

## Protection contre le VIH

### Une synergie entre KIR3DL1 et HLA-B\*57

Salix Boulet, Nicole F. Bernard

Institut de recherche du centre universitaire de santé McGill,  
Université McGill, Hôpital Général de Montréal,  
1650 avenue Cedar, Montréal (Québec), H2H 2A6 Canada.  
[nicole.bernard@mcgill.ca](mailto:nicole.bernard@mcgill.ca)

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) affecte environ 33 millions d'individus mondialement [12]. Ce virus infecte les cellules CD4<sup>+</sup> ; il est la cause du Sida (syndrome d'immunodéficience acquise), au cours duquel la perte des cellules lymphocytaires T CD4<sup>+</sup>, principaux agents de défense immunitaire, ouvre la voie aux infections opportunistes. Malgré de considérables travaux de recherche scientifique, les réactions immunitaires idéales qu'un vaccin devrait être en mesure de stimuler afin de maîtriser ou d'éradiquer le VIH demeurent toujours à l'état de perspective. Dans le but d'éclaircir la question, il est possible d'étudier l'unicité de certains individus qui, soit semblent résister à l'infection malgré de multiples contacts avec le virus (les exposés séronégatifs ou ESN), soit progressent plus lentement vers la maladie une fois infectés. Pour les deux types de populations, un certain nombre de publications récentes souli-

gnent le rôle qu'auraient les cellules NK (*natural killer*) pour enrayer les effets du VIH [1-4].

Les cellules NK sont des cellules de l'immunité innée qui font partie des premières lignes de défenses contre les infections virales et les tumeurs [5]. Les fonctions cytotoxique et sécrétrice des cytokines de ces cellules sont régulées par l'intégration de signaux intracellulaires inhibiteurs ou activateurs, transmis par des récepteurs NK se trouvant à la surface de la cellule [6]. Les KIR (*killer immunoglobulin-like receptor*) constituent une famille de récepteurs NK comprenant à la fois des membres inhibiteurs et activateurs dont certains, comme le KIR inhibiteur KIR3DL1 (ci-après 3DL1), ont été liés au dénouement de certaines maladies infectieuses [7].

Les multiples allèles 3DL1 peuvent être sous-catégorisés en trois groupes selon leurs niveaux d'expression à la surface de la cellule NK [1, 8] (Tableau I).

Donc, pour les individus homozygotes 3DL1, il est possible de créer deux classes de sujets en fonction de l'absence (3DL1\**h*/\**y*) ou de la présence (3DL1\**l*/\**x*) d'un allèle à expression faible qui, par suite de certains changements dans la séquence des acides aminés, produit une protéine plus faiblement exprimée à la surface de la cellule [1]. La présence d'un seul allèle 3DL1\**l* est nécessaire et suffisante pour diminuer significativement l'expression de 3DL1 à la surface des cellules NK d'un individu et vraisemblablement faire décroître la somme des signaux transmis par ce récepteur.

Puisque le ligand pour 3DL1 est le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe IB du sérotype Bw4, l'interaction entre les produits de ces deux gènes détermine le niveau fonctionnel des cellules NK d'un individu dans le contexte d'une maladie infectieuse. Par exemple, il a récemment été démontré que les individus infectés

Groupes	Composition	Détails
KIR3DL1* <i>h</i>	3DL1*001, 3DL1*002, 3DL1*008, 3DL1*009, 3DL1*015	KIR3DL1 à expression élevée ( <i>h</i> = <i>high</i> )
KIR3DL1* <i>l</i>	3DL1*005, 3DL1*006 et 3DL1*007	KIR3DL1 à expression faible ( <i>l</i> = <i>low</i> )
nul	3DL1*004	KIR3DL1 non-exprimé à la surface
KIR3DL1* <i>h</i> /* <i>y</i>	Sujets KIR3DL1 homozygotes sans KIR3DL1* <i>l</i>	* <i>h</i> = tout KIR3DL1* <i>h</i>  * <i>y</i> = soit KIR3DL1* <i>h</i> ou KIR3DL1*004
KIR3DL1* <i>l</i> /* <i>x</i>	Sujets KIR3DL1 homozygotes avec au moins un KIR3DL1* <i>l</i>	* <i>l</i> = tout KIR3DL1* <i>l</i>  * <i>x</i> = soit KIR3DL1* <i>h</i> , KIR3DL1* <i>l</i> ou KIR3DL1*004

**Tableau I. Les groupes KIR3DL1.** Définition et groupement des sous-types de KIR3DL1 en fonction de leur niveau d'expression à la surface cellulaire : élevé, faible ou nul.



