainsi contribuer à augmenter l'avidité des virions pour leurs cibles cellulaires. Les liaisons aux molécules CD4, de l'enveloppe virale et des molécules de classe II, pourraient être importantes pour le processus de fusion qui semble induit par des changements de conformation de la protéine d'enveloppe.

Les molécules de classe II présentes sur les particules virales semblent à la fois fonctionnelles et dans la bonne orientation pour interagir avec d'éventuels récepteurs de l'antigène de lymphocytes T CD4⁺, puisqu'en présence de superantigène, ces molécules de classe II sont capables d'activer des lymphocytes T [32]. En bourgeonnant à partir de cellules présentatrices de l'antigène, environnées elles-mêmes de débris et de corps apoptotiques, le VIH emporte des molécules de classe II chargées potentiellement de peptides viraux. Ces virions portent donc le bon élément de restriction pour inactiver ou rendre tolérants les clones T CD4⁺ antiviraux. En effet, parmi les différentes protéines humaines présentes dans la membrane des virus, aucune molécule de co-activation n'a été trouvée jusqu'à présent. De plus, le pontage des molécules CD4 par la protéine d'enveloppe du VIH sensibilise les cellules T à l'apoptose [33]. Le virus lui-même, au travers des

molécules de classe II qu'il porte, pourrait donc transmettre un signal d'apoptose à ces cellules T sensibilisées.

Une seule étude pour le moment indique que l'expression des molécules de classe II dans des monocytes chute après deux semaines d'infection *in vitro* [34]. Nos travaux en cours indiquent que le trafic intracellulaire des molécules de classe II est perturbé par l'expression de la protéine Nef du VIH. Il reste à examiner plus précisément les effets du VIH sur la présentation antigénique par les molécules de classe II et plus particulièrement dans les cellules dendritiques.

Échappement du VIH à la réponse cytotoxique restreinte par les molécules de classe I du CMH

L'infection par le VIH provoque une forte réponse CTL qui s'avère efficace pour le contrôle de la virémie pendant la phase asymptomatique. Néanmoins, cette réponse ne permet pas d'enrayer l'infection. Le VIH échappe à l'action des CTL par au moins trois voies: (1) il réduit le nombre de CTL actifs par induction d'apoptose et par stimulation trop prolongée entraînant un «épuisement» de ces cellules; (2) il interfère avec la synthèse et le trafic intracellulaire des molécules de classe I; (3) il introduit des mutations dans les séquences virales qui constituent les épitopes reconnus par les CTL. Nous ne développerons ici que ces deux dernières voies car la première a déjà fait l'objet de revues très complètes [35, 36].

Perturbation du trafic intracellulaire des molécules de classe I par le VIH

De nombreux virus codent pour des protéines qui perturbent la biosynthèse et l'assemblage des molécules de classe I. Presque chacune des étapes de la biosynthèse et de l'assemblage des molécules de classe I (*figure 1*) est l'objet de perturbations créées par une ou plusieurs protéines virales [1] (dégradation de protéines virales par le protéasome, translocation des peptides dans le réticulum endoplasmique, apprêtement des peptides antigéniques). Il

en résulte une diminution du nombre de complexes CMH-I-peptides viraux présentés par les cellules infectées qui ne sont alors plus (ou peu) reconnues par les CTL.

La stratégie développée par le VIH pour diminuer l'expression à la surface des molécules de classe I est différente. La protéine Nef, exprimée précocement et abondamment au cours du cycle viral, est responsable de cette réduction qui varie d'un facteur de 3 à 300 selon les lignées cellulaires (*m/s* 1998, n° 4, p. 508). En conséquence, des lymphocytes primaires infectés par un isolat sauvage du VIH sont 3 à 10 fois moins sensibles à la lyse par des CTL que des lymphocytes infectés par un virus n'exprimant pas Nef [37]. Cette propriété est conservée par les protéines Nef provenant de différents isolats du VIH-1, du VIH-2 et du SIV [38]. Cependant, alors qu'en conditions normales les molécules de classe I sont exprimées à la surface de façon stable, l'expression de Nef induit leur internalisation, leur rétention dans les endosomes et leur dégradation dans les lysosomes [39]. Nef n'agirait pas seulement en stimulant l'endocytose des molécules de classe I, mais aussi en déroutant les molécules de classe I néosynthétisées, du réseau transgolgien vers les endosomes. Nef semble connecter un motif porté par le domaine cytoplasmique des molécules de classe I avec les protéines impliquées dans le transport intracellulaire [39] (*figure 3*).

