

l'implication de cette protéine dans la dégradation des protéines de la famille APOBEC-3 se limite aux primates.

Perspectives thérapeutiques antivirales

L'identification d'un facteur humain intervenant spécifiquement dans la dégradation des protéines de la famille APOBEC-3 ouvre la voie à de nouvelles stratégies antivirales dirigées contre les VIH-1 et 2. En effet, des molécules perturbant l'interaction entre Vif et CBF- β devraient inhiber la dégradation de ces facteurs de résistance sans perturber la fonction des autres ubiquitine ligases. La mise en évidence du complexe stable et soluble CBF- β /Vif/Elo-C/Elo-B et la reconstitution *in vitro* d'un complexe E3 ubiquitine ligase actif [5] permettent d'envisager

le criblage à haut flux d'inhibiteurs ou leur conception rationnelle lorsque la structure cristallographique de ces complexes aura été obtenue. La dégradation d'A-3G par la voie du protéasome n'est pas le seul mécanisme par lequel Vif contrecarre ce facteur de restriction : Vif réduit également l'expression d'A-3G en inhibant sa traduction [8] (Figure 1, voie C) et agit de façon directe pour inhiber son incorporation dans les particules virales, sans doute par compétition [3] (Figure 1, voie A). Ces deux derniers mécanismes restent encore mal connus et pourraient, eux-aussi, déboucher sur de nouvelles stratégies d'inhibition du VIH-1. ♦

A transcription factor acts as a HIV-1 accomplice to destroy the cellular defences

RÉFÉRENCES

1. Strebel K, Luban J, Jeang KT. Human cellular restriction factors that target HIV-1 replication. *BMC Med* 2009 ; 7 : 48.
2. Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, et al. SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature* 2011 ; 474 : 654-7.
3. Henriot S, Mercenne G, Bernacchi S, et al. Tumultuous relationship between the human immunodeficiency virus type 1 viral infectivity factor (Vif) and the human APOBEC-3G and APOBEC-3F restriction factors. *Microbiol Mol Biol Rev* 2009 ; 73 : 211-32.
4. Zhang W, Du J, Evans SL, et al. T-cell differentiation factor CBF-beta regulates HIV-1 Vif-mediated evasion of host restriction. *Nature* 2012 ; 481 : 376-9.
5. Jager S, Kim DY, Hultquist JF, et al. Vif hijacks CBF-beta to degrade APOBEC3G and promote HIV-1 infection. *Nature* 2012 ; 481 : 371-5.
6. Hultquist JF, Binka M, LaRue RS, et al. Vif proteins of human and simian immunodeficiency viruses require cellular CBF- β to degrade APOBEC3 restriction factors. *J Virol* 2012 ; 86 : 2874-7.
7. Jager S, Cimermancic P, Gulbahce N, et al. Global landscape of HIV-human protein complexes. *Nature* 2012 ; 481 : 365-70.
8. Mercenne G, Bernacchi S, Richer D, et al. HIV-1 Vif binds to APOBEC3G mRNA and inhibits its translation. *Nucleic Acids Res* 2010 ; 38 : 633-46.

NOUVELLE

Rôle des fibrilles amyloïdes dans la transmission du VIH

Nadia R. Roan, Marielle Cavrois, Warner C. Greene

Gladstone Institute of Virology and Immunology,
University of California at San Francisco, San Francisco,
CA 94158, États-Unis.
nroan@gladstone.ucsf.edu

► Comme en témoignent les 34 millions de personnes infectées en 2010, le VIH/Sida demeure un problème de santé publique majeur [1]. Une grande partie des infections mondiales se concentrent en Afrique sub-saharienne où la transmission lors de rapports hétérosexuels est le mode de propagation le plus courant. Comme cette transmission se produit quasiment toujours en présence de sperme, il est essentiel d'élucider l'effet du sperme sur la transmission du virus.

