généralement moins bien reconnues par les bNAb que les isolats de laboratoire et nous n'avons pas pu identifier un unique bNAb qui serait efficace contre tous les virus primaires. La combinaison de plusieurs bNAb permet cependant une bonne reconnaissance des cellules infectées et l'induction d'une ADCC. Nous avons également isolé des virus à partir du réservoir viral chez des patients recevant un traitement antirétroviral classique. Là encore, la combinaison de plusieurs bNAb permet souvent la reconnaissance des cellules infectées. Ces mêmes combinaisons permettent de détruire une partie de ces cellules infectées par ADCC. Nous avons également observé que le panel des bNAb efficaces chez un patient est très variable, avec une reconnaissance des cellules infectées généralement restreinte à seulement quelques anticorps (voir des exemples de fixation d'un panel de 9 anticorps sur les cellules de trois patients *Figure 2B*).

Vers un traitement utilisant les bNAb ?

Certains bNAb sont donc également capables d'entraîner l'élimination des cellules infectées. Cette élimination dépend de leur capacité à identifier et à se lier stablement aux cellules infectées (*Figure 2*). On comprend donc mieux pourquoi les bNAb diminuent la taille du réservoir viral chez la souris humanisée [10]. Cependant, les récentes publications rapportant les

essais cliniques des bNAb (3BNC117 et VRC01) ne montrent pas de diminution spectaculaire de la charge en ADN viral, un marqueur de la taille du réservoir, lorsque ces anticorps sont utilisés en monothérapie [7, 8]. Il faudra probablement concevoir des immunothérapies personnalisées, fondées sur des combinaisons d'anticorps adaptées aux populations virales portées par chaque patient. Cela nécessitera la mise au point de tests simples et fiables permettant de mesurer l'action des anticorps face au réservoir.

Il est également important de poursuivre les études *in vivo* concernant l'effet de ces anticorps sur le réservoir viral, ou sur les cellules infectées. Est-ce que ces anticorps peuvent éliminer les cellules infectées dans les tissus lymphoïdes ? À quelle vitesse ? Quels sont les niveaux d'exposition de l'enveloppe virale à la surface de la cellule infectée ? Quelles sont les cellules effectrices impliquées : NK, macrophages, autres cellules ? Ces questions, et d'autres encore, pourront trouver des réponses grâce, par exemple, à des modèles de souris humanisées. Les bNAb constituent un outil antiviral puissant et prometteur. Cependant, c'est par une compréhension précise de leur mode d'action que l'on pourra optimiser leur utilisation en clinique pour des stratégies prophylactiques ou thérapeutiques. ♦

Antibodies that kill HIV-1-infected cells

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Lambert PH, Liu M, Siegrist C-A. Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? *Nat Med* 2005 ; 11 : S54-62.
2. Bournazos S, DiLillo DJ, Ravetch JV. The role of Fc-FcγR interactions in IgG-mediated microbial neutralization. *J Exp Med* 2015 ; 212 : 1361-9.
3. Lewis GK, Finzi A, DeVico AL, Pazgier M. Conformational masking and receptor-dependent unmasking of highly conserved env epitopes recognized by non-neutralizing antibodies that mediate potent ADCC against HIV-1. *Viruses* 2015 ; 7 : 5115-32.
4. Lambotte O, Ferrari G, Moog C, et al. Heterogeneous neutralizing antibody and antibody-dependent cell cytotoxicity responses in HIV-1 elite controllers. *AIDS* 2009 ; 23 : 897-906.
5. Corey L, Gilbert PB, Tomaras GD, et al. Immune correlates of vaccine protection against HIV-1 acquisition. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 310v7.
6. Mouquet H. Antibody B cell responses in HIV-1 infection. *Trends Immunol* 2014 ; 35 : 549-61.
7. Caskey M, Klein F, Lorenzi JCC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature* 2015 ; 522 : 487-91.
8. Lynch RM, Boritz E, Coates EE, et al. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 319ra206.
9. Bournazos S, Klein F, Pietzsch J, et al. Broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies require Fc effector functions for *in vivo* activity. *Cell* 2014 ; 158 : 1243-53.
10. Halper-Stromberg A, Lu CL, Klein F, et al. Broadly neutralizing antibodies and viral inducers decrease rebound from HIV-1 latent reservoirs in humanized mice. *Cell* 2014 ; 158 : 989-99.
11. Bruel T, Guivel-Benhassine F, Amraoui S, et al. Elimination of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies. *Nat Commun* 2015 ; 7 : 10844.
12. Malbec M, Porrot F, Rua R, et al. Broadly neutralizing antibodies that inhibit HIV-1 cell to cell transmission. *J Exp Med* 2013 ; 210 : 2813-21.