Par ailleurs, l'expression de Nef est nécessaire au maintien d'une forte charge virale et au développement du SIDA [40]. Ces deux propriétés pourraient provenir de la capacité de Nef d'induire la réduction de l'expression des molécules de classe I de surface. Le masquage, même temporaire, des cellules infectées aux CTL retarderait leur lyse et favoriserait la synthèse des particules virales. Nef induit une réduction de l'expression de surface des molécules de classe I, HLA-A et HLA-B, sans affecter celle des molécules HLA-C qui sont dépourvues du motif d'internalisation (*figure 3*). Ces dernières constituent des ligands pour des récepteurs présents sur les cellules NK (*natural killer*), et inhibant leur activité lytique. Ainsi, la modulation différentielle des isotopes de classe I par Nef

pourrait protéger les cellules infectées de la lyse par les CTL sans toutefois les exposer à la lyse par les cellules NK. Il reste à évaluer les effets de Nef sur l'expression des molécules de classe I dans les macrophages et les cellules dendritiques, qui sont les cibles naturelles du virus.

Enfin, lors d'une phase plus tardive du cycle viral, la protéine Vpu du VIH-1 induit une dégradation des molécules de classe I néosynthétisées [41]. Ce mécanisme est limité aux cellules infectées par le VIH-1 car les génomes des virus VIH-2 et SIV ne contiennent pas de gène *vpu*.

Effet des mutations du virus sur la réponse cytotoxique

Les peptides potentiellement capables de se lier aux molécules de classe I sont fréquents dans les séquences des protéines du VIH. Cependant, seuls quelques peptides viraux, qualifiés d'immunodominants, sont présentés par les CMH-I et sont à l'origine d'une réponse CTL. Cela impose une pression de sélection sur le virus et donc un risque d'échappement par mutation de ces épitopes immunodominants (pour revue, voir [42]).

Chez les individus infectés, la très forte production virale, combinée à un important taux d'erreurs effectuées par la transcriptase inverse, engendre de nombreux virus porteurs de mutations [43]. Certaines mutations ne diminuent pas l'infektivité du virus mais affectent, soit la présentation des épitopes par les molécules de classe I [44], soit leur reconnaissance par les CTL. L'apparition de virus mutants échappant à la réponse CTL a été révélée chez plusieurs patients lors de la phase aiguë de l'infection. En quelques semaines, le virus original est alors remplacé par le virus mutant [45]. La reconnaissance des cellules infectées par les CTL peut être inhibée par mutations des résidus interagissant avec le TCR des CTL. De telles substitutions entraînent, chez certains patients, une diversification de la réponse CTL [46]. Certains épitopes mutés, dits antagonistes, peuvent inhiber la capacité des CTL de détruire les cellules infectées par le virus sauvage.

