

Présence des protéines de la cellule hôte sur les particules virales : influence sur le cycle de vie du VIH-1

Jean-François Fortin
Réjean Cantin
Michel J. Tremblay

Tout comme la majorité des virus enveloppés, le VIH-1 est entouré d'une bicouche lipidique empruntée à la membrane cytoplasmique lors du processus de bourgeonnement. Outre des protéines virales de l'enveloppe, gp120 et gp41, on retrouve à la surface des virions une grande variété de protéines qui proviennent de la cellule productrice. De nombreuses études ont démontré que certaines de ces molécules étaient toujours capables d'interagir avec leur partenaire(s) physiologique(s), ce qui a pour conséquence de contribuer au processus d'attachement viral à la cellule cible et de conférer une résistance accrue à la neutralisation par les anticorps. Certaines molécules incorporées semblent posséder la capacité de modifier la signalisation intracellulaire induite suite à l'attachement du virus à la surface de la cellule cible et, potentiellement, de mener à l'activation de gènes impliqués dans la réplication virale. Il est donc primordial d'approfondir nos connaissances sur l'influence que peuvent avoir ces composantes d'origine cellulaire sur la pathogénie de l'infection par le VIH-1.

ADRESSES

J.F. Fortin : Department of Molecular Pharmacology, Stanford University School of Medicine, 269 Campus Drive, Stanford, CA 94305-5174. R. Cantin, M.J. Tremblay : Laboratoire de rétrovirologie humaine, Centre de recherche en infectiologie, RC709, 2705, boulevard Laurier, Sainte-Foy, Québec, G1V 4G2 Canada.

De nombreux virus animaux et quelques virus de plantes sont entourés d'une couche membranaire externe appelée enveloppe (virus enveloppés). Les enveloppes des virus animaux proviennent généralement des membranes de la cellule hôte, soit nucléaires, soit plasmiques. Les protéines de l'enveloppe, au contraire, sont codées par des gènes viraux et peuvent saillir du pourtour de l'enve-

lope comme des projections ou spicules. De telles projections sont généralement impliquées dans la fixation du virus à la surface de la cellule hôte. La libération des virions de la cellule hôte est un mécanisme mieux connu sous le nom de bourgeonnement. Lors de leur bourgeonnement, les virus enveloppés vont s'approprier une partie de la membrane cellulaire afin de constituer leur propre enveloppe (*figure 1A*). Afin de mener à bien ce minutieux assemblage, les