NOUVELLE

Au-delà du cerveau

La huntingtine dans les cancers du sein

Morgane S. Thion¹, Sandrine Humbert^{2,3}

► La huntingtine (HTT) est une protéine d'échafaudage ubiquitaire au centre de multiples voies de signalisation [1]. Elle participe à des fonctions indispensables au bon fonctionnement cellulaire telles que la division cellulaire,

la transcription et le transport intracellulaire. Cette protéine est surtout connue, sous sa forme mutée, pour être responsable de la maladie de Huntington (MH), une maladie neurodégénérative héréditaire sans traitement

¹ École Normale Supérieure, Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure (IBENS), Inserm U1024, CNRS UMR 8797, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France.

² Université Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences GIN, chemin Fortuné Ferrini, 38000 Grenoble, France.

³ Inserm U1216, chemin Fortuné Ferrini, 38000 Grenoble, France.

sandrine.humbert@univ-grenoble-alpes.fr

curatif [1]. À l'origine de cette maladie, on trouve en effet une expansion anormale de poly-glutamines (polyQ) dans la protéine HTT. Ceci explique que, bien que d'expression ubiquitaire, la HTT est principalement étudiée dans

Figure 1. La huntingtine et sa phosphorylation à la sérine 421 au cours de la progression tumorale. Représentation schématique de l'expression et de la localisation cellulaire de la HTT (en bleu) et de la S421-P-HTT (en rouge) au cours de la progression tumorale mammaire. HTT : huntingtine ; S421-P-HTT : huntingtine phosphorylée à la sérine 421.

le système nerveux. Cependant, les individus atteints de la MH présentent des symptômes périphériques qui ne seraient pas uniquement des conséquences secondaires du dysfonctionnement cérébral mais seraient liés à l'expression de la HTT mutante dans les organes périphériques atteints. Nous avons montré que la HTT est exprimée dans le tissu mammaire sain dont elle régule le développement [2, 3]. Nos travaux ont également décrit que la HTT, qu'elle soit sauvage ou mutante, participe à la progression tumorale dans les cancers du sein [4, 5].

Maladie de Huntington et cancers du sein

La relation entre MH et cancer est paradoxale. Deux études soulignent que la prévalence des cancers est significativement moindre chez les individus atteints de la MH par rapport à la population générale ou à leurs proches non atteints de la maladie, et ce, pour tous les cancers sauf ceux de la cavité buccale et du pharynx [6, 7]. Les auteurs n'ont cependant pas eu accès à la longueur de la répétition de glutamines, ni aux caractéristiques clinico-pathologiques (grade, métastase, survie) des cancers développés par les individus participant à ces études. La répétition de glutamines pourrait être à l'origine de la faible prévalence des

cancers. Cette faible prévalence est en effet commune à plusieurs maladies causées par des expansions anormales de glutamines dans certaines protéines, suggérant l'existence de mécanismes communs [7]. La HTT mutante conduisant à la mort dans un contexte neuronal, il est envisageable qu'en modulant des voies de signalisations équivalentes, elle puisse protéger de l'apparition des cancers en favorisant la mort des cellules pré-néoplasiques. Cependant, bien que l'incidence du cancer du sein soit plus faible chez les patientes atteintes de la MH, lorsqu'un cancer du sein se déclare, il pourrait être, dans certains cas, plus agressif. Nous avons en effet montré que les carcinomes mammaires murins sont plus agressifs dans un contexte de MH que dans une situation contrôle [4]. La HTT polyQ accélère l'apparition et la progression tumorale des carcinomes mammaires *in vivo* et augmente leur potentiel métastatique. Quels sont les mécanismes impliqués ? L'expression de HTT mutante entraîne des dérégulations transcriptionnelles caractéristiques d'une activation et d'une surexpression des gènes impliqués dans l'invasion et le processus métastatique [4]. Au niveau cellulaire, la HTT polyQ interagit de façon anormale avec la dynamine, une protéine essentielle au recyclage du récepteur HER2 (*human epidermal*

growth factor receptor 2)¹, favorisant ainsi l'accumulation de ce dernier à la membrane plasmique des cellules, ce qui active les voies de signalisation pro-métastatiques.

