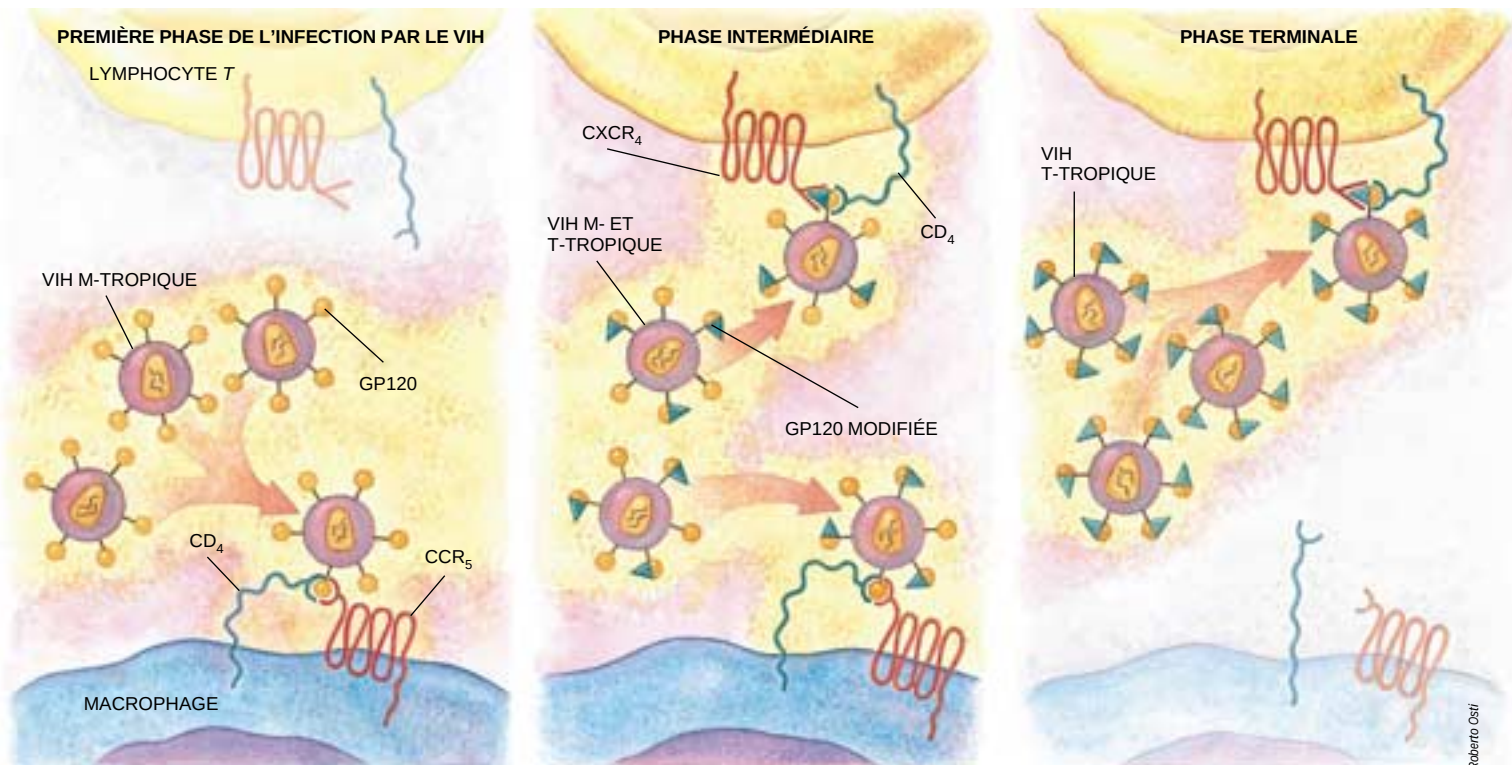




2. L’AFFINITÉ DU VIH pour les cellules immunitaires change au cours du temps, chez les personnes infectées. Au début de l’infection, le virus est M-tropique (à gauche), c’est-à-dire qu’il infecte les macrophages en se liant (grâce à sa protéine gp120) aux récepteurs CD_4 et CCR_5 , présents à leur surface. 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.