D'autres types de mutations portant atteinte à l'intégrité des épitopes pré-

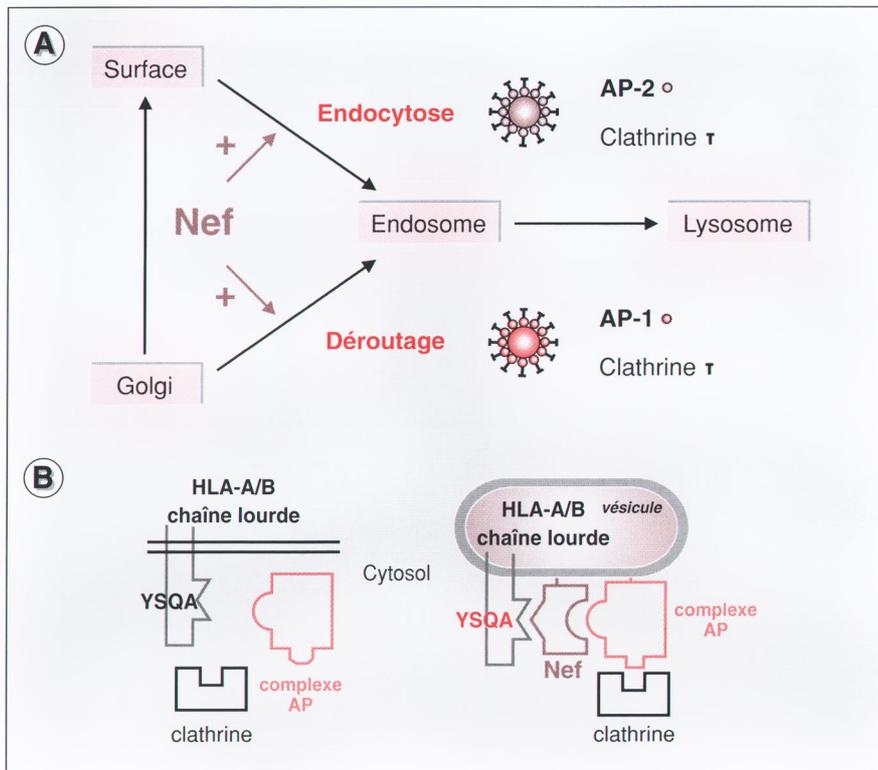


Figure 3. Modèle hypothétique du mode d'action de la protéine Nef sur le trafic intracellulaire des molécules de classe I du CMH. **A.** Le transport de protéines à partir de la membrane plasmique ou du réseau transgolgien (TGN) vers les endosomes se fait dans des vésicules recouvertes de clathrine et de complexes adaptateurs (AP) qui relient le récepteur à transporter avec la clathrine. Les vésicules bourgeonnant à la membrane plasmique sont recouvertes de complexes AP-2 alors que les vésicules formées au niveau du TGN sont recouvertes de complexes AP-1. Nef provoque une internalisation rapide des molécules de classe I de surface, leur rétention dans les endosomes et leur dégradation dans les lysosomes. Nef induit aussi un déroutage des molécules de classe I du TGN vers les endosomes dans des vésicules recouvertes de clathrine et de complexes AP-1. **B.** Le ciblage des molécules vers les endosomes repose sur l'interaction entre un motif cytoplasmique de type tyrosine (YXXZ), où X représente n'importe quel résidu et Z un acide aminé hydrophobe) ou de type dileucine (LL ou LI) et la sous-unité μ des complexes AP (pour revue, voir [46]). En l'absence de Nef, les molécules de classe I sont exprimées à la membrane plasmique de façon stable; elles ne sont pas reconnues par la machinerie du trafic cellulaire. L'action de Nef repose sur un motif tyrosine non consensus YXXA localisé dans le domaine cytoplasmique des molécules HLA-A et -B. Nef pourrait, en reconnaissant ce motif, connecter les molécules HLA-A et -B aux complexes AP et entraînerait leur rétention dans des vésicules de clathrine.

sentés ont été recensés chez les patients. Certaines mutations dans les protéines virales engendrent l'apparition ou la disparition des sites de clivage par le protéasome. D'autres inhibent la capacité des peptides produits dans le cytosol d'être transloqués dans le réticulum endoplasmique. Enfin, certaines mutations affectent les résidus essentiels à l'ancrage des peptides dans la

poche antigénique des molécules de classe I [36].

Conclusions

De nombreux points restent à éclaircir pour évaluer comment le VIH parvient à submerger les défenses immunitaires de l'hôte. Mieux comprendre les stratégies d'échappement du VIH devrait permettre de

stimuler efficacement la réponse immunitaire. Combinée aux approches antivirales déjà validées, la stimulation appropriée de la réponse immunitaire devrait constituer l'avenir des thérapies anti-VIH ■

Note ajoutée aux épreuves

Plusieurs articles importants parus depuis la rédaction de cette revue n'ont pu être cités de par les délais de publication. Nous présentons nos excuses à leurs auteurs.

Remerciements

Nous remercions C. Hivroz pour sa relecture critique du manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Ploegh HL. Viral strategies of immune evasion. *Science* 1998; 280: 248-53.
2. Amigorena S. Présentation antigénique par les cellules dendritiques. *Med Sci* 1999; 15: 931-8.
3. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-52.
4. Fugier-Vivier I, Servet-Delprat C, Rivallier P, Risoan MC, Liu YJ, Rabourdin-Combe C. Measles virus suppresses cell-mediated immunity by interfering with the survival and functions of dendritic and T cells. *J Exp Med* 1997; 186: 813-23.
5. Grosjean I, Caux C, Bella C, et al. Measles virus infects human dendritic cells and blocks their allostimulatory properties for CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 1997; 186: 801-12.
6. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183: 215-25.
7. Zhu T, Mo H, Wang N, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 patients with primary infection. *Science* 1993; 261: 1179-81.
8. Reece JC, Handley AJ, Anstee EJ, Morrison WA, Crowe SM, Cameron PU. HIV-1 selection by epidermal dendritic cells during transmission across human skin. *J Exp Med* 1998; 187: 1623-31.
9. Graneli-Piperno A, Delgado E, Finkel V, Paxton W, Steinman RM. Immature dendritic cells selectively replicate macrophage-tropic (M-tropic) human immunodeficiency virus type 1, while mature cells efficiently transmit both M- and T-tropic virus to T cells. *J Virol* 1998; 72: 2733-7.