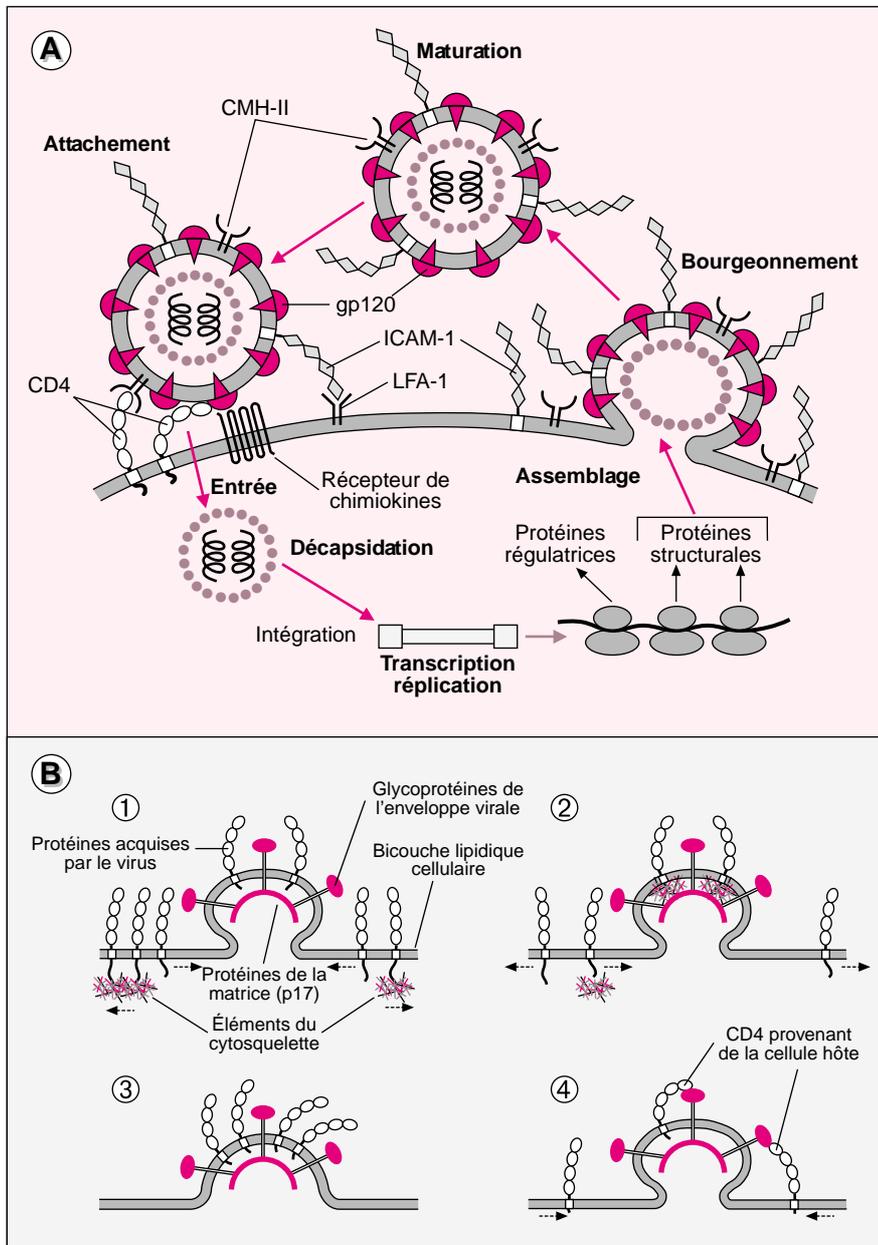


Figure 1. **Mécanismes d'incorporation de protéines cellulaires par le VIH-1.** **A.** Lors de son bourgeonnement, le VIH-1 accapare une partie de la membrane plasmique de la cellule hôte afin de constituer son enveloppe. En plus des molécules virales gp120/gp41, on retrouve certaines molécules de la cellule hôte comme ICAM-1 et le CMH-II. Ces molécules pourront par la suite influencer l'attachement du virus en interagissant avec leurs ligands respectifs à la surface de la cellule cible. **B.** Quatre modèles proposés pour tenter d'expliquer l'incorporation sélective de certaines molécules de la cellule hôte : (1) « modèle d'exclusion active »; (2) « modèle d'incorporation par interaction avec le cytosquelette »; (3) « modèle d'inclusion passive »; 4) « modèle de sélection positive ».

molécules virales, qu'elles soient des protéines, des acides nucléiques ou des lipides, doivent interagir non seulement entre elles, mais aussi de façon très étroite avec certaines pro-

téines de la cellule hôte. Bien que la majorité des protéines de surface de la cellule infectée soient exclues de la particule virale libre, la promiscuité entre les composants d'origine cel-

lulaire et virale fait en sorte qu'il est quand même fréquent de retrouver certaines molécules de la cellule hôte dans l'enveloppe virale. Les virus, et en particulier les rétrovirus, associent donc fréquemment des protéines cellulaires à leur enveloppe (Tableau I). Comme c'est le cas chez de nombreux rétrovirus, le virus d'immunodéficience humaine de type-1 (VIH-1) incorpore une vaste panoplie de protéines membranaires de la cellule hôte (Tableau II). Lors des premiers tests enzymatiques pour la détection des anticorps anti-VIH, on observait de nombreux faux positifs. Ces faux positifs étaient causés par la présence d'anticorps, en particulier anti-HLA-DR4, dans les sérums des patients [2]. On a démontré par la suite que de tels anticorps reconnaissent des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) contenues dans les stocks viraux utilisés pour réaliser les tests enzymatiques de détection du VIH-1. Ces stocks viraux étaient produits sur des cellules humaines et les virions avaient donc la possibilité d'incorporer des molécules humaines pouvant être la cible de certains anticorps retrouvés dans les sérums des patients. Cette incorporation de molécules de l'hôte a été aussi observée chez le virus d'immunodéficience simienne, un proche parent du VIH-1 retrouvé chez les primates.

Sélectivité de l'incorporation

L'incorporation des molécules de l'hôte à la surface du VIH-1 semble être un processus sélectif, car seules quelques molécules de surface de la cellule hôte se retrouvent dans l'enveloppe de l'entité virale mûre. La démonstration que la protéine CD45, une protéine tyrosine phosphatase transmembranaire, n'est pas acquise par le VIH-1 [3] bien qu'elle soit la protéine la plus abondante à la surface des leucocytes, est un exemple concret de la sélectivité du processus. Toutefois, on n'a pas encore établi avec certitude les mécanismes responsables d'une telle spécificité. A la lumière de certaines observations non publiées et d'autres précédemment décrites dans la littérature, nous avons récemment proposé quatre modèles différents pour

Tableau I. Molécules incorporées par différents virus.

Type de virus	Molécule(s) incorporée(s)
myéloblastose aviaire leucémie murine	ATPase membranaire antigènes H-2 Thy-1
virus de Friend leucémie féline SV40 HTLV-I	antigènes H-2 HLA-A,-B histones cellulaires IL-2R CD55, CD59
leucocytose aviaire Epstein-Barr CMV humain	CD4 CMH-II annexine II CD55, CD59 actine β 2-microglobuline

Voir la référence [1] pour une bibliographie complète.

tenter d'expliquer une telle sélectivité [1] (*figure 1B*).

