RÉFÉRENCES

11. Bouleti C, Mathivet T, Coqueran B, *et al.* Protective effects of angiopoietin-like 4 on cerebrovascular and functional damages in ischaemic stroke. *Eur Heart J* 2013 ; 34 : 3657-68.
12. Le Jan S, Amy C, Cazes A, *et al.* Angiopoietin-like 4 is a proangiogenic factor produced during ischemia and in conventional renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2003 ; 162 : 1521-8.
13. Galaup A, Cazes A, Le Jan S, *et al.* Angiopoietin-like 4 prevents metastasis through inhibition of vascular permeability and tumor cell motility and invasiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 18721-6.
14. Padua D, Zhang XH, Wang Q, *et al.* TGFbeta primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4. *Cell* 2008 ; 133 : 66-77.
15. Cazes A, Galaup A, Chomel C, *et al.* Extracellular matrix-bound angiopoietin-like 4 inhibits endothelial cell adhesion, migration, and sprouting and alters actin cytoskeleton. *Circ Res* 2006 ; 99 : 1207-15.
16. Chomel C, Cazes A, Faye C, *et al.* Interaction of the coiled-coil domain with glycosaminoglycans protects angiopoietin-like 4 from proteolysis and regulates its antiangiogenic activity. *Faseb J* 2009 ; 23 : 940-9.
17. Zhu P, Goh YY, Chin HF, *et al.* Angiopoietin-like 4: a decade of research. *Bioscience reports* 2012 ; 32 : 211-9.
18. Galaup A, Germain S. Protéger l'intégrité du réseau vasculaire coronaire. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 133-5.
19. Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, Olivecrona G. Angiopoietin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 17450-5.
20. Lafferty MJ, Bradford KC, Erie DA, Neher SB. Angiopoietin-like protein 4 inhibition of lipoprotein lipase: evidence for reversible complex formation. *J Biol Chem* 2013 ; 288 : 28524-34.
21. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion: from mechanism to translation. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1391-401.
22. Leys D, Cordonnier C. Traitements des accidents vasculaires cérébraux en phase aiguë et prévention secondaire. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 733-8.
23. Bordet R, Ouk T, Onténiente B, *et al.* Ischémie cérébrale. Les pistes thérapeutiques de demain. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 847-54.
24. Macé C, Clément LC. Implication d'Angptl4 dans le syndrome néphrotique : une protéine à deux visages. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 605-7.

NOUVELLE

Le VIH-2 révèle un mécanisme antiviral de détection par l'immunité innée

Xavier Lahaye, Nicolas Manel

Institut Curie, Inserm U932, 12, rue Lhomond, 75005 Paris, France.

nicolas.manel@curie.fr

Le VIH-2, un virus naturellement contrôlé

Lors d'une infection par le lentivirus VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine 1), une réponse immunitaire est induite, mais celle-ci n'est pas suffisamment protectrice chez la plupart des individus infectés [11, 12]. La progression vers le stade Sida (syndrome d'immunodéficience acquise) est généralement inévitable en l'absence d'un traitement antirétroviral. En revanche, le lentivirus apparenté VIH-2 est moins pathogène que le VIH-1. Il est admis que les trois quarts des patients infectés par le VIH-2 ne progresseront pas vers le stade Sida au cours de leur vie. De plus, le foyer principal d'infection VIH-2 est restreint à l'Afrique de l'Ouest, alors que le VIH-1 est pandémique. La transmission du VIH-2 entre individus semble donc moins efficace que celle du VIH-1. Comment expliquer ces différences ? *In vitro*, le VIH-1 ne se multiplie pas plus efficacement que le VIH-2. Le VIH-2 est même capable d'utiliser davantage de récepteurs

d'entrée cellulaire que le VIH-1. *In vivo*, le contrôle de la réplication du VIH-2 est associé à une réponse immunitaire adaptative accrue comparée à celle qu'induit le VIH-1 [1]. De plus, chez les individus co-infectés par le VIH-1 et le VIH-2, la présence du VIH-2 procure un bénéfice qui retarde la progression vers le stade Sida en comparaison des patients infectés par le VIH-1 seul. Ceci suggère qu'il existerait une meilleure réponse immunitaire dirigée contre le VIH-2. Un objectif majeur du combat contre le VIH est donc de comprendre comment le VIH-1 et le VIH-2 diffèrent dans leur capacité à induire des réponses immunitaires.