RÉFÉRENCES

10. Grouard G, Clark EA. Role of dendritic and follicular dendritic cells in HIV infection and pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 563-7.
11. Granelli-Piperno A, Moser B, Pope M, *et al.* Efficient interaction of HIV-1 with purified dendritic cells *via* multiple chemokine coreceptors. *J Exp Med* 1996; 184: 2433-8.
12. Pope M, Betjes MG, Romani N, *et al.* Conjugates of dendritic cells and memory T lymphocytes from skin facilitate productive infection with HIV-1. *Cell* 1994; 78: 389-98.
13. Cameron P, Pope M, Granelli-Piperno A, Steinman RM. Dendritic cells and the replication of HIV-1. *J Leuk Biol* 1996; 59: 158-71.
14. Cameron PU, Fredenthal PS, Barker JM, Gezelter S, Inaba K, Steinman RM. Dendritic cells exposed to human immunodeficiency virus type-1 transmit a vigorous cytopathic infection to CD4⁺ T cells. *Science* 1992; 257: 383-7.
15. Granelli-Piperno A, Pope M, Inaba K, Steinman RM. Coexpression of NF- κ B/Rel and Sp1 transcription factors in human immunodeficiency virus 1-induced, dendritic cell-T-cell syncytia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10944-8.
16. Pinchuk LM, Polacino PS, Agy MB, Klaus SJ, Clark EA. The role of CD40 and CD80 accessory cell molecules in dendritic cell-dependent HIV-1 infection. *Immunity* 1994; 1: 317-25.
17. Kacani L, Frank I, Spruth M, *et al.* Dendritic cells transmit human immunodeficiency virus type 1 to monocytes and monocyte-derived macrophages. *J Virol* 1998; 72: 6671-7.
18. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, *et al.* HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 362: 355-8.
19. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, *et al.* Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993; 362: 359-62.
20. Reinhart TA, Rogan MJ, Viglianti GA, Rausch DM, Eiden LE, Haase AT. A new approach to investigating the relationship between productive infection and cytopathicity *in vivo*. *Nat Med* 1997; 3: 218-21.
21. Knight SC, Patterson S. Bone marrow-derived dendritic cells, infection with human immunodeficiency virus, and immunopathology. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 593-615.
22. Pantaleo G, Cohen OJ, Schacker T, *et al.* Evolutionary pattern of human immunodeficiency virus (HIV) replication and distribution in lymph nodes following primary infection: implications for antiviral therapy. *Nat Med* 1998; 4: 341-5.
23. Pantaleo G, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 487-512.
24. Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature* 1998; 392: 86-9.
25. Bachmann MF, Lutz MB, Layton GT, *et al.* Dendritic cells process exogenous viral proteins and virus-like particles for class I presentation to CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1996; 26: 2595-600.
26. Tremblay MJ, Fortin JF, Cantin R. The acquisition of host-encoded proteins by nascent HIV-1. *Immunol Today* 1998; 19: 346-51.
27. Cantin R, Fortin JF, Lamontagne G, Tremblay M. The acquisition of host-derived major histocompatibility complex class II glycoproteins by human immunodeficiency virus type 1 accelerates the process of virus entry and infection in human T-lymphoid cells. *Blood* 1997; 90: 1091-100.
28. Arthur LO, Bess JW Jr, Sowder RCD, *et al.* Cellular proteins bound to immunodeficiency viruses: implications for pathogenesis and vaccines. *Science* 1992; 258: 1935-8.
29. Schols D, Pauwels R, Desmyter J, De Clercq E. Presence of class II histocompatibility DR proteins on the envelope of human immunodeficiency virus demonstrated by FACS analysis. *Virology* 1992; 189: 374-6.
30. Cantin R, Fortin JF, Lamontagne G, Tremblay M. The presence of host-derived HLA-DR1 on human immunodeficiency virus type 1 increases viral infectivity. *J Virol* 1997; 71: 1922-30.
31. Lamarre D, Ashkenazi A, Fleury S, Smith DH, Sekaly RP, Capon DJ. The MHC-binding and gp120-binding functions of CD4 are separable. *Science* 1989; 245: 743-6.
32. Rossio JL, Bess J Jr, Henderson LE, Cresswell P, Arthur LO. HLA class II on HIV particles is functional in superantigen presentation to human T cells: implications for HIV pathogenesis. *AIDS Res Hum Retrovir* 1995; 11: 1433-9.
33. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, *et al.* Crosslinking CD4 by human immunodeficiency virus gp120 primes T cells for activation-induced apoptosis. *J Exp Med* 1992; 176: 1099-106.
34. Polyak S, Chen H, Hirsch D, George I, Hershberg R, Sperber K. Impaired class II expression and antigen uptake in monocytic cells after HIV-1 infection. *J Immunol* 1997; 159: 2177-88.
35. Rowland-Jones S, Tan R, McMichael A. Role of cellular immunity in protection against HIV infection. *Adv Immunol* 1997; 65: 277-346.
36. McMichael A. T cell responses and viral escape. *Cell* 1998; 93: 673-6.
37. Collins KL, Chen BK, Kalams SA, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998; 391: 397-401.
38. Schwartz O, Marechal V, Le Gall S, Lemonnier F, Heard JM. Endocytosis of major histocompatibility complex class I molecules is induced by the HIV-1 Nef protein. *Nat Med* 1996; 2: 338-42.
39. Le Gall S, Erdtmann L, Benichou S, *et al.* Nef interacts with the μ subunit of clathrin adaptor complexes and reveals a cryptic sorting signal in MHC I molecules. *Immunity* 1998; 8: 483-95.
40. Kestler HWD, Ringler DJ, Mori K, *et al.* Importance of the *nef* gene for maintenance of high virus loads and for development of AIDS. *Cell* 1991; 65: 651-62.
41. Kerkau T, Bacik I, Bennink JR, *et al.* The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Vpu protein interferes with an early step in the biosynthesis of major histocompatibility complex (MHC) class I molecules. *J Exp Med* 1997; 185: 1295-305.
42. McMichael AJ, Phillips RE. Escape of human immunodeficiency virus from immune control. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 271-96.
43. Coffin JM. HIV population dynamics *in vivo*: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267: 483-9.
44. Couillin I, Culmann-Penciolelli B, Gomard E, *et al.* Impaired cytotoxic T lymphocyte recognition due to genetic variations in the main immunogenic region of the human immunodeficiency virus 1 NEF protein. *J Exp Med* 1994; 180: 1129-34.
45. Price DA, Goulder PJ, Klenerman P, *et al.* Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1890-5.
46. Nowak MA, May RM, Phillips RE, *et al.* Antigenic oscillations and shifting immunodominance in HIV-1 infections. *Nature* 1995; 375: 606-11.
47. Schmid SL. Clathrin-coated vesicle formation and protein sorting: an integrated process. *Ann Rev Biochem* 1997; 66: 511-48.
48. Hanna Z, Kay DG, Rebai N, Guimont A, Jothy S, Jolicœur P. Nef harbors a major determinant of pathogenicity for an AIDS-like disease induced by HIV-1 in transgenic mice. *Cell* 1998; 95: 163-75.