Le premier modèle, baptisé « modèle d'exclusion active », repose sur l'idée que l'association intime entre les protéines virales de la matrice et la membrane cellulaire elle-même repousserait les protéines membranaires ayant une portion cytoplasmique trop importante hors des zones de bourgeonnement pour ne laisser place qu'à quelques molécules, dont les protéines de l'enveloppe virale [6]. Le second modèle, dit « modèle d'incorporation par interaction avec le cytosquelette » suppose plutôt que l'incorporation résulterait d'une interaction spécifique entre les protéines constituant la matrice virale avec certaines protéines du cytosquelette qui, elles, sont liées à des protéines membranaires. L'interaction entre ICAM-1 et l' α -actinine et la présence de l' α -actinine dans les particules virales sont en accord avec ce modèle [7, 8]. Un troisième modèle baptisé « modèle d'inclusion passive » suggère que le site de bourgeonnement du virus influence la nature et la quantité des molécules de la cellule hôte incorporées par les virions. Puisque le bourgeonnement du VIH-1 semble restreint à certaines régions de la membrane cytoplasmique [9], il est possible que ces régions soient enrichies en certaines molécules, qui seront alors préférentiellement incorporées. La co-polarisation des molécules ICAM-1 et des virus bourgeonnants aux sites de contact cellule-cellule est en accord avec ce

modèle. Le dernier modèle, appelé « modèle de sélection positive », propose qu'une interaction directe entre certaines composantes virales et cellulaires soit responsable de l'incorporation. La forte interaction entre la protéine virale gp120 et le CD4 pourrait être un facteur permettant l'incorporation de cette molécule. Des observations récentes suggèrent que le VIH-1 est relargué au niveau de radeaux lipidiques (*lipid rafts*) qui sont en fait des régions de la membrane plasmique riches en glycolipides [10]. Ce phénomène pourrait permettre d'expliquer l'insertion dans l'enveloppe du VIH-1 de Thy-1 et CD59, deux protéines qui présentent un lien glycosylphosphatidylinositol.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis de définir avec certitude le ou les facteurs responsables de l'incorporation d'une protéine donnée de la cellule hôte au détriment d'une autre. Une récente étude semble favoriser la théorie du « modèle d'exclusion active ». En effet, lorsqu'elle est exprimée à la surface des lymphocytes T, la molécule CD4 interagit *via* sa queue cytoplasmique avec la protéine tyrosine kinase $p56^{lck}$. Si la molécule CD4 est exprimée à la surface d'une lignée cellulaire n'exprimant pas $p56^{lck}$, le CD4 peut alors être incorporé dans les virions. L'attachement de $p56^{lck}$ à la queue intracytoplasmique du CD4 cause un encombrement stérique, ce qui provoque un blocage de l'incorporation du CD4 [11]. Toutefois, il semble

Tableau II. Principales molécules incorporées par le VIH-1.

Molécules
LFA-1, Mac-1, gp150,95 (intégrines) CD25 (Tac) CD43 (sialophorine) CD44 (Pgp-1) CD54 (ICAM-1) CD55 (DAF) CD59 (Inhibiteur de MAC) CD71 (récepteur de la transferrine) HLA-DR HLA-DP,-DQ

Voir les références [1, 3-5] pour une bibliographie complète.

que le VIH-1 puisse quand même accommoder de larges domaines intracellulaires hétérologues. Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), avec son domaine intracytoplasmique de 542 acides aminés, est ainsi incorporé dans l'enveloppe, bien qu'à un niveau cinq fois inférieur à un EGFR mutant dont le domaine cytoplasmique a été tronqué [12]. Dans une récente étude, nous avons démontré que la quantité de molécules ICAM-1 acquises par le virus était directement proportionnelle au niveau exprimé en surface de la cellule productrice [13]. Puisque le niveau d'incorporation de cette protéine de la cellule hôte est dépendante du niveau d'expression à la surface de la cellule, il ne semble pas y avoir d'interaction spécifique entre une protéine virale et ICAM-1. L'hypothèse que nous privilégions est donc que le virus est excrété au niveau de régions possédant une forte densité en molécules de surface ICAM-1.

La nature des protéines acquises par le VIH-1 varie en fonction de la lignée productrice

Les facteurs qui régissent l'incorporation des molécules de la cellule hôte sont probablement multiples. Il n'est donc pas étonnant d'observer, aussi bien de façon qualitative que quantitative, une variation importante entre les différentes molécules incorporées selon la cellule productrice de virus [14, 15]. La lignée productrice semble être un des facteurs importants régissant le degré d'incorpora-

tion des molécules de la cellule hôte. En effet, le profil de molécules incorporées selon un certain type cellulaire est modifié lorsque la même souche virale est propagée chez un autre type cellulaire. Néanmoins, le profil des molécules de la cellule hôte acquises par le VIH-1 peut être restauré suite à une amplification dans le type cellulaire original [15]. Étant donné cette apparente spécificité d'incorporation selon la cellule productrice, il a été proposé que le contenu viral en molécules de la cellule hôte pourrait servir à identifier la source de virus retrouvés dans la circulation sanguine chez les individus infectés par le VIH-1 [16]. Il est intéressant de noter que l'incorporation de protéines de la cellule hôte est un phénomène relativement conservé en dépit de la très grande variabilité génomique du VIH-1. En effet, une forte incorporation de quelques molécules de surface a été observée avec différentes souches virales, qu'elles soient du groupe plus commun M ou encore du groupe plus divergent O, sans relation avec le tropisme (tropisme pour les macrophages ou les lymphocytes T) [17]. Cette conservation de l'incorporation des molécules de la cellule hôte entre les différents sous-types parfois très divergents du VIH-1 suggère fortement qu'il existe une pression sélective en faveur du maintien d'un tel processus, ce dernier pouvant agir en favorisant la réplication ou la survie du virus.