Au sein du système immunitaire, les cellules dendritiques (DC) jouent un rôle essentiel d'orchestrateur. En effet, elles associent la détection des pathogènes par les mécanismes de l'immunité innée à l'amorçage du système immunitaire adaptatif. Cette détection requiert la reconnaissance d'entités moléculaires associées aux pathogènes et conduit à l'activation

des cellules dendritiques. Dans le cas du VIH-1 et du VIH-2, il était connu que les cellules dendritiques sont des cibles de l'infection par le virus, au même titre que les lymphocytes T CD4⁺ et les macrophages. Nous avons donc cherché à comprendre si les cellules dendritiques pouvaient détecter le VIH-1 et le VIH-2.

Détection du VIH-1 et du VIH-2 par les cellules dendritiques

Nous savions que le VIH-1 et le VIH-2 diffèrent dans leur capacité à infecter les cellules dendritiques efficacement. En effet, l'infection VIH-1 des cellules dendritiques est peu efficace du fait de l'activité d'une protéine cellulaire, SAMHD1 (SAM [sterile alpha motif] domain and HD domain-containing protein 1), qui inhibe l'étape de transcription inverse du génome du VIH-1 [2, 3, 13, 14] (Figure 1A). Le VIH-2 code pour la protéine accessoire Vpx, absente du VIH-1, qui possède la faculté d'induire la dégradation de SAMHD1. Ceci permet une transcription inverse efficace

Figure 1. Le VIH-1 échappe à la détection par les cellules dendritiques alors que le VIH-2 est reconnu. **A.** Lorsque le VIH-1 infecte les cellules dendritiques, en l'absence de Vpx, la transcription inverse est limitée par SAMHD1, et le virus échappe à la détection innée. **B.** Le VIH-2 contient Vpx qui induit la dégradation de SAMHD1 et permet une transcription inverse efficace de l'ADN viral dans les cellules dendritiques. La capside virale et son interaction avec la CypA déterminent si cet ADN va être reconnu ou s'il va échapper à la détection. Si l'ADN est reconnu, l'immunité innée est activée et une réponse antivirale est induite.

du VIH-2 dans les cellules dendritiques (Figure 1B). Comment l'infection efficace des cellules dendritiques par le VIH-2 peut-elle influencer la réponse immunitaire ? Nous avons montré que lors de l'infection des cellules dendritiques par le VIH-2, le virus est reconnu et une réponse immunitaire innée est induite, alors que l'infection par le VIH-1 n'est pas assez efficace pour induire cette réponse [4, 5]. En complémentant le VIH-1 avec la protéine Vpx, la résistance à l'infection des cellules dendritiques est contournée. Dans ce contexte, le VIH-1 induit alors une réponse immunitaire innée. Ces résultats démontrent qu'il existe un mécanisme de reconnaissance cryptique du VIH-1 dans les cellules dendritiques, auquel le virus échappe parce qu'il infecte faiblement ces cellules. Bien que les cellules dendritiques soient infectées par le VIH-1 en présence de Vpx, ce mécanisme semble globalement

bénéfique : nos résultats ont en effet montré qu'il permet d'activer les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ plus fortement. De plus, ce mécanisme de détection induit un effet antiviral dans des lymphocytes T CD4⁺ non infectés adjacents, via la production d'interféron (IFN) de type I qui protège ces cellules de l'infection par le virus.

La capside régule la reconnaissance de l'ADN viral

Par quels mécanismes les cellules dendritiques peuvent-elles reconnaître le VIH-1 et le VIH-2 lorsque la restriction par SAMHD1 est levée ? Nos résultats sur le VIH-1 ont établi que, en présence de Vpx, l'infection productive par le virus, et notamment l'expression de la protéine de capsid virale dans les cellules dendritiques, est nécessaire. De plus, nous avons démontré que l'interaction de la capsid avec la protéine cellulaire prolyl-isomérase cyclophiline A (CypA)

joue un rôle essentiel [4, 15]. Toutefois, l'expression de la capsid virale est nécessaire, mais non suffisante, pour induire une réponse des cellules dendritiques. Le mécanisme de détection et d'activation restait à déterminer. Nous nous sommes focalisés sur le mécanisme de reconnaissance du VIH-2 [6]. Nous avons analysé le rôle de la capsid du VIH-2 en modifiant son affinité pour la CypA. Nous avons identifié un mutant du VIH-2 présentant un phénotype inattendu : le mutant VIHac-2 (dont l'affinité entre la capsid et la CypA est augmentée) est capable d'induire une réponse immunitaire innée dans les cellules dendritiques, sans que celles-ci ne soient infectées de façon productive. Ce virus nous a permis de démontrer que c'est l'ADN viral du VIH-2, après transcription inverse, alors qu'il est présent dans le cytosol avant son import nucléaire et son intégration dans le génome cellulaire, qui est

Figure 2. Modèle de détection de l'ADN viral du VIH par les cellules dendritiques. La protéine cGAS détecte l'ADN viral et synthétise le second messager cGAMP. cGAMP se lie à STING et active les facteurs de transcription IRF3 et NF-κB, conduisant à l'activation d'une réponse innée antivirale caractérisée par la production d'interféron de type I et à l'expression de molécule de costimulation.