La HTT sauvage : un marqueur pronostic de différenciation tumorale ?

Les cancers du sein sont très hétérogènes, tant d'un point de vue biologique que clinique. En utilisant un grand nombre d'échantillons de tumeurs humaines, nous avons montré que l'expression de la HTT corrèle avec le stade de différenciation tumorale mammaire [5]. Une forte expression transcriptionnelle et protéique de HTT est associée aux cancers de bas grade (de bon pronostic) et aux sous-types moléculaires humains les plus différenciés. À l'opposé, une faible expression est prépondérante dans les cancers de haut grade peu différenciés. Les carcinomes mammaires de type luminal² expriment ainsi fortement la HTT en comparaison au type HER2² qui, lui-même, exprime des niveaux plus importants de HTT que le type basal² (pour une revue sur les différents types de cancer du sein voir [8]) (→).

Enfin, l'expression transcriptionnelle de la HTT est diminuée dans les can-

(→) Voir la Synthèse de E. Charafe-Jauffret et al., *m/s* n° 6-7 juin-juillet 2007, page 626

cancers métastatiques humains.

Au niveau histologique, l'expression de la HTT est accrue dans les carcinomes *in situ* en comparaison du tissu sain et des carcinomes infiltrants (Figure 1)

¹ Le gène *HER2*, aussi appelé *c-erbB-2*, a été découvert grâce à son homologie avec le gène codant le récepteur du facteur de croissance épithéliale (EGF). C'est un proto-oncogène codant un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase.

² La classification moléculaire des cancers du sein, basée sur une analyse génomique, permet de distinguer plusieurs sous-types qui ont une valeur pronostique : (1) les luminaux expriment les récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone, ne surexpriment pas *HER2*. Ce sont les formes les plus fréquentes de cancers du sein ; (2) le sous-type *HER2* contient les tumeurs qui surexpriment le récepteur *HER2* à leur surface mais n'expriment pas les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ; (3) enfin, le sous-type basal est caractérisé par une absence de l'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, une absence de la surexpression de *HER2* ainsi que par l'expression de certaines cytokératines basales (CK5/6, 14, 17) et/ou le récepteur à l'EGF (*epidermal growth factor*).

Figure 2. La huntingtine régule la localisation de la protéine Z01. Lorsque la huntingtine (HTT) est diminuée par des approches d'interférence ARN (sh-HTT), les jonctions cellulaires sont altérées dans des cellules cancéreuses mammaires en culture. Le noyau est marqué en bleu (ADN) et la protéine de jonction Z01 (*zonula occludens 1*) en rouge. Barre d'échelle : 20 μ M. sh-contrôle : situation contrôle.

[5]. La HTT est principalement présente au niveau cytoplasmique, cependant, dans certains carcinomes *in situ* fortement différenciés, elle présente une localisation membranaire marquée. Nous avons également étudié l'effet d'une phosphorylation sur les propriétés de la HTT, et en particulier au niveau de la sérine en position 421 (S421-P-HTT). La phosphorylation de la S421 est connue pour moduler les fonctions de la HTT sauvage et la toxicité neuronale induite par la HTT mutante dans un contexte neuronal. La S421-P-HTT se localise spécifiquement au niveau apical des cellules épithéliales ; elle s'accumule aux jonctions intercellulaires au niveau des lumières dans les tissus tumoraux (Figure 1). L'expression de la S421-P-HTT est moindre dans les carcinomes alors que la protéine est phosphorylée dans quasiment l'intégralité des tissus sains. Cette diminution est d'autant plus importante dans les carcinomes infiltrants par comparaison avec des carcinomes *in situ*.

En bon accord avec ces profils d'expression, la diminution des niveaux de HTT ou la perte de la phosphorylation de la S421 accélère la progression tumorale dans des modèles murins de cancer du sein.