Acquisition des protéines de la cellule hôte et implications pour le cycle de vie du VIH-1

Il a été très tôt suggéré que les protéines cellulaires incorporées dans les enveloppes virales pouvaient influencer le tropisme viral et le cours de l'infection [18]. En ce qui concerne le VIH-1, on sait maintenant que ces protéines, et particulièrement les déterminants du CMH-II, représentent une portion non négligeable du contenu protéique des virions [14, 19]. De façon générale, les études sur l'incorporation des molécules de la cellule hôte et leurs effets sur le cycle répliatif viral portent sur trois sujets principaux: la protection contre le

système immunitaire, l'altération de l'état d'activation de la cellule-cible et la facilitation des processus d'attachement et d'entrée du virus.

Protection face à la réponse immunitaire

Les molécules de la cellule hôte incorporées par le VIH-1 pourraient protéger le virus contre les attaques du système immunitaire. Les isolats primaires du VIH-1 sont plus résistants à la neutralisation par les anticorps et le CD4 soluble que les souches dites de laboratoire [20]. Toutefois, les causes exactes de cette différence ne sont pas très bien connues. Certaines études ont rapporté que l'affinité de l'enveloppe externe virale (gp120) pour le CD4 soluble était de 10 à 30 fois plus faible pour les isolats primaires que pour les souches de laboratoire [21] alors que d'autres ont suggéré que le niveau de gp120 par virus était beaucoup plus élevé sur les isolats primaires [22]. Cette question demeure toujours controversée puisque certains groupes ont démontré qu'une augmentation de la densité et de la stabilité des spicules de gp120 à la surface des isolats primaires n'était pas associée à une augmentation de la résistance à la neutralisation [22]. Il semble donc que les caractéristiques intrinsèques de la gp120 soient en partie responsables de la différence de résistance à la neutralisation. Toutefois, il est aussi possible que le contenu en molécules de la cellule hôte affecte la sensibilité à la neutralisation. Comme les souches de laboratoire sont principalement amplifiées sur des lignées cellulaires, alors que les souches cliniques sont amplifiées sur des cellules primaires, il est fort probable que le contenu en protéines de la cellule hôte acquises par les virus soit différent [15]. Une étude antérieure appuie cette hypothèse car la sensibilité des isolats cliniques et des souches de laboratoire du VIH-1 à la neutralisation par des sérums humains est influencée par le type cellulaire dans lequel le virus est propagé [23]. Cette différence de sensibilité à la neutralisation est rapidement annihilée par le passage dans le type cellulaire d'origine [23]. Lorsqu'il se retrouve à l'état

libre dans la circulation sanguine, le VIH-1 est à la merci d'une attaque à la fois par les anticorps et par le complément. Des virus possédant à leur surface les molécules CD55 et CD59, deux protéines impliquées dans le contrôle du complément, sont protégés de la virolyse par le complément [24]. Une série d'expériences conduite par Rizzuto *et al.* suggère que des virus ayant incorporé ICAM-1 à leur surface sont plus difficiles à neutraliser [25], ce que confirment certains de nos propres résultats [26]. Puisque la sensibilité à la neutralisation du VIH-1 est influencée par l'acquisition de certaines protéines de la cellule hôte, il faudra tenir compte de cette notion lors de l'évaluation de l'efficacité des réponses induites par de futurs vaccins.

Altération de l'état d'activation de la cellule cible

Les molécules incorporées peuvent aussi influencer la biologie du VIH-1 en modifiant l'état d'activation de la cellule cible. Il est maintenant bien établi que l'attachement du virus à la surface de la cellule cible provoque l'induction de plusieurs signaux intracellulaires [27-31]. Il est donc probable que l'attachement du VIH-1 à ses récepteurs situés à la surface de la cellule cible va mettre en branle plusieurs voies de signalisation qui peuvent résulter en l'activation de facteurs transcriptionnels. Ces facteurs peuvent par la suite induire ou augmenter la transcription de divers gènes avec comme résultante finale l'établissement d'un environnement cellulaire plus propice à la réplication virale. La question primordiale demeure l'aspect fonctionnel des protéines de la cellule hôte lorsqu'elles sont insérées dans l'enveloppe virale. Certaines demeurent dans une conformation native, c'est-à-dire fonctionnelle, par exemple les molécules HLA-DR qui sont capables de présenter certains superantigènes aux cellules T [32]. L'activation transitoire d'un grand nombre de cellules T pourrait permettre au virus de se créer un large bassin de cellules propices à sa propre réplication. Il est possible qu'un antigène nominal puisse se retrouver dans la niche peptidique

de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) retrouvées à la surface de l'enveloppe virale. De tels virions pourraient donc agir telle une cellule présentatrice d'antigènes. Si une telle présentation antigénique survient en absence du co-signal approprié, elle pourrait provoquer l'anergie ou l'apoptose des cellules T. Il est intéressant de noter que des observations non publiées de notre laboratoire suggèrent que le VIH-1 incorpore dans son enveloppe les molécules costimulatrices B7.1 (CD80) et B7.2 (CD86), et des études sont en cours pour déterminer si des virions ayant incorporé à la fois les protéines B7.1/B7.2 et des molécules du CMH-II abritant un peptide sont capables de stimuler un clone spécifique de cellules T. L'utilisation de nouvelles technologies comme les micro-puces à ADN va permettre de cribler une multitude de gènes qui pourraient être activés suite à l'interaction virus-cellule.

