

fonctionne correctement, malgré plus de 15 ans d'infection.

D'après les découvertes récentes, certaines personnes seraient partiellement ou totalement résistantes à l'infection parce qu'elles ont dans leur génome une forme particulière d'un gène du système immunitaire. Plusieurs équipes tentent d'appliquer ces découvertes à l'élaboration de nouvelles stratégies de prévention et de nouveaux traitements.

Le paradoxe des animaux résistants

La découverte du premier gène de résistance au VIH a été un travail de longue haleine dont le rythme s'est soudain accéléré (nous utilisons ici le terme VIH pour désigner le VIH-1, le virus responsable de la plupart des cas de SIDA dans le monde ; une autre forme du virus, le VIH-2, provoque le SIDA plus lentement et il est cantonné dans certaines régions de l'Afrique ; la résistance génétique au VIH-2 n'a pas encore été étudiée). Avec nos collègues de l'Institut américain du cancer, nous avons entrepris la recherche de gènes de ce type dès 1984, tout juste un an après l'identification du VIH comme étant la cause du SIDA, et trois ans après la description de la maladie.

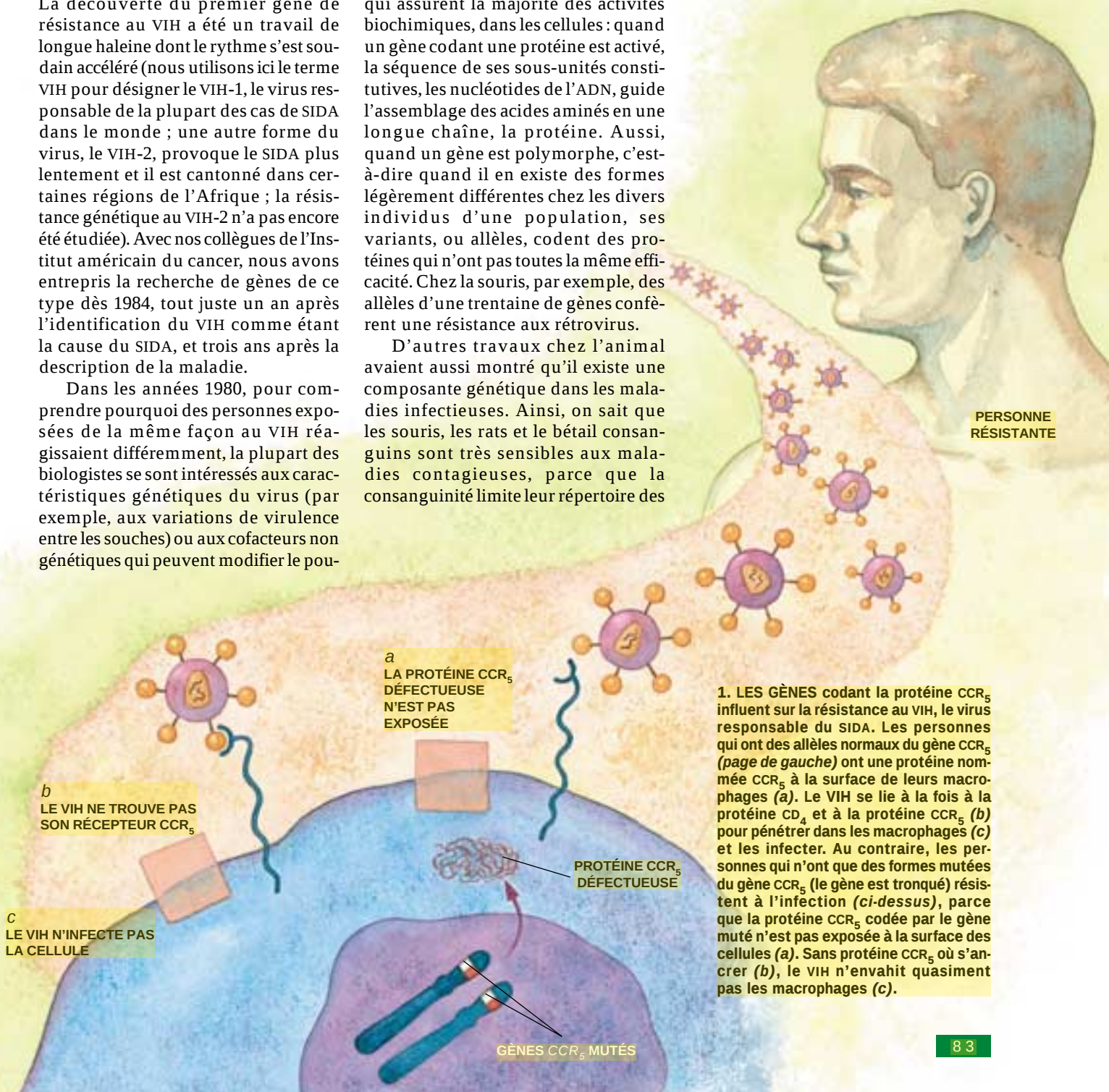
Dans les années 1980, pour comprendre pourquoi des personnes exposées de la même façon au VIH réagissaient différemment, la plupart des biologistes se sont intéressés aux caractéristiques génétiques du virus (par exemple, aux variations de virulence entre les souches) ou aux cofacteurs non génétiques qui peuvent modifier le pou-