TIRÉS À PART

P. Benaroch.

Summary

Strategies developed by HIV for escaping immune response

HIV infection relies amazingly on dendritic cells (DC) for both, its replication and its ability to escape the immune system. DC are specialized in antigen presentation and possess the unique ability to stimulate naïve T cells. In periphery, DC are spread in the skin and mucosae where they represent the first cells that HIV can infect. They efficiently contribute in its spreading by migrating to lymph nodes, a major site of infection. Infected DC can fuse with activated T cells to form syncytia that become fantastic factories of viral production. During the asymptomatic phase, follicular DC of lymph nodes trap HIV particles at their cell surface, representing the major reservoir of HIV. Thus, CD4⁺ T cells become infected by circulating through the dendritic network. HIV infection may impede DC capacity to present viral antigens and induces a decrease in DC numbers. Importantly, disappearance of DC is linked to the establishment of AIDS. Therefore, DC are key players at the different steps of the HIV infection. HIV particles incorporate several human proteins, including MHC class II molecules, when budding from infected cells. The role of these molecules is discussed in the light of recent results suggesting that they could be involved in the efficiency of virus entry as well as in neutralizing important components of the antiviral cellular response. Antigen presentation by MHC class II molecules might also be affected by the HIV infection. HIV has developed a strategy to down regulate surface MHC class I molecules, which allows infected cells to escape the cytotoxic response. This down modulation is mediated by the Nef protein, the expression of which modifies the intracellular trafficking of MHC class I molecules. Recent results suggest that Nef may connect them to the cellular machinery involved

in transport to endocytic compartments from the plasma membrane as well as from the Golgi apparatus. Through its very high genomic variability, HIV creates numerous substitutions amongst the sequences enco-

ding epitopes presented by MHC class I molecules and recognized by cytotoxic T cells. This may result in loss of presentation by MHC class I molecules, or in loss of T cell reactivity.