Facilitation des processus d'attachement et d'entrée du virus

Dans la longue liste de protéines de la cellule hôte acquises par le VIH-1, on note la présence de molécules d'adhérence, dont la fonction physiologique est de permettre le rapprochement et l'adhérence entre les cellules. On peut supposer que ces molécules permettent une meilleure adhérence entre le virus et sa cible. Le rôle possible de ces molécules d'adhérence semble d'autant plus important si l'on considère la tendance naturelle que possède le VIH-1 à perdre aisément ses protéines de l'enveloppe externe [33], et plusieurs travaux confirment que l'attachement viral est influencé par la présence physique de molécules d'adhérence à la surface de l'entité virale. Arthur et son équipe ont clairement démontré que le VIH-1 incorpore les molécules HLA-DR et β_2 -microglobuline à sa surface, car l'infection virale est inhibée par des anticorps spécifiques contre ces protéines [19]. Il a aussi été démontré que le pouvoir neutralisant d'un sérum donné pouvait être augmenté suite à l'ajout d'un anticorps anti-LFA-1 [34].

Rôle des interactions secondaires dans la propagation de l'infection virale

Les molécules d'adhérence facilitent et cimentent les interactions des cellules entre elles ou entre les cellules et la matrice extracellulaire. Elles permettent de surmonter les forces répulsives qui résultent des charges négatives des membranes cellulaires. La molécule ICAM-1 (CD54) est une molécule d'adhérence fortement glycosylée, d'un poids moléculaire d'environ 100 kD, qui fait partie de la super-famille des immunoglobulines. Cette glycoprotéine est exprimée sur une variété de types cellulaires, aussi bien de descendance hématopoïétique (progéniteurs de la moelle osseuse, cellules lymphoïdes et myéloïdes) que non hématopoïétique (cellules endothéliales et épithéliales [35]). Sur les lymphocytes T, son expression basale est faible mais l'activation par différents agents l'augmente fortement alors que, dans les cellules de type monocyttaire, l'expression basale est plutôt forte [35]. Il est à noter que ce sont ces deux types de cellules, à savoir les lymphocytes T activés et les macrophages, qui sont les principales cellules productrices de virus chez les individus infectés [36, 37].

LFA-1, un des ligands physiologiques de ICAM-1, est une molécule hétérodimérique de la famille des intégrines composée d'une chaîne α (CD11a, 180 kD) et d'une chaîne β (CD18, 95 kD). Elle est constitutivement exprimée sur les lymphocytes T et B, les granulocytes, les monocytes et les macrophages [35]. L'activation des leucocytes avec des esters de phorbol, des chimioattracteurs où encore la multimérisation de certains récepteurs de surface ayant une pertinence physiologique (complexe RcT/CD3, CD2, immunoglobulines, CMH-II), entraîne un attachement accru de LFA-1 à ICAM-1 [38]. On croit que ce changement est dû à deux types de modifications, un changement de l'affinité pour ICAM-1 et un changement de l'avidité [39]. Un autre élément indiquant l'importance des changements conformationnels dans la régulation de l'interaction de LFA-1 avec ICAM-1 est l'existence d'anticorps dits

«activants». En effet, plusieurs anticorps dirigés contre divers domaines de LFA-1 possèdent la capacité d'augmenter l'interaction entre LFA-1 et ICAM-1 [40, 41]. On croit que ces anticorps agiraient en stabilisant la molécule LFA-1 dans un état conformationnel qui exposerait un site cryptique de liaison pour ICAM-1 [38]. De plus, ce changement conformationnel n'est pas associé avec des événements de signalisation intracellulaire.

Tel que mentionné précédemment, l'interaction primaire entre le VIH-1 et la cellule cible s'effectue grâce à la très forte affinité de la molécule virale gp120 pour la glycoprotéine de surface CD4. Toutefois, l'attachement viral a été observé même pour des cellules exprimant peu ou pas de CD4 à leur surface [42]. En fait, il a été démontré qu'un tel attachement ne nécessitant pas la présence de CD4 pouvait être dû à des interactions de la molécule gp120 avec plusieurs molécules différentes telles que le HSPG (*heparan sulfate proteoglycan*), le récepteur pour le mannose ou les galactosyl céramides [43]. Finalement, l'attachement peut aussi se faire par une interaction directe entre la molécule gp120 et le co-récepteur viral (tel que CCR5 ou CXCR4) [44]. Ce phénomène d'attachement non spécifique n'est pas unique au VIH-1 puisqu'il a été observé aussi avec le rétrovirus murin MLV, utilisé comme modèle d'infection rétrovirale. Il est possible que des interactions secondaires résultant de l'acquisition de certaines protéines de la cellule hôte par le VIH-1 puissent aussi contribuer à l'attachement viral à une cellule cible. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons développé un système nous permettant de produire des particules virales ne différant que par la présence ou l'absence de molécules de la cellule hôte. Ce système est fondé sur une transfection transitoire de cellules de rein embryonnaire humain 293T avec un vecteur contenant un clone moléculaire du VIH-1 en présence ou en absence d'un vecteur d'expression codant pour une protéine qui n'est pas naturellement exprimée de façon endogène à la surface des cellules 293T [45, 46]. Cela nous a permis de démontrer que l'incorporation de ICAM-1 augmente