La HTT régule l'adhésion cellulaire

Quels sont les mécanismes sous-jacents aux phénotypes associés à la perte de la HTT ou de sa phosphorylation ? La HTT agit sur l'expression et la localisation de la protéine Z01 (*zonula occludens 1*), une composante des jonctions serrées qui sont nécessaires à la cohésion cellulaire (Figure 2). Dans des lignées mammaires et des biopsies de carcinomes murins et humains *in situ*, la forme phosphorylée de la HTT colocalise avec Z01 au niveau des jonctions serrées. À l'instar de la S421-P-HTT, l'expression de Z01 est diminuée dans les tissus tumoraux en comparaison des tissus mammaires sains [5, 9]. La perte d'expression de Z01, comme celle de la HTT, est corrélée à une faible différenciation tumorale et est observée dans les tumeurs primaires métastatiques [5, 10, 11].

La HTT et Z01 pourraient faire partie d'un même complexe moléculaire impliqué dans l'adhésion intercellulaire. Un faible taux de HTT, en diminuant non seulement l'expression de Z01 mais aussi sa présence au niveau des jonctions, faciliterait la dispersion des cellules tumorales et leur migration métastatique. Dans un contexte neuronal, l'inactivation de la HTT dans des cellules souches embryonnaires et chez le poisson-zèbre entraîne une désorganisation de l'adhésion

cellulaire médiée par la N-cadhérine, indispensable à la formation des complexes de jonction, accompagnée d'une distribution aberrante de Z01 [12].

Conclusion

Ces études apportent un nouvel éclairage sur les mécanismes impliqués dans la progression tumorale et métastatique des cancers du sein. On retiendra notamment que, bien que d'incidence plus faible chez les patients atteints de la MH, certains cancers pourraient être plus sévères. D'autre part, une faible expression de HTT sauvage apparaît comme un marqueur de mauvais pronostic pour les cancers du sein. Étant donné que la HTT est exprimée dans de nombreux tissus, ceci pourrait potentiellement s'appliquer à d'autres cancers. Enfin, un rôle de la HTT dans l'adhésion cellulaire pourrait avoir des conséquences pour la mise en place et le maintien de différentes structures cérébrales. ♦

Beyond the brain: huntingtin in breast cancers

REMERCIEMENTS

Ce travail a été cofinancé par l'Agence Nationale pour la Recherche – Maladies Rares (ANR-12-SVSE4, S.H.), la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM DEQ20120323715, équipe labellisée, S.H.), le Cancéropôle Île-de-France (INCA-6517-2013, S.H.), le CNRS, l'INSERM, l'Institut Curie, une allocation doctorale du ministère responsable de la recherche (MENRT, M.S.T.) et une bourse de la Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer (M.S.T.). Ce travail est dédié aux patients ainsi qu'à leurs familles.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Marques Sousa C, Humbert S. Huntingtin: here, there, everywhere! *J Huntingtons Dis* 2013 ; 2 : 395-403.
2. Elias S, McGuire JR, Yu H, et al. Huntingtin is required for epithelial polarity through RAB11A-mediated apical trafficking of PAR3-aPKC. *PLoS Biol* 2015 ; 13 : e1002142.
3. Elias S, Thion MS, Yu H, et al. Huntingtin regulates mammary stem cell division and differentiation. *Stem Cell Rep* 2014 ; 2 : 491-506.
4. Moreira Sousa C, McGuire JR, Thion MS, et al. The Huntington disease protein accelerates breast tumour development and metastasis through ErbB2/HER2 signalling. *EMBO Mol Med* 2013 ; 5 : 309-25.

RÉFÉRENCES

5. Thion MS, McGuire JR, Sousa CM, et al. Unraveling the role of huntingtin in breast cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2015 ; 107 : djv208.
6. Sorensen SA, Fenger K, Olsen JH. Significantly lower incidence of cancer among patients with Huntington disease: An apoptotic effect of an expanded polyglutamine tract? *Cancer* 1999 ; 86 : 1342-6.
7. Ji J, Sundquist K, Sundquist J. Cancer incidence in patients with polyglutamine diseases: a population-based study in Sweden. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 642-8.
8. Charafe-Jauffret E, Chaffanet M, Bertucci F, et al. Les cancers du sein : vers un modèle cellulaire et moléculaire intégré. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 626-32.
9. Tokes AM, Szasz AM, Juhasz E, et al. Expression of tight junction molecules in breast carcinomas analysed by array PCR and immunohistochemistry. *Pathol Oncol Res* 2012 ; 18 : 593-606.
10. Hoover KB, Liao SY, Bryant PJ. Loss of the tight junction MAGUK ZO-1 in breast cancer: relationship to glandular differentiation and loss of heterozygosity. *Am J Pathol* 1998 ; 153 : 1767-73.
11. Martin TA, Watkins G, Mansel RE, et al. Loss of tight junction plaque molecules in breast cancer tissues is associated with a poor prognosis in patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 2717-25.
12. Lo Sardo V, Zuccato C, Gaudenzi G, et al. An evolutionary recent neuroepithelial cell adhesion function of huntingtin implicates ADAM10-Ncadherin. *Nat Neurosci* 2012 ; 15 : 713-21.