voir infectieux du virus (par exemple, l'infection de l'hôte par un autre micro-organisme). À l'époque, nous n'avions pas de données sur une éventuelle protection génétique contre le SIDA, de sorte que certains de nos collègues doutaient de notre démarche.

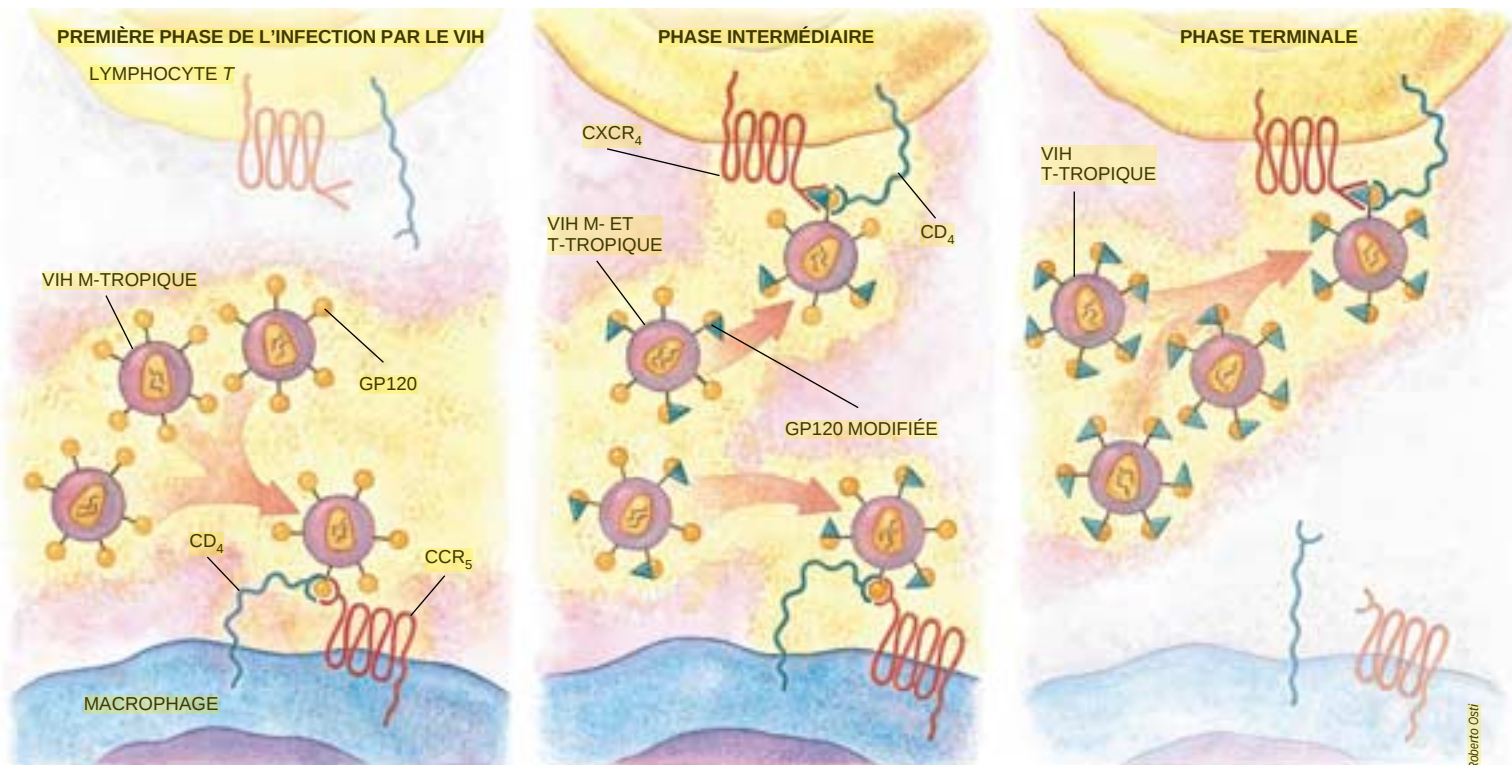
Toutefois, nous avions des raisons de croire à cette dernière : des études sur des animaux avaient montré que certains gènes modulent le développement des infections, notamment celles que provoquent les rétrovirus, la famille de virus à laquelle appartient le VIH. La plupart des gènes dirigent la synthèse des protéines, les molécules qui assurent la majorité des activités biochimiques, dans les cellules : quand un gène codant une protéine est activé, la séquence de ses sous-unités constitutives, les nucléotides de l'ADN, guide l'assemblage des acides aminés en une longue chaîne, la protéine. Aussi, quand un gène est polymorphe, c'est-à-dire quand il en existe des formes légèrement différentes chez les divers individus d'une population, ses variants, ou allèles, codent des protéines qui n'ont pas toutes la même efficacité. Chez la souris, par exemple, des allèles d'une trentaine de gènes confèrent une résistance aux rétrovirus.