l'infektivité du VIH-1 de 5 à 10 fois, principalement à cause de la forte interaction entre ICAM-1 à la surface du virus et LFA-1 à la surface de la cellule cible [46]. Nous avons aussi observé que l'activation de LFA-1 à la surface d'une cellule augmente de façon spectaculaire la susceptibilité à l'infection par des virus ayant incorporé ICAM-1 dans leur enveloppe [47]. Récemment, nous avons utilisé des lignées cellulaires exprimant de façon constitutive la molécule LFA-1 dans un état de haute affinité. Là encore, un clone cellulaire exprimant de façon constitutive la forme de haute affinité de LFA-1 était beaucoup plus susceptible à l'infection par des virus ayant acquis la protéine de la cellule hôte ICAM-1 que la lignée parentale qui exprime à sa surface une forme de faible affinité de LFA-1 [48].

Étant donné sa taille relativement petite par rapport à sa cible et une concentration de surface relativement élevée en gp120, on a toujours cru que le processus d'attachement du VIH-1 à la cellule cible était relativement peu influencé par des interactions secondaires. La somme de nos travaux démontrent que l'incorporation de la molécule d'adhérence ICAM-1 peut augmenter l'infektivité virale en favorisant l'attachement viral, même pour les virions qui portent un nombre optimal de protéines de l'enveloppe externe. Il semble que les virions retrouvés dans le courant sanguin chez les individus infectés par le VIH-1 démontrent une forte propension à perdre leur enveloppe externe, gp120 [49]. De plus, il est fort probable qu'une large fraction des particules virales libres soit recouverte d'anticorps, ce qui aurait pour effet de réduire significativement le nombre de gp120 capables d'interagir de manière efficace avec la molécule CD4. Il est donc logique de postuler que les molécules ICAM-1 empruntées à la cellule hôte aient un impact non négligeable sur l'attachement des virus libres à la surface d'une éventuelle cellule cible, surtout lorsqu'il y a un nombre insuffisant d'interactions entre gp120 et CD4. L'ensemble de nos résultats suggère un rôle important de l'interaction entre les molécules d'adhérence LFA-1 et ICAM-1 dans le cycle réplicatif du VIH-1, principalement

dans les étapes précoces du cycle, l'attachement, la fusion et l'entrée. Toutefois, ICAM-1 ne représente qu'une molécule parmi beaucoup d'autres incorporées dans l'enveloppe virale qui pourraient avoir un effet similaire. Cette hypothèse est appuyée par le fait que l'incorporation de CD44 dans l'enveloppe du VIH-1 a pour effet d'accroître l'attachement viral [50]. L'incorporation de protéines de la cellule hôte dans l'enveloppe du VIH-1 peut aussi affecter négativement le cycle de vie du virus. En effet, des études récentes démontrent que l'acquisition de la molécule CD4 diminue l'infektivité virale et le relargage des particules virales [51-53].

Conclusions

La somme des travaux portant sur l'étude des protéines de l'hôte insérées dans l'enveloppe du VIH-1 indique clairement que de telles molécules demeurent fonctionnelles et qu'elles affectent le cycle réplicatif de ce rétrovirus. Les relations qui s'établissent entre le VIH-1 et la cellule cible sont éminemment complexes et des travaux supplémentaires sont donc nécessaires pour établir l'influence que peuvent avoir les protéines de la cellule hôte dans la pathogénie de l'infection ■

RÉFÉRENCES

1. Tremblay MJ, Fortin J-F, Cantin R. The acquisition of host-encoded proteins by nascent HIV-1. *Immunol Today* 1998; 19: 346-51.
2. Kuhl P, Seidl S, Holzberger G. HLA DR4 antibodies cause positive HTLV-III antibody ELISA results. *Lancet* 1985; 1: 1222-3.
3. Orentas RJ, Hildreth JEK. Association of host cell surface adhesion receptors and other membrane proteins with HIV and SIV. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993; 9: 1157-65.
4. Frank I, Stoiber H, Godar S, et al. Acquisition of host cell-surface-derived molecules by HIV-1. *AIDS* 1996; 10: 1611-20.
5. Ott DE. Cellular proteins in HIV virions. *Rev Med Virol* 1997; 7: 167-80.
6. Hunter E. Macromolecular interactions in the assembly of HIV and other retroviruses. *Semin Virol* 1994; 5: 71-83.
7. Ott DE, Coren LV, Kane BP, et al. Cytoskeletal proteins inside human immunodeficiency virus type 1 virions. *J Virol* 1996; 70: 7734-43.