reconnu par les cellules dendritiques (Figure 1B) [15]. Nous avons ensuite modifié la capside du VIH-1 de manière analogue (virus VIHac-1) de telle sorte que le virus active les cellules dendritiques, mais sans infection productive. Ainsi, l'expression de la capside virale du VIH-1 dans les cellules dendritiques n'est plus nécessaire pour la reconnaissance innée. Dans l'ensemble, nos résultats montrent que la capside virale joue un rôle régulateur, puisque c'est elle qui détermine si l'ADN viral va être reconnu par les cellules dendritiques, ou s'il va échapper à cette reconnaissance [15]. Des observations analogues ont été rapportées par une autre équipe dans le cas de l'infection de macrophages [7]. Cependant, le mécanisme moléculaire mis en jeu par la capside est encore mal compris.

L'ADN viral est reconnu par cGAS

Comment l'ADN viral est-il reconnu par les cellules dendritiques ? La capacité de l'ADN cytosolique à stimuler l'immunité innée a été décrite en 1993 par Stacey, Ross et Hume [8], mais ce n'est que récemment que les mécanismes de reconnaissance de cet ADN ont été décryptés. De nombreux récepteurs cytosoliques de l'ADN ont été identifiés [9]. Dans le cas de la reconnaissance du VIH dans les cellules dendritiques, nous avons montré que l'AMP-GMP cyclique synthase (cGAS, ou *cyclic GMP-AMP synthase*) est essentielle (Figure 2). Ces résultats

sont conformes à ceux récemment obtenus dans une lignée monocyttaire humaine transformée (THP-1) [10]. La reconnaissance de l'ADN cytosolique par cGAS déclenche la production de cGAMP (2'-3'-GMP-AMP cyclique). Le cGAMP joue le rôle de second messager et lie son récepteur STING (*stimulator of interferon genes*), résidant dans le réticulum endoplasmique. En présence de cGAMP, STING se dimérise, ce qui conduit à l'activation des facteurs de transcription IRF3 (*interferon regulatory factor 3*) et NF-κB, à la production d'IFN de type I et, dans les cellules dendritiques, à l'expression de molécule de costimulation (Figure 2).

Perspectives

Il pourrait être bénéfique de manipuler cette réponse immunitaire innée chez les patients infectés afin d'améliorer l'immunité anti-VIH-1. Nous avons montré, à partir d'échantillons sanguins de patients infectés par le VIH-1, que le traitement de cellules dendritiques avec le VIHac-1 non répliquatif induit, par comparaison avec le VIH-1, une meilleure activation des lymphocytes T CD8⁺. Il serait intéressant de déterminer le comportement de tels virus non répliquatifs activateurs dans des modèles *in vivo*. Enfin, en raison de la découverte du rôle de cGAS, il est envisageable de manipuler directement cette protéine et son produit, le cGAMP, afin d'induire une réponse immunitaire antivirale.

En conclusion, nos travaux ont permis d'identifier un nouveau mécanisme de reconnaissance innée du VIH-1 et du VIH-2 par les cellules dendritiques. Le VIH-1 échappe normalement à cette réponse, alors que le VIH-2 l'active. Ceci offre un parallèle captivant avec la différence de pathogénicité de ces deux virus chez les patients infectés. L'étude des interactions entre le VIH-2 et le système immunitaire offre donc un modèle unique pour comprendre la plus faible pathogénicité de ce virus. ♦

HIV 2 reveals an antiviral mechanism of detection by innate immunity

REMERCIEMENTS

Nous remercions Philippe Benaroch pour la relecture de cette Nouvelle.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Rowland-Jones SL, Whittle HC. Out of Africa: what can we learn from HIV-2 about protective immunity to HIV-1? *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 329-31.
2. Hrecka K, Hao C, Gierszewska M, et al. Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. *Nature* 2011 ; 474 : 658-61.
3. 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.
4. Manel N, Hogstad B, Wang Y, et al. A cryptic sensor for HIV-1 activates antiviral innate immunity in dendritic cells. *Nature* 2010 ; 467 : 214-7.
5. Manel N, Littman DR. Hiding in plain sight: how HIV evades innate immune responses. *Cell* 2011 ; 147 : 271-4.

