

Cofacteurs cellulaires du VIH impliqués dans les phases tardives du cycle répliatif du VIH-1

BIOLOGIE & SANTÉ 2011



JC-CBT – Programme Jeunes Chercheurs – Jeunes Chercheuses – 2007 Cofacteurs cellulaires du VIH impliqués dans les phases tardives du cycle répliatif du VIH-1

Biologie & santé 2011

Coordinateur: Clarisse Berlioz-Torrent

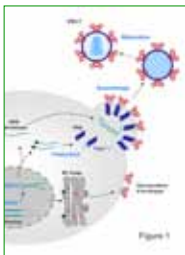
Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR8104, Université Paris Descartes

Contexte

Le SIDA est l'une des pandémies les plus dévastatrices dans le monde. A ce jour, plus de 28 millions de personnes sont mortes de cette infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). La production de virus VIH-1 implique de nombreuses interactions entre les protéines virales et celles de la cellule à chaque étape du cycle viral. L'identification de nouveaux partenaires cellulaires est donc cruciale pour comprendre comment le virus utilise les machineries cellulaires et pour définir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Objectifs

Le projet soutenu par l'ANR a pour but d'identifier les cofacteurs cellulaires impliqués dans les étapes tardives du cycle viral, étapes correspondant à l'assemblage et au relâchement du VIH dans le milieu extracellulaire. Ces étapes requièrent l'intégrité de deux composants structuraux du virus : (1) le précurseur Gag, crucial pour l'assemblage et le bourgeonnement viral et (2) la glycoprotéine d'enveloppe qui, après son incorporation dans les particules virales, confère son caractère infectieux au virus.



Les objectifs de ce projet sont de définir :

- les cofacteurs cellulaires participant au trafic, à la rencontre de Gag et de Env jusqu'au site de bourgeonnement viral, à la production du virus.
- de mieux comprendre l'enchaînement des événements moléculaires impliqués dans la production de particules.
- les facteurs impliqués dans l'incorporation de la glycoprotéine d'enveloppe dans la particule
- de définir le rôle de ces cofacteurs dans la production de virus par les macrophages, l'une des cellules cibles de l'infection.

Figure 1 : Les étapes tardives du cycle répliatif du VIH-1 - Elles correspondent à l'assemblage et au relâchement du VIH dans le milieu extracellulaire.

Résultats

Gag et la voie endosomale – Nous avons établi que les protéines de structure (Gag) du VIH et les ARNs génomiques viraux sont associés aux endosomes. Ces composants viraux associés à la voie endosomale contribuent à la production efficace de virus. Plus précisément, nous avons montré que le domaine matrice MA des précurseurs Gag interagit avec les complexes AP1 d'adaptines, acteurs de la voie endosomale. Cette interaction est requise pour la libération des particules VIH de la cellule hôte (Camus et al. *MBC* 2007; Molle et al. *JBC* 2009).

La voie endosomale et le facteur de restriction de la production virale, BST2 – Ultérieurement à l'étape de scission qui requiert des composants de la machinerie de transport ESCRT, la protéine virale Vpu favorise la libération dans le milieu extracellulaire des virus matures néoformés en diminuant l'expression du facteur de restriction du VIH, BST2/Tetherin à la surface des cellules infectées. En l'absence de VPU, BST2 bloque la libération des particules virales en les retenant physiquement à la surface des cellules infectées.

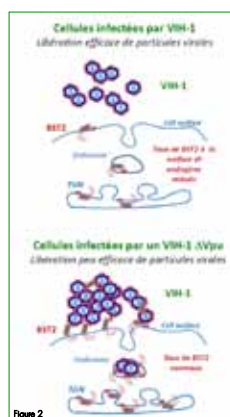
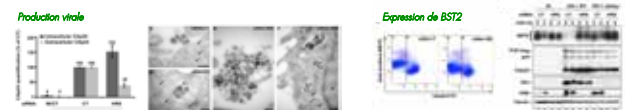


Figure 2 : La restriction imposée par BST2 sur la production du VIH-1 - Elle est contrecarrée par la protéine virale VPU. VPU diminue l'expression de surface et globale de BST2 dans la cellule infectée.