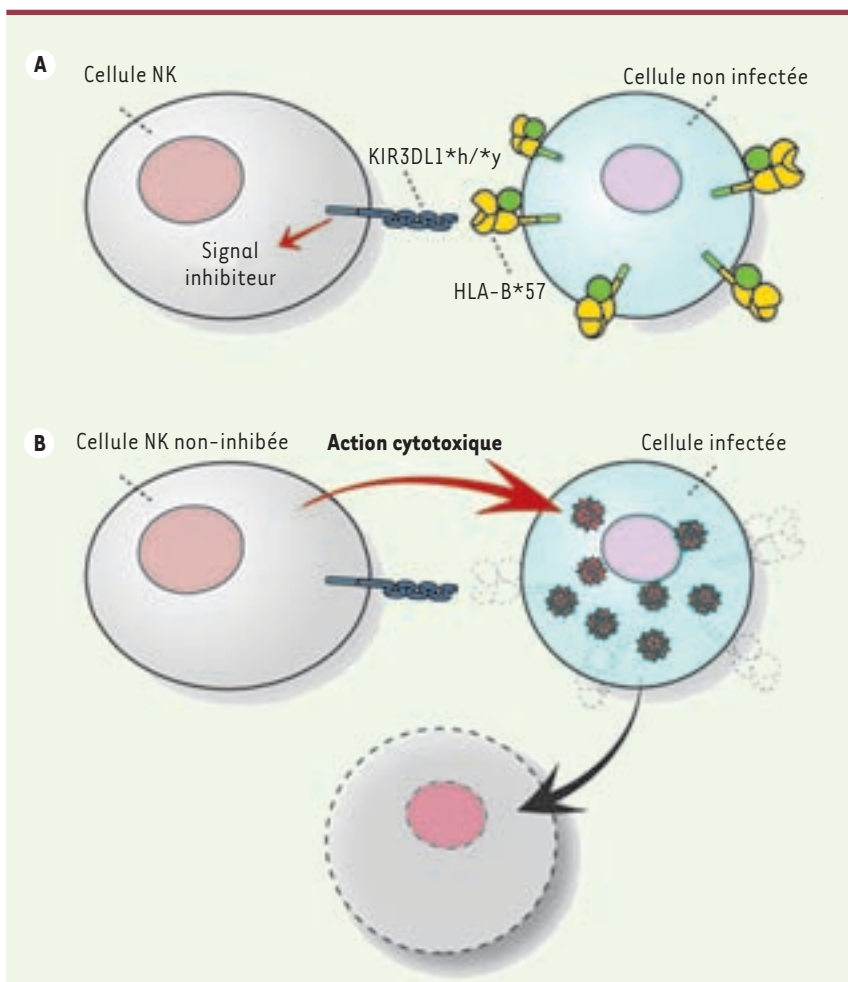
par le VIH progressaient plus ou moins rapidement vers le Sida en fonction des différentes combinaisons de 3DL1 et de CMH (ou HLA chez l'humain - *human leukocyte antigen*) [1]. L'interaction entre 3DL1\**h*/\**y* et HLA B\*57 [1] a pour effet de ralentir la progression vers la maladie. Toutefois, cette même interaction génétique confère-t-elle au sujet qui en bénéficie un certain niveau de résistance au VIH réduisant ainsi sa susceptibilité à l'infection ?

Afin de pouvoir répondre à cette question, nous avons comparé la proportion de sujets porteurs des gènes 3DL1\**h*/\**y* et HLA B\*57 dans deux groupes d'individus [9]. Le premier groupe, de 41 ESN, était composé de personnes recrutées soit à partir d'une cohorte d'utilisateurs de drogues injectables (UDI), soit à partir de couples sérodiscordants pour le VIH. Les ESN ont rapporté

un minimum de 5 expositions directes au VIH et aucun d'entre eux n'était homozygote pour une mutation dont on connaît déjà l'effet sur la diminution des risques d'infection, la mutation CCR5Δ32. Cette délétion de 32 paires de bases du gène *CCR5* produit un co-récepteur du VIH qui n'est pas exprimé à la surface des cellules, rendant ainsi les individus homozygotes pour cette mutation résistants à l'infection [10]. Le deuxième groupe était composé de 186 individus, provenant d'une cohorte de sujets en primo-infection (PI) du VIH. Ce groupe a été choisi comme contrôle en raison de deux de ses caractéristiques : (1) ces individus sont clairement susceptibles au VIH, (2) chez ces individus la distribution génétique des KIR et des HLA n'a pas encore été affectée par la progression de la maladie.

