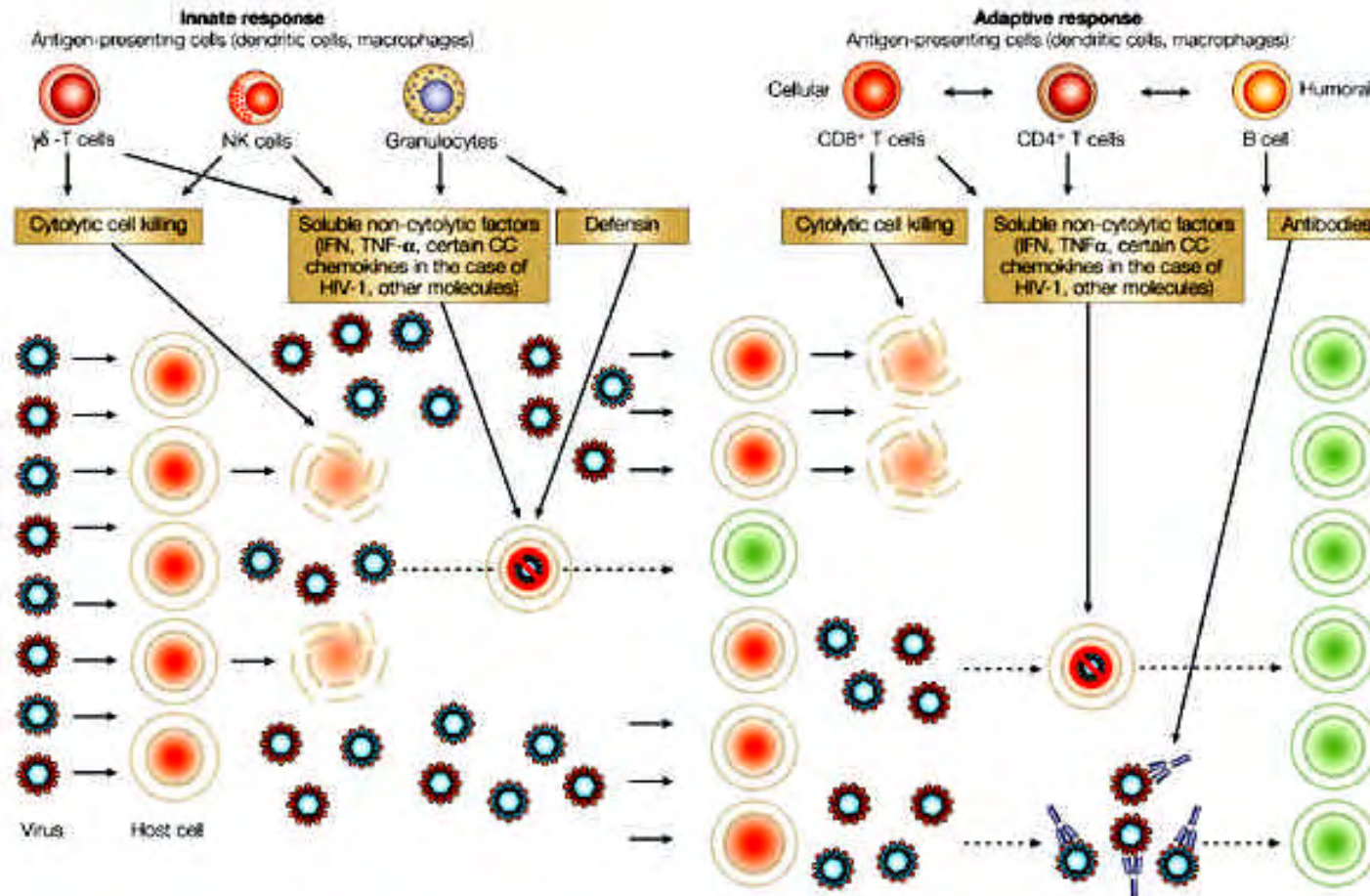


Mécanismes de restauration immune au cours des traitements antirétroviraux

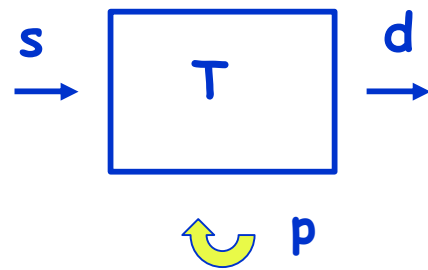
Marie-Lise GOUGEON

Unité d'Immunité antivirale, Biothérapies et Vaccins
Département de Médecine Moléculaire