D'autres travaux chez l'animal avaient aussi montré qu'il existe une composante génétique dans les maladies infectieuses. Ainsi, on sait que les souris, les rats et le bétail consanguins sont très sensibles aux maladies contagieuses, parce que la consanguinité limite leur répertoire des

allèles de résistance aux maladies. Dans les groupes non consanguins, une partie de la population a des chances d'avoir un allèle qui la protège contre un agent pathogène ; cet allèle permettra à ce petit groupe de survivre à une épidémie. Parce que l'espèce humaine est génétiquement très variée, nous pensions qu'elle devait, comme d'autres espèces non consanguines, avoir quelques puissants allèles de résistance aux maladies. Nous voulions découvrir ces allèles, parmi lesquels se trouvaient peut-être des défenses contre le VIH.



1. LES GÈNES codant la protéine CCR₅ influent sur la résistance au VIH, le virus responsable du SIDA. Les personnes qui ont des allèles normaux du gène CCR₅ (page de gauche) ont une protéine nommée CCR₅ à la surface de leurs macrophages (a). Le VIH se lie à la fois à la protéine CD₄ et à la protéine CCR₅ (b) pour pénétrer dans les macrophages (c) et les infecter. Au contraire, les personnes qui n'ont que des formes mutées du gène CCR₅ (le gène est tronqué) résistent à l'infection (ci-dessus), parce que la protéine CCR₅ codée par le gène muté n'est pas exposée à la surface des cellules (a). Sans protéine CCR₅ où s'ancrer (b), le VIH n'envahit quasiment pas les macrophages (c).