8. Carpen O, Pallai P, Staunton DE, Springer TA. Association of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) with actin-containing cytoskeleton and α -actinin. *J Cell Biol* 1992; 118: 1223-34.

9. Chrystie IL, Almeida JD. Further studies of HIV morphology by negative staining. *AIDS* 1988; 2: 459-64.

10. Nguyen DH, Hildreth JEK. Evidence for budding of human immunodeficiency virus type 1 selectively from glycolipid-enriched membrane lipid rafts. *J Virol* 2000; 74: 3264-72.

11. Henriksson P, Bosch V. Inhibition of cellular glycoprotein association into human immunodeficiency virus-like particles by coexpression of additional cellular interaction partner. *Virology* 1999; 251: 16-21.

12. Henriksson P, Pfeiffer T, Zentgraf H, Alke A, Bosch V. Incorporation of wild-type and C-terminally truncated human epidermal growth factor receptor into human immunodeficiency virus-like particles: insight into the processes governing glycoprotein incorporation into retroviral particles. *J Virol* 1999; 73: 9294-302.

13. Paquette JS, Fortin JF, Blanchard L, Tremblay MJ. The level of expression of ICAM-1 on the surface of HIV-1-producer cells influences both the level of incorporation and the virus infectivity. *J Virol* 1998; 72: 9329-36.

14. Cantin R, Fortin JF, Tremblay M. The amount of host HLA-DR proteins acquired by HIV-1 is virus strain- and cell type-specific. *Virology* 1996; 218: 372-81.

15. Bastiani L, Laal S, Kim M, Zolla-Pazner S. Host cell-dependent alterations in envelope components of human immunodeficiency virus type 1 virions. *J Virol* 1997; 71: 3444-50.

16. Lawn SD, Roberts BD, Griffin GE, Folks TM, Butera ST. Cellular compartments of human immunodeficiency virus type 1 replication *In vivo*: determination by presence of virion-associated host proteins and impact of opportunistic infection. *J Virol* 2000; 74: 139-45.

17. Roberts BD, Butera ST. Host protein incorporation is conserved among diverse HIV-1 subtype. *AIDS* 1999; 13: 425-7.

18. Lee TH, Essex M, De Noronha F, Azocar J. Neutralization of feline leukemia virus with feline antisera to leukocyte alloantigens. *Cancer Res* 1982; 42: 3995-4002.

19. Arthur LO, Bess JWJ, Sowder II RC, et al. Cellular proteins bound to immunodeficiency viruses: implication for pathogenesis and vaccines. *Science* 1992; 258: 1935-8.

20. Moore JP, Cao Y, Qing L, et al. Primary isolates of human immunodeficiency virus type 1 are relatively resistant to neutralization by monoclonal antibodies to gp120, and their neutralization is not predicted by studies with monomeric gp120. *J Virol* 1995; 69: 101-9.