Modèle de réponse immune antivirale qui met en jeu les cellules cytotoxiques, les anticorps et les facteurs non cytolytiques

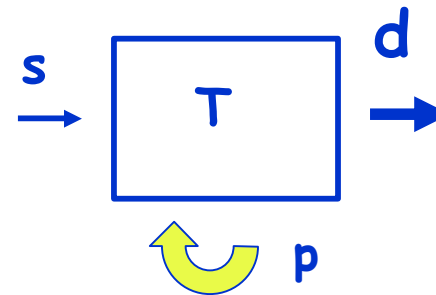


Influence of HIV on T cell dynamics



$$S + pT = dT$$

Normal



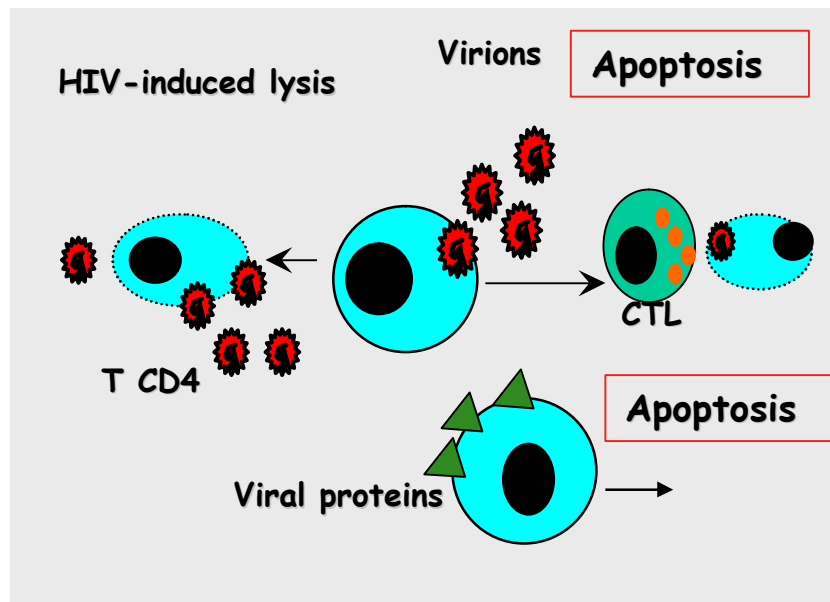
Higher destruction implies
higher proliferation