Le sperme, un facteur facilitateur de l'infection VIH

Loin d'être un véhicule passif pour le VIH, le sperme peut grandement augmenter l'infection par le VIH *in vitro*. Plusieurs groupes ont publié que la présence de sperme augmente dramatiquement

l'infection de lignées cellulaires et de cellules primaires par le VIH [2-6]. Quels sont les facteurs présents dans le sperme responsables de cet effet ? Un certain nombre de composants du liquide séminal, dont la fonction physiologique est de protéger les spermatozoïdes lors de leur voyage vers l'ovule, peuvent protéger également les virions. C'est le cas des amines basiques comme la spermine, la spermidine, putrescine, cadavérine, etc., qui évitent la dénaturation des spermatozoïdes dans l'environnement acide de l'appareil vaginal et qui, malheureusement, empêchent aussi l'inactivation du virus [7-9]. D'autres composants du sperme, plus récemment identifiés par Munch et al. forment des fibrilles amyloïdes capables d'augmenter l'infektivité du VIH [2]. Ces fibrilles ont été nommées

SEVI pour *semen-derived enhancer of viral infection*. L'augmentation du pouvoir infectieux du VIH conférée par SEVI est plus marquée lorsque l'inoculum viral est limité, une situation qui semble survenir lors de la transmission du VIH. Des expériences de dilution limite du virus ont montré que les fibrilles de SEVI peuvent augmenter l'infection par un facteur de 100 000 [2]. Une dose de VIH qui serait donc insuffisante pour être infectieuse pourrait devenir, dans ce contexte, hautement infectieuse.

Les fibrilles amyloïdes du sperme

Les fibrilles amyloïdes sont des polymères de feuillet β et ont été déjà associées à des maladies neurologiques, maladies d'Alzheimer et de Huntington par exemple. SEVI est constitué de

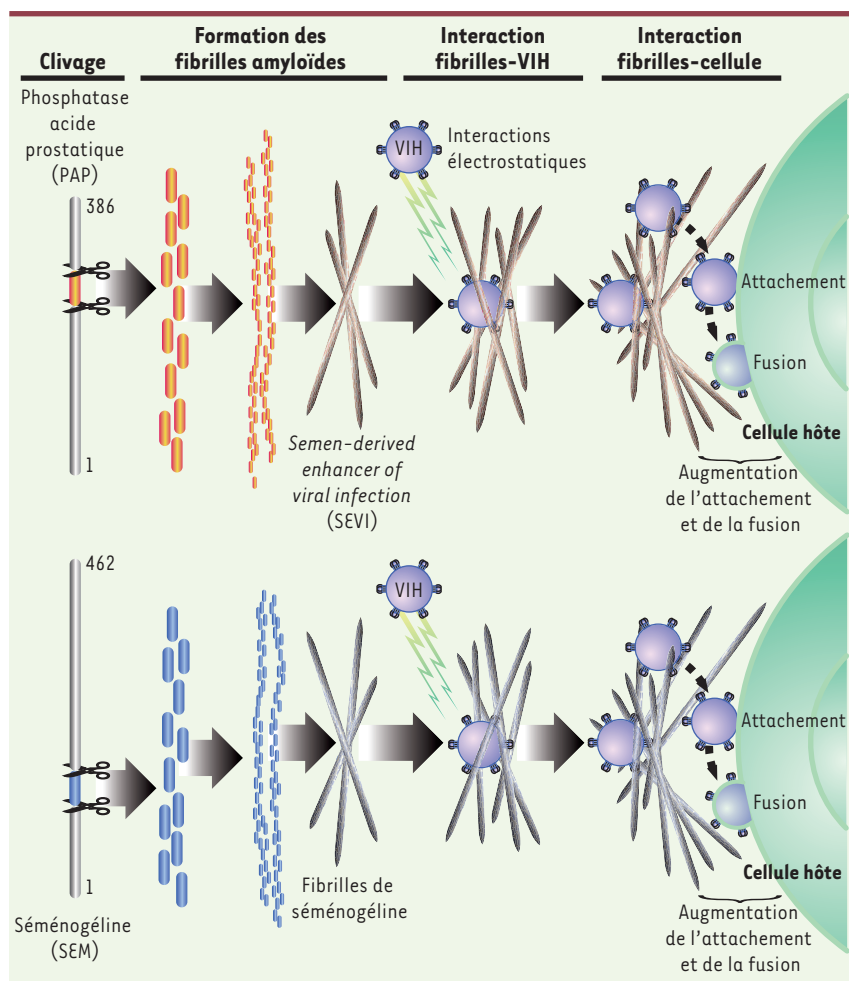


Figure 1. Facilitation de l'infection VIH par les fibrilles du sperme. Modèle par lequel des fragments de PAP (en haut) et SEM (en bas) peuvent former des fibrilles amyloïdes qui favorisent l'attachement du VIH aux cellules cibles.

fragments de la phosphatase acide prostatique (PAP), une protéine produite par la prostate et sécrétée dans le sperme. Lors d'études visant à caractériser davantage le SEVI endogène présent dans le sperme, nous avons identifié une seconde substance amyloïde formant des fibrilles qui, elle aussi, améliore considérablement l'infection par le VIH [5]. Ces fibrilles sont dérivées de fragments de la séménogéline (SEM) [10], un des constituants majeurs du coagulum de sperme. Cette observation, publiée l'année dernière dans *Cell Host and Microbe*, suggère que de multiples protéines du sperme humain peuvent former des fibres amyloïdes favorisant l'infection par VIH [5].