NOUVELLE

Quand les gènes codant les anticorps s'adjoignent des fragments venus d'autres chromosomes

Brice Laffleur¹, Zeinab Dalloul², Iman Dalloul², Sandrine Le Noir², Michel Cogné^{2,3}

¹Department of immunology, Columbia university, New York, États-Unis ;

²Université de Limoges, CNRS UMR 7276, Contrôle de la réponse immune et lymphoprolifération, faculté de médecine, 2, rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges, France ;

³Institut universitaire de France, Paris, France.

cogne@unilim.fr

Diversité du système immunitaire et recombinaisons chromosomiques

L'immunité met en œuvre une multiplicité de cellules et molécules aptes à reconnaître un immense répertoire de structures moléculaires portées par les antigènes. Ceci permet à la fois la « tolérance du soi » en condition basale et une réponse à diverses agressions grâce à une immunité contre le « non-soi » (comme des microorganismes) ou le « soi modifié » (induit par des mutations, un cancer, etc.). Chez les invertébrés, l'immunité innée repose sur un répertoire limité de récepteurs invariants reconnaissant un spectre restreint d'antigènes. Elle a l'avantage de préexister à l'arrivée de tout antigène étranger mais elle présente peu de spécificité et d'affinité, et aucune adaptabilité. Chez les mammifères, s'ajoute une immunité adaptative qui est, elle, capable de lier une immense diversité d'antigènes avec spécificité et affinité via deux grands répertoires très diversifiés de cellules (les lymphocytes T et B) et de récepteurs ou molécules solubles : les récepteurs TCR (*T cell receptor*) et BCR (*B cell receptor*) ou les immunoglobulines (Ig) solubles. L'économie des gènes

codant ces récepteurs permet de générer leur diversité de façon combinatoire, en réassociant des fragments de gènes à la manière d'un patchwork pour créer dans une cellule la combinaison codant une Ig ou un TCR donné. Des réarrangements chromosomiques génèrent ainsi une variété quasi-infinie de récepteurs à partir de seulement quelques dizaines de gènes ou briques élémentaires (*Figure 1*). Alors que ces mécanismes semblaient connus en détails, un type de réarrangement très inattendu vient d'être décrit comme permettant la génération d'anticorps de large réactivité contre le parasite responsable du paludisme, *Plasmodium falciparum* [1], remettant certains dogmes en questions...

Génération de la diversité des récepteurs à l'antigène

Les récepteurs à l'antigène, TCR et BCR, des lymphocytes T et B sont codés via la mécanique moléculaire commune de la « recombinaison V(D)J ». Celle-ci survient avant la rencontre avec l'antigène, dans le thymus pour les lymphocytes T, et dans la moelle osseuse pour les B. Elle assemble des segments de gènes

nommés V (variable), D (diversité) et J (jonction) (*Figure 1A*). Le brassage combinatoire de ces quelques dizaines de gènes s'opère grâce aux enzymes spécialisées RAG (*recombination activating gene*) qui coupent l'ADN aux extrémités des segments V(D)J, au niveau de signaux dits RSS (*recombination signal sequences*). Les mécanismes classiques de réparation de l'ADN permettent ensuite de ressouder deux segments entre eux. À la diversité combinatoire, ces mécanismes de réparation ajoutent une certaine « imprécision » (par l'ajout ou le retrait de quelques bases au point de cassure qui a été réparé), augmentant ainsi la diversité des séquences générées (diversité dite « jonctionnelle ») [2, 3]. L'assemblage unique par chaque clone T ou B de tels segments « V(D)J », génère ainsi des populations lymphocytaires polyclonales qui expriment globalement un répertoire de récepteurs dont la diversité est quasi-infinie. Parmi ces millions de clones (chacun arborant un récepteur de spécificité définie), certains seront activés par la rencontre d'un antigène spécifique et participeront donc à la réponse immune.