Résultats (suite)

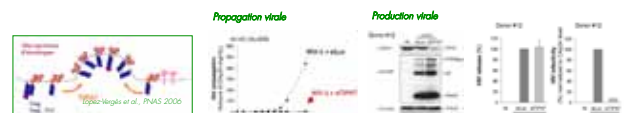
Dans le laboratoire, nous avons mis à jour un rôle majeur de la voie ESCRT dans la fonction de Vpu sur le relâchement des particules virales. HRS (composant du complexe ESCRT0) est nécessaire pour la modulation de l'expression de surface de BST2 induite par Vpu et son adressage vers les voies de dégradation, HRS se liant à BST2 et Vpu (K. Janvier et al. *Plos Pathogen* 2011) (voir résultats ci-dessous).



Nos études montrent également que Rab7A, une petite GTPase régulant la voie endosomale tardive, favorise la libération des particules virales en redistribuant BST2 à l'extérieur du site de bourgeonnement (M. Caillet et al., *En révision*), confirmant le rôle majeur de la voie endosomale dans le mécanisme moléculaire mis en place par Vpu pour contrecarrer la restriction imposée par BST2.



Enfin, nous avons établi que l'incorporation de la glycoprotéine d'enveloppe dans la particule virale, étape essentielle pour la formation de particules infectieuses est un processus qui requiert le facteur cellulaire, TIP47 (Lopez-Vergès et al., *PNAS* 2006). Cette protéine cellulaire est également indispensable à l'obtention d'un virus infectieux et à l'incorporation de la glycoprotéine d'enveloppe dans les virions produits par des macrophages primaires (Bauby et al., *Traffic* 2010).



Conclusions – Perspectives - Impact

L'ensemble de ce projet a permis de réaliser des avancées significatives dans l'élucidation des mécanismes moléculaires contrôlant la morphogénèse et la libération de la particule du VIH-1. Ces découvertes se traduisent par le développement de projets appliqués visant à isoler des molécules interférant sur ces interactions essentielles entre le virus et la cellule.

Publications - Valorisation

2011 - Caillet M, Janvier K, Delcroix-Genête D, Camus G, Berlioz-Torrent C. Dual effect of Rab7A on the production of infectious HIV-1 particles. *En révision*
2011 - Janvier K, Pelchen-Matthews A, Renaud JB, Caillet M, Marsh M, Berlioz-Torrent C. The ESCRT0 component HRS is required for HIV-1 Vpu-mediated BST2/Tetherin down-regulation. 2011. *PLoS Pathog.* 2011 Feb 3;7(2):e1001265.
2010 - Bauby H, Lopez-Vergès S, Hoefel G, Janvier K, Delcroix-Genête D, Mammiano F, Hosmalin A, Berlioz-Torrent C. TIP47 is required for the efficient release of infectious HIV-1 from assembly compartments of macrophages. *Traffic* 2010 Apr;11(4):455-67.
2009 - Molle D, Segura-Morales C, Camus G, Berlioz-Torrent C, Kiems J, Bosnyk E, Bertrand E. Endosomal trafficking of HIV-1 Gag and genomic RNAs regulates viral egress. *J Biol Chem.* 2009 Jul 17;284(29):19727-43.
2008 - Bauby H, Lopez-Vergès S, Berlioz-Torrent C. TIP47 : a cellular factor required for Envelope glycoproteins incorporation into HIV particles. *Virologie*, 12:201-213.
2007 - Camus G, Segura-Morales C, Molle D, Lopez-Vergès S, Begon-Pescio C, Cazeville C, Schu P, Bertrand E, Berlioz-Torrent C*, Bosnyk E*. The clathrin adaptor complex AP-1 binds HIV-1 and MLV Gag and facilitates their budding. *Mol Biol Cell.* 2007 18(8):3193-203. *Co-corresponding authors.

CONTACT :

Clarisse Berlioz-Torrent, PhD
Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104, Université Paris Descartes
27 rue du faubourg Saint Jacques
75014 Paris, FRANCE
clarisse.berlioz@inserm.fr