RÉFÉRENCES

6. Lahaye X, Satoh T, Gentili M, et al. The capsids of HIV-1 and HIV-2 determine immune detection of the viral cDNA by the innate sensor cGAS in dendritic cells. *Immunity* 2013 ; 39 : 1-11.
7. Rasaiyaah J, Tan CP, Fletcher AJ, et al. HIV-1 evades innate immune recognition through specific cofactor recruitment. *Nature* 2013 ; 503 : 402-5.
8. Stacey KJ, Ross IL, Hume DA. Electroporation and DNA-dependent cell death in murine macrophages. *Immunol Cell Biol* 1993 ; 71 : 75-85.
9. Cerboni S, Gentili M, Manel N. Diversity of pathogen sensors in dendritic cells. *Adv Immunol* 2013 ; 120 : 211-37.
10. Gao D, Wu J, Wu YT, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses. *Science* 2011 ; 341 : 903-6.
11. Malbec M, Mouquet H, Schwartz O. Les anticorps anti-VIH-1 et la transmission virale de cellule à cellule. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 508-10.
12. Peressin M, Holl V, Moog C. Les anticorps anti-VIH. De multiples activités antivirales. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 69-75.
13. Lahouassa H, Dragin L, Transy C, Margottin-Goguet F. SAMHD1 prive le VIH des nucléotides essentiels à la synthèse d'ADN viral. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 909-10.
14. Marquet R, Guerrero S, Bernacchi S, et al. Un facteur de transcription se fait complice du VIH-1 pour détruire les défenses cellulaires. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 356-8.
15. Lahaye X, Manel N. La capside du VIH détermine la détection immunitaire innée de l'ADN viral dans les cellules dendritiques. *Virologie* 2014 ; 18 : 50-1.

NOUVELLE

La maladie d'Alzheimer, un problème de trafic endosomal dans les neurones ?

Virginie Buggia-Prévot

The University of Chicago, Department of Neurobiology, Chicago, IL, 60637, États-Unis.
vbprevot@bsd.uchicago.edu

➤ La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence et touche une proportion – qui croît de façon alarmante – de la population âgée de plus de 65 ans. Cependant, il n'existe aucun traitement efficace pour guérir cette maladie neurodégénérative affectant la mémoire, qui devient un problème socio-économique majeur dans les pays développés. La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques est donc cruciale pour une meilleure compréhension de la maladie d'Alzheimer, première étape pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Deux types majeurs de lésions sont observés dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer : les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles constituées d'agrégats extracellulaires du peptide amyloïde Aβ. Il a été amplement démontré que la surproduction du peptide amyloïde est toxique pour les neurones et contribue largement aux troubles cognitifs associés à la maladie. Une des raisons de cette surproduction est une augmentation de l'interaction physique entre le précurseur du peptide amyloïde, APP (*amyloid precursor protein*), et l'enzyme limitante de sa production, la bêta secrétase

BACE1, dont l'expression est augmentée dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Depuis sa découverte en 1999, BACE1 a fait l'objet d'innombrables travaux, et l'industrie pharmaceutique a été à l'origine de nombreux essais cliniques utilisant des molécules bloquant l'activité enzymatique de BACE1 dans l'espoir de corriger la surproduction anormale de peptide amyloïde. Mais l'inhibition de l'activité enzymatique de BACE1 est problématique car l'enzyme n'a pas comme seul substrat le peptide amyloïde : elle clive aussi d'autres protéines nécessaires au bon fonctionnement du cerveau, et son inhibition pourrait induire des effets secondaires nuisibles.

Les endosomes, lieu de production du peptide amyloïde

Plusieurs études de systèmes cellulaires non neuronaux ont démontré que le peptide amyloïde est produit dans les endosomes, organites intracellulaires au pH acide dans lesquels l'activité de BACE1 est optimale. BACE1 et APP sont des protéines transmembranaires, qui, une fois synthétisées, sont transportées à la surface cellulaire (voie de sécrétion) puis réinternalisées dans

les endosomes, véritable plate-forme de tri des protéines et déterminante pour leur devenir au sein de la cellule. À partir des endosomes, APP et BACE1 peuvent retourner à la surface de la cellule (recyclage), être dégradées (dans les lysosomes), ou être redirigées dans d'autres compartiments cellulaires. Les endosomes sont constitués de nombreuses vésicules très mobiles dans la cellule. Il semblerait que ce transport extrêmement dynamique permette à BACE1 d'être séparée physiquement d'APP en conditions physiologiques, et ce même si ces protéines empruntent les mêmes voies de transport. Il a été démontré, mais surtout dans des systèmes non neuronaux, que plusieurs protéines impliquées dans la modulation du transport de BACE1 ou d'APP influençaient la production de peptide amyloïde. Dans les neurones, APP est transportée le long de l'axone, et sa conversion en peptide amyloïde semble se produire pendant son transport dans l'axone et/ou au niveau des terminaisons axonales (terminaisons présynaptiques). En revanche, la localisation précise du clivage d'APP par BACE1 dans les neurones n'est pas encore élucidée. Dans le cerveau de patients atteints de