SEVI et les fibrilles amyloïdes de SEM partagent de multiples propriétés. Toutes deux sont formées de fragments de protéines abondantes dans le sperme humain. SEVI dérive de la PAP. Les fibrilles SEM dérivent de la SEM qui est produite par les vésicules séminales et sécrétée dans le sperme (Figure 1). PAP et SEM sont présentes dans le sperme à des concentrations de l'ordre de plusieurs milligrammes [11, 12]. SEVI et les fibrilles amyloïdes de SEM partagent également des propriétés biophysiques. En solution aqueuse, le monomère de SEVI et les peptides de SEM s'assemblent spontanément en fibrilles amyloïdes, qui peuvent être révélées par un marquage à la Thioflavine T ou au rouge-Congo,

ou par microscopie électronique [2, 5]. En raison de l'abondance de multiples résidus basiques, SEVI et les fibrilles de SEM sont chargés très positivement. Lorsque leurs charges sont neutralisées par des polymères anioniques, SEVI et les fibrilles SEM perdent leur capacité à augmenter l'infection au VIH des cellules cibles [3, 5]. De plus, le sperme traité avec ces polymères anioniques ou duquel on a éliminé les facteurs chargés positivement, perd lui aussi son activité facilitatrice de l'infection [3, 5]. Ces fibrilles semblent donc favoriser l'infection en diminuant la répulsion électrostatique entre les membranes chargées négativement du virus et de la cellule cible (Figure 1).

Rôle des fibrilles amyloïdes du sperme dans le pouvoir infectieux du VIH

SEVI et les fibrilles SEM endogènes sont-elles responsables de la capacité du sperme à augmenter l'infection par le VIH ? Deux arguments expérimentaux suggèrent de façon indirecte qu'elles sont responsables au moins en partie de cette activité. D'une part, l'abondance de SEVI et SEM dans le sperme de différents donneurs corrèle avec la capacité relative de ces échantillons de sperme à augmenter l'infection par le VIH [5, 13]. D'autre part, les échantillons de sperme provenant de patients présentant une obstruction du canal éjaculateur sont à la fois moins riches en SEVI et en fibrilles SEM, et sont complètement dépourvus de la capacité à augmenter l'infection par le VIH *in vitro* [5].

Plusieurs questions émergent de l'identification de ces fibrilles amyloïdes favorisant l'infection *in vitro* de cellules par le VIH. À quel moment se forment-elles *in vivo* ? Leur concentration est-elle contrôlée ? Quelle est leur fonction physiologique ? Des fragments de SEM étant détectés dans les vésicules séminales [14], il est possible que les fibrilles de SEM commencent à se former avant l'émission du sperme. Bien que les fibrilles de SEVI et SEM soient dérivées de protéines complètement

différentes, elles possèdent les mêmes propriétés biophysiques. Ceci suggère qu'elles pourraient avoir un rôle naturel commun, par exemple comme aide au processus de reproduction. En effet, la fusion des spermatozoïdes avec les ovocytes ressemble à celle du VIH avec sa cellule cible [15]. Ces fibrilles pourraient donc jouer un rôle fondamental dans la fertilisation de l'ovocyte.

Il reste essentiel d'évaluer *in vivo* dans quelle mesure le sperme et ces fibrilles amyloïdes favorisent la transmission du VIH. Une étude basée sur des modèles de macaques rhésus et de souris humanisées est en cours. Si leur rôle est confirmé dans ces modèles *in vivo*, il deviendrait essentiel que la prochaine génération de microbicides cible non seulement le VIH mais aussi les facteurs du sperme favorisant sa transmission. Des agents de désagrégation des fibrilles [6, 16] ou empêchant leur interaction avec les virus [4] pourraient être utilisés en combinaison avec des inhibiteurs viraux pour former un

microbicide plus efficace pour prévenir la transmission sexuelle du VIH. ♦

Role of semen-derived amyloid fibrils as facilitators of HIV infection

RÉFÉRENCES

- UNAIDS 2011, World AIDS Day Report. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDS-day_report_2011_en.pdf
- Munch J, Rucker E, Standker L, et al. Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection. *Cell* 2007 ; 131 : 1059-71.
- Roan NR, Munch J, Arhel N, et al. The cationic properties of SEVI underlie its ability to enhance human immunodeficiency virus infection. *J Virol* 2009 ; 83 : 73-80.
- Roan NR, Sowinski S, Munch J, et al. Aminoquinoline surfen inhibits the action of SEVI (semen-derived enhancer of viral infection). *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 1861-9.
- Roan NR, Muller JA, Liu H, et al. Peptides released by physiological cleavage of semen coagulum proteins form amyloids that enhance HIV infection. *Cell Host Microbe* 2011 ; 10 : 541-50.
- Olsen JS, Brown C, Capule CC, et al. Amyloid-binding small molecules efficiently block SEVI (semen-derived enhancer of virus infection)- and semen-mediated enhancement of HIV-1 infection. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 35488-96.
- Bouvet JP, Gresenguet G, Belec L. Vaginal pH neutralization by semen as a cofactor of HIV transmission. *Clin Microbiol Infect* 1997 ; 3 : 19-23.
- Tevi-Benissan C, Belec L, Levy M, et al. *In vivo* semen-associated pH neutralization of cervicovaginal secretions. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997 ; 4 : 367-74.
- Gupta K, Klasse PJ. How do viral and host factors modulate the sexual transmission of HIV? Can transmission be blocked? *PLoS Med* 2006 ; 3 : e79.
- McCormack S, Ramjee G, Kamali A, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (microbicides development programme 301): a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1329-37.
- Yoshida K, Yamasaki T, Yoshiike M, et al. Quantification of seminal plasma motility inhibitor/semenogelin in human seminal plasma. *J Androl* 2003 ; 24 : 878-84.
- Ronnberg L, Vihko P, Sajanti E, Vihko R. Clomiphene citrate administration to normogonadotropic subfertile men: blood hormone changes and activation of acid phosphatase in seminal fluid. *Int J Androl* 1981 ; 4 : 372-8.
- Kim KA, Yolamanova M, Zirafi O, et al. Semen-mediated enhancement of HIV infection is donor-dependent and correlates with the levels of SEVI. *Retrovirology* 2010 ; 7 : 55.
- Linke RP, Joswig R, Murphy CL, et al. Senile seminal vesicle amyloid is derived from semenogelin I. *J Lab Clin Med* 2005 ; 145 : 187-93.
- Doncel GF. Exploiting common targets in human fertilization and HIV infection: development of novel contraceptive microbicides. *Hum Reprod Update* 2006 ; 12 : 103-17.
- Sievers SA, Karanickolas J, Chang HW, et al. Structure-based design of non-natural amino-acid inhibitors of amyloid fibril formation. *Nature* 2011 ; 475 : 96-100.

NOUVELLE

Migrations collectives de cellules mésenchymateuses Un facteur du complément à la rescousse

Éric Theveneau

University College London, Cell and Developmental Biology Department, London, Royaume-Uni.
e.theveneau@free.fr

> Les migrations cellulaires sont essentielles au développement embryonnaire, à l'immunité et à la cicatrisation [1], et elles sont au cœur de la dissémination des cellules cancéreuses [2]. Les cellules peuvent s'engager dans des migrations solitaires ou collectives. Ces dernières impliquent une certaine coordination et une coopération des cellules [3, 4]. Jusqu'à présent, les migrations collectives étaient, pensait-on, restreintes aux cellules de type épithélial [4]. Des études récentes, portant sur les cellules de la crête neurale (CCN), remettent en cause

ce modèle. En effet, ces études montrent que des cellules mésenchymateuses, qui n'établissent pas de contacts intercellulaires stables, peuvent aussi s'engager dans des migrations collectives [5-7].

Migration collective des cellules de la crête neurale : l'inhibition de contact induit une polarisation utile au guidage

Les CCN sont induites dans la partie dorsale de l'épithélium neural présomptif, à l'interface avec le futur épiderme [8]. Les CCN se séparent du neuroépithélium lors d'une étape de délamination

qui implique une transition épithélium-mésenchyme (TEM), et elles entreprennent ensuite une vaste migration colonisant presque tous les tissus de l'embryon [8]. Une fois leur migration terminée, les CCN se différencient en de multiples dérivés : cellules pigmentaires, cellules gliales et neurones du système nerveux périphérique, cellules osseuses et du cartilage de la face, et cellules endocrines [9]. Lorsque ces cellules passent par une étape de TEM, elles perdent les jonctions intercellulaires qui les lient à leurs voisins. Il semblait donc