HIV- High turn-over

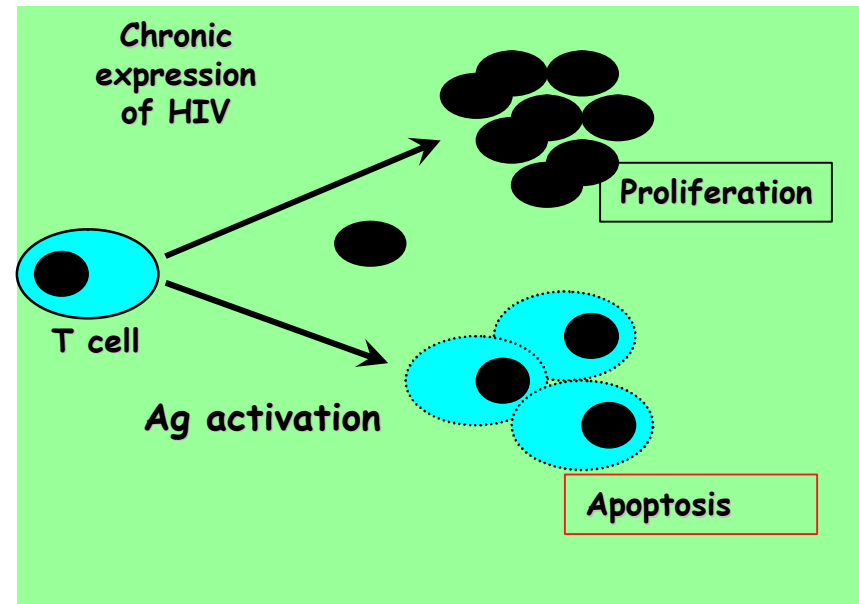
Adapted from D. Ho

Accelerated T-cell destruction in HIV-infection

HIV INFECTION AND DESTRUCTION



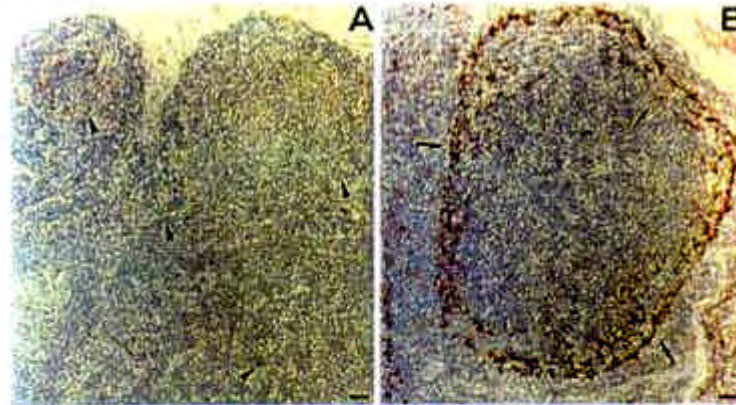
INTENSE T CELL TURN OVER



High levels of apoptosis in lymphoid organs of HIV+ patients

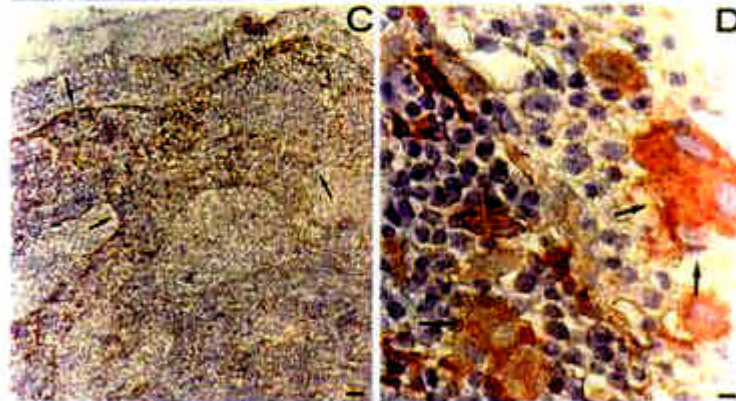
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (1996)

Control donor
Rare tTG in
endothelial cells



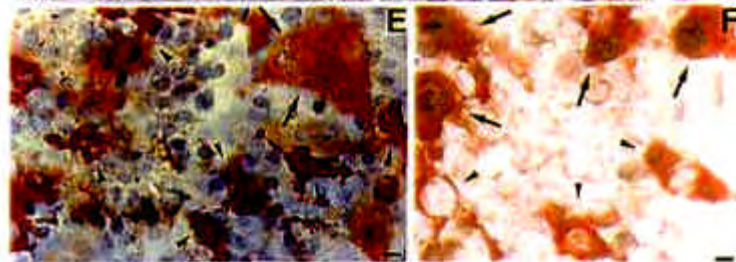
HIV-1+ patient
tTG in cortex/paracortex,
interfollicular zone

HIV-1/HIV2+ patient