Roberto Osti

2. L’AFFINITÉ DU VIH pour les cellules immunitaires change au cours du temps, chez les personnes infectées. Au début de l’infection, le virus est M-tropique (à gauche), c’est-à-dire qu’il infecte les macrophages en se liant (grâce à sa protéine gp120) aux récepteurs CD_4 et CCR_5 , présents à leur surface. Puis les nouvelles particules virales ont un double tropisme (au centre) : elles produisent des molécules gp120 capables de reconnaître la protéine $CXCR_4$

des lymphocytes T portant la protéine CD_4 , de sorte qu’elles infectent à la fois les macrophages et les lymphocytes T. Au cours de la phase finale, la majorité de la population virale devient T-tropique : les virus se lient de préférence au récepteur $CXCR_4$ des lymphocytes T portant le récepteur CD_4 (à droite). Les virus T-tropiques détruisent rapidement les lymphocytes T infectés et contribuent ainsi à l’effondrement du système immunitaire et à l’apparition du SIDA.

De plus, bien que seul un petit nombre d’allèles de résistance aux agents pathogènes aient été identifiés avec certitude chez l’homme, plusieurs études épidémiologiques avaient montré que la sensibilité humaine aux maladies a une composante génétique : quand un parent biologique d’un enfant adopté meurt d’une maladie infectieuse avant 50 ans, la personne adoptée a notablement plus de risques de mourir aussi d’une maladie infectieuse que la normale.

Comment découvrir les allèles de résistance au VIH chez l’homme ? Nous avons combiné les connaissances et les méthodes de trois disciplines : l’épidémiologie du SIDA, la génétique moléculaire humaine et la génétique des populations.

Chasseurs de gènes

Nous avons commencé par chercher les gènes de personnes à haut risque en comparant des personnes qui avaient été contaminées après avoir été exposées au virus et des personnes qui étaient restées indemnes. En déterminant les allèles spécifiques de chaque

groupe, nous espérions trouver les gènes polymorphes qui déterminent la résistance au VIH.

Nous nous sommes associés à des épidémiologistes qui tentaient de comprendre l’évolution de cette nouvelle épidémie. Ils enrôlaient des groupes de plusieurs centaines de personnes à risque, notamment des homosexuels, des toxicomanes et des hémophiles auxquels on avait administré des dérivés sanguins contaminés, et ils suivaient ces personnes pendant plusieurs années : avec la permission des personnes des «cohortes», des médecins transmettaient du sang et des échantillons de tissus aux chercheurs. À mesure que le sang était collecté, notre équipe de biologie cellulaire produisait des lignées de cellules immortalisées capables de fournir des quantités illimitées d’ADN pour les tests génétiques.

Pour sélectionner les gènes à comparer, nous avons utilisé les techniques récentes de la cartographie génétique, qui permettent de localiser les gènes sur les chromosomes et de déterminer leur séquence nucléotidique. Sur les 50 000 à 100 000 gènes que contiennent les chromosomes humains, plus de 6 000 ont été

ainsi cartographiés, alors que moins de 1 000 l’étaient en 1984. Néanmoins, il était impossible de tester ne serait-ce que 1 000 gènes sur nos échantillons.

Nous avons pu focaliser notre étude sur un nombre inférieur de gènes, car nous savions que les rétrovirus utilisent les organismes qu’ils infectent pour favoriser l’infection et se disséminer dans les tissus. Pour pénétrer dans une cellule, les virus doivent se lier à des protéines codées par les gènes de cette cellule et exposées à la surface cellulaire. Ces protéines sont normalement les récepteurs de molécules libérées par les autres cellules de l’organisme, mais les virus les détournent de leur fonction normale. Une fois introduits, les rétrovirus insèrent insidieusement leurs gènes dans les chromosomes cellulaires : les gènes viraux, qui codent la synthèse des particules virales, sont transmis lors des divisions des cellules infectées, d’une génération de cellules à la suivante. Des enzymes cellulaires épissent les gènes viraux dans les chromosomes et produisent de nouvelles particules virales qui échappent aux défenses immunitaires de l’organisme infecté.