RÉFÉRENCES

21. Moore JP, McKeating JA, Huang Y, Ashkenazi A, Ho DD. Virions of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates resistant to soluble CD4 (sCD4) neutralization differ in sCD4 binding and glycoprotein gp120 retention from sCD4-sensitive isolates. *J Virol* 1992; 66: 235-43.
22. Karlsson GB, Gao F, Robinson J, Hahn B, Sodroski J. Increased envelope spike density and stability are not required for the neutralization resistance of primary human immunodeficiency viruses. *J Virol* 1996; 70: 6136-42.
23. Sawyer LSW, Terri Wrin M, Crawford-Mita L, et al. Neutralization sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 is determined in part by the cell in which the virus is propagated. *J Virol* 1994; 68: 1342-9.
24. Saifuddin M, Parker CJ, Peeples ME, et al. Role of virion-associated glycosylphosphatidylinositol-linked proteins CD55 and CD59 in complement resistance of cell line-derived and primary isolates of HIV-1. *J Exp Med* 1995; 182: 501-9.
25. Rizzuto CD, Sodroski JG. Contribution of virion ICAM-1 to human immunodeficiency virus infectivity and sensitivity to neutralization. *J Virol* 1997; 71: 4847-51.
26. Fortin J-F, Cantin R, Tremblay MJ. Interaction between virion-bound host ICAM-1 and the high affinity state of LFA-1 on target cells renders R5 and X4 isolates of HIV-1 more refractory to neutralization. *Virology* 2000; 268: 493-503.
27. Briand G, Barbeau B, Tremblay MJ. Binding of HIV-1 to its receptor induces tyrosine phosphorylation of several CD4 associated proteins, including the phosphatidylinositol 3-kinase. *Virology* 1997; 228: 171-9.
28. Schmid-Antomarchi H, Benkirane M, Breitmayer V, Husson H, Ticchioni M, Devaux C. HIV induces activation of phosphatidylinositol 4-kinase and mitogen-activated protein kinase by interacting with T cell CD4 surface molecules. *Eur J Immunol* 1996; 26: 717-20.
29. Davis CB, Dikic I, Unutmaz D, et al. Signal transduction due to HIV-1 envelope interaction with chemokine receptor CXCR4 or CCR5. *J Exp Med* 1997; 186: 1793-8.
30. Popik W, Pitha PM. Binding of human immunodeficiency virus type 1 to CD4 induces association of Lck and Raf-1 and activates Raf-1 by a Ras-independent pathway. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 6532-41.
31. Popik W, Hesselgesser JE, Pitha PM. Binding of human immunodeficiency virus type 1 to CD4 and CXCR4 receptors differentially regulates expression of inflammatory genes and activates the MEK/ERK signaling pathway. *J Virol* 1998; 72: 6406-13.
32. Rossio JL, Bess J, 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 Retroviruses* 1995; 11: 1433-9.
33. Oh SK, Cruishank WW, Raina J. Identification of HIV-1 envelope glycoprotein in the serum of AIDS and ARC patients. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1992; 5: 251-6.
34. Hioe CE, Hildreth JEK, Zolla-Pazner S. Enhanced HIV type 1 neutralization by human anti-glycoprotein 120 monoclonal antibodies in the presence of monoclonal antibodies to lymphocyte function-associated molecule 1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 523-31.
35. Springer, TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.
36. Popovic M, Gartner S. Isolation of HIV-1 from monocytes but not T lymphocytes. *Lancet* 1987; II: 916.
37. Schnittman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC, et al. The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science* 1989; 245: 305-8.
38. Diamond MS, Springer TA. The dynamic regulation of integrin adhesiveness. *Curr Biol* 1994; 4: 506-17.
39. Lub, M, van Kooyk Y, Figdor CG. Ins and outs of LFA-1. *Immunol Today* 1995; 16: 479-83.
40. Keizer GD, Visser W, Vliem M, Figdor CG. A monoclonal antibody (NKI-L16) directed against a unique epitope on the α -chain of human leukocyte function-associated antigen 1 induces homotypic cell-cell interactions. *J Immunol* 1988; 140: 1393-400.
41. Landis CR, Bennett RI, Hogg N. A novel LFA-1 activation epitope maps to the I domain. *J Cell Biol* 1993; 120: 1519-27.
42. Mondor I, Ugolini S, Sattentau QJ. Human immunodeficiency virus type 1 attachment to HeLa CD4 cells is CD4 independent and gp120 dependent and requires cell surface heparans. *J Virol* 1998; 72: 3623-34.
43. Ugolini S, Mondor I, Sattentau QJ. HIV-1 attachment: another look. *Trends Microbiol* 1999; 7: 144-9.
44. Dumonceaux J, Nisole S, Chanel C, et al. Spontaneous mutations in the *env* gene of the human immunodeficiency virus type 1 NDK isolate are associated with a CD4-independent entry phenotype. *J Virol* 1998; 72: 512-9.
45. 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.
46. Fortin JF, Cantin R, Lamontagne G, Tremblay M. Host-derived ICAM-1 glycoproteins incorporated on human immunodeficiency virus type 1 are biologically active and enhance viral infectivity. *J Virol* 1997; 71: 3588-96.
47. Fortin JF, Cantin R, Tremblay MJ. T cells expressing activated LFA-1 are more susceptible to infection with HIV-1 particles bearing host-encoded ICAM-1. *J Virol* 1998; 72: 2105-12.
48. Fortin JF, Barbeau B, Hedman H, Lundgren E, Tremblay MJ. Role of the leukocyte function antigen-1 conformational state in the process of HIV-1-mediated syncytium formation and virus infectivity. *Virology* 1999; 257: 228-38.
49. Gelderblom HR, Reupke H, Pauli G. Loss of envelope antigens of HTLV-III/LAV, a factor in AIDS pathogenesis? *Lancet* 1985; II: 1016-7.
50. Lee Guo MM, Hildreth, JEK. HIV acquire functional adhesion receptors from host cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995; 11: 1007-13.
51. Ross TM, Oran AE, Cullen BR. Inhibition of HIV-1 progeny virion by cell-surface CD4 is relieved by expression of the viral Nef protein. *Curr Biol* 1999; 17: 613-21.
52. Lama J, Mangasarian A, Trono D. Cell-surface expression of CD4 reduces HIV-1 infectivity by blocking Env incorporation in a Nef- and Vpu-inhibitable manner. *Curr Biol* 1999; 17: 622-31.
53. Bour S, Perrin C, Strebel K. Cell surface CD4 inhibits HIV-1 particle release by interfering with Vpu activity. *J Biol Chem* 1999; 274: 33800-6.

Summary

Influence of virally-incorporated host molecules on the HIV-1 life cycle

Like many other enveloped virus, HIV-1 is covered by a lipid membrane taken from the plasma membrane during its budding. In addition to the viral gp120 et gp41 proteins, a vast array of cell-surface proteins are also found on the surface of the HIV-1 envelope. Numerous studies have demonstrated that these molecules were still able to interact with their physiologic partner(s), the result of this interaction being an increase in viral attachment, infectivity, and a decrease in neutralization sensitivity. Unpublished observations indicate that HIV-1-incorporated host molecules might also be able to alter the intracellular signaling generated upon the attachment of the virus to the cell surface and thus modify the viral replicative cycle, possibly through activation of certain sets of genes. It is hence primordial to deepen our knowledge about the HIV-1 incorporated host molecules and their potential influences on the pathogenesis of HIV-1 infection.

TIRÉS À PART

M.J. Tremblay.