Lorsque la distribution génétique a été comparée, nous avons observé que 12,2% des ESN et seulement 2,7% des individus en primo-infection portaient à la fois 3DL1\**h*/\**y* et HLA B\*57. Notre étude tend à montrer que le risque d'infection par le VIH est près de 5 fois moins élevé chez les personnes porteuses de ces deux allèles comparativement à celles dotées d'un seul ou d'aucun de ces allèles.

Le mécanisme expliquant ce résultat n'est pas encore établi. Cependant, puisque le génotype 3DL1\**h*/\**y* est défini par l'expression élevée des récepteurs à la surface des cellules NK et que l'interaction entre B\*57 et 3DL1\**h*/\**y* est de grande affinité, le signal inhibiteur reçu par les cellules NK dans ce contexte génétique est puissant lorsqu'il n'y a pas d'infection (Figure 1A). Puisque la protéine virale Nef diminue l'expression des molécules CMH de classe IA et B à la surface des cellules infectées, lorsqu'il y a infection par le VIH (Figure 1B), où l'expression du ligand B\*57 est affaiblie, les cellules NK positives pour 3DL1\**h*/\**y* perdent leur signal inhibiteur, deviennent fortement activées et peuvent amorcer la lyse des cellules infectées [11]. Les particularités des gènes B\*57 et 3DL1\**h*/\**y*, menant à une inhibition forte des cellules NK dans un contexte de non-infection et d'une activation forte de ces mêmes cellules lors d'une infection, expliquent probablement pourquoi nous avons découvert un effet de protection



**Figure 1. Modèle d'action de KIR3DL1\**h*/\**y* et HLA-B\*57 contre le VIH.** Lorsqu'une cellule n'est pas infectée (A), le niveau de HLA-B\*57 exprimé à la surface est normal, ce qui permet une forte interaction avec KIR3DL1\**h*/\**y* à la surface des cellules NK. Un signal inhibiteur dans la cellule NK prévient ensuite l'action cytotoxique. Lorsque la cellule est infectée (B), il y a une diminution des molécules HLA de classe I (incluant B\*57) exprimées à la surface. Dans cette situation, il ne peut y avoir de signal inhibiteur, et la cellule infectée est éliminée.

contre l'infection lié à cette combinaison génétique et non pour d'autres combinaisons de récepteurs KIR et de ligands HLA. Finalement, il faut noter que cette protection n'est pas absolue puisqu'il y a des individus VIH séropositifs qui portent le même génotype. Toutefois, ceux-ci, une fois infectés, progressent plus lentement vers le Sida [1].

Ces données démontrent que l'immunité innée, particulièrement celle attribuable aux cellules NK, peut jouer un rôle dans la protection contre l'infection par le VIH. Cette percée souligne l'importance de la recherche sur la manipulation du système immunitaire inné dans la perspective de la mise au point d'un vaccin prophylactique. ♦

**Carrying certain KIR3DL1 alleles with HLA-B\*57 is associated with protection from HIV infection**

## RÉFÉRENCES

1. Martin MP, Qi Y, Gao X, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 733-40.
2. Boulet S, Sharafi S, Simic N, et al. Increased proportion of KIR3DS1 homozygotes in HIV-exposed uninfected individuals. *AIDS* 2008 ; 22 : 595-9.
3. Jennes W, Verheyden S, Demanet C, et al. Cutting edge: resistance to HIV-1 infection among African female sex workers is associated with inhibitory KIR in the absence of their HLA ligands. *J Immunol* 2006 ; 177 : 6588-92.
4. Barbour JD, Sriram U, Caillier SJ, et al. Synergy or independence? Deciphering the interaction of HLA class I and NK cell KIR alleles in early HIV-1 disease progression. *PLoS Pathog* 2007 ; 3 : e43.
5. Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat Rev Immunol* 2001 ; 1 : 41-9.
6. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 2005 ; 23 : 225-74.
7. Carrington M, Martin MP. The impact of variation at the KIR gene cluster on human disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006 ; 298 : 225-57.
8. Yawata M, Yawata N, Draghi M, et al. Roles for HLA and KIR polymorphisms in natural killer cell repertoire selection and modulation of effector function. *J Exp Med* 2006 ; 203 : 633-45.
9. Boulet S, Kleyman M, Kim JY, et al. A combined genotype of KIR3DL1 high expressing alleles and HLA-B\*57 is associated with a reduced risk of HIV infection. *AIDS* 2008 ; 22 : 1487-91.
10. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996 ; 86 : 367-77.
11. Altfeld M, Goulder P. Unleashed natural killers hinder HIV. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 708-10.
12. Kazatchkine M, Moatti JP. Accès aux traitements du VIH/Sida dans les pays du Sud : les défis de la pérennité. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1007-8.

**La Fondation Internationale Balzan**  
est heureuse de vous présenter les lauréats des



## Prix Balzan 2008

**Wallace Broecker** (États-Unis)  
pour la science du changement climatique

**Maurizio Calvesi** (Italie)  
pour les arts figuratifs depuis 1700

**Ian Frazer** (Australie)  
pour la médecine préventive, vaccination incluse

**Thomas Nagel** (USA)  
pour la philosophie morale

La cérémonie de remise des Prix Balzan, qui a lieu alternativement à Rome et à Berne pour respecter le caractère italo-suisse de la Fondation Balzan, s'est tenue cette année à Rome, le vendredi 21 novembre 2008, à l'Accademia Nazionale dei Lincei.

Le Prix Balzan : Le montant de chaque Prix annuel est d'un million de francs suisses (environ 640 000 euros), dont la moitié doit être destinée par le lauréat à des projets de recherche, publications, diffusion, instrumentation, etc., impliquant de préférence de jeunes chercheurs.

## Prix Balzan 2009

Les prochains Prix Balzan, d'un million de francs suisses chacun, seront décernés dans les disciplines suivantes:

- histoire des sciences
- littérature à partir de 1500
- neurosciences cognitives
- science des matériaux nouveaux

Les candidatures – en provenance d'universités ou d'institutions – devront parvenir au Comité Général des Prix de la Fondation Internationale Balzan le **15 mars 2009** au plus tard.

Documentation demandée :

- un exposé spécifiant l'œuvre et les publications sur lesquelles la proposition se fonde
- une bibliographie
- un *curriculum vitae* contenant date et lieu de naissance, nationalité, résidence et adresse, une photographie récente, charge actuelle, principales activités académiques

Les candidatures personnelles ne sont pas admises.

Contact :

**Comité Général des Prix de la Fondation Internationale Balzan « Prix »**  
**Piazzetta U. Giordano 4, I-20122 Milano, Italie**  
**Tél. +39 02-7600.2212, Fax +39 02-7600.9457**  
**e-mail: [balzan@balzan.it](mailto:balzan@balzan.it)**

### But et organisation de la Fondation Balzan

La Fondation Internationale Balzan possède deux sièges, l'un à Milan de droit italien, l'autre à Zurich de droit suisse.

La Fondation Internationale Prix E. Balzan « Prix », dont le siège est à Milan, a pour but d'encourager, sans distinction de nationalité, de race et de religion, la culture, les sciences et les initiatives humanitaires les plus méritoires dans le domaine de la paix et de la fraternité entre les peuples. Elle le fait en attribuant chaque année quatre prix d'une valeur totale de quatre millions de francs suisses. Tous les trois ans – délai minimum – la Fondation Balzan décerne également un prix pour l'humanité, la paix et la fraternité entre les peuples. Les candidatures pour les prix annuels sont présentées par des institutions culturelles et scientifiques du monde entier expressément interpellées à cet effet, et sont ensuite sélectionnées par le Comité Général des Prix, organe de la Fondation dont les 20 membres représentent différents pays européens.

La Fondation Internationale Prix E. Balzan « Fonds », dont le siège est à Zurich, administre le patrimoine légué par Eugenio Balzan.

**Pour plus d'informations :**

e-mail: [balzan@balzan.it](mailto:balzan@balzan.it) - <http://www.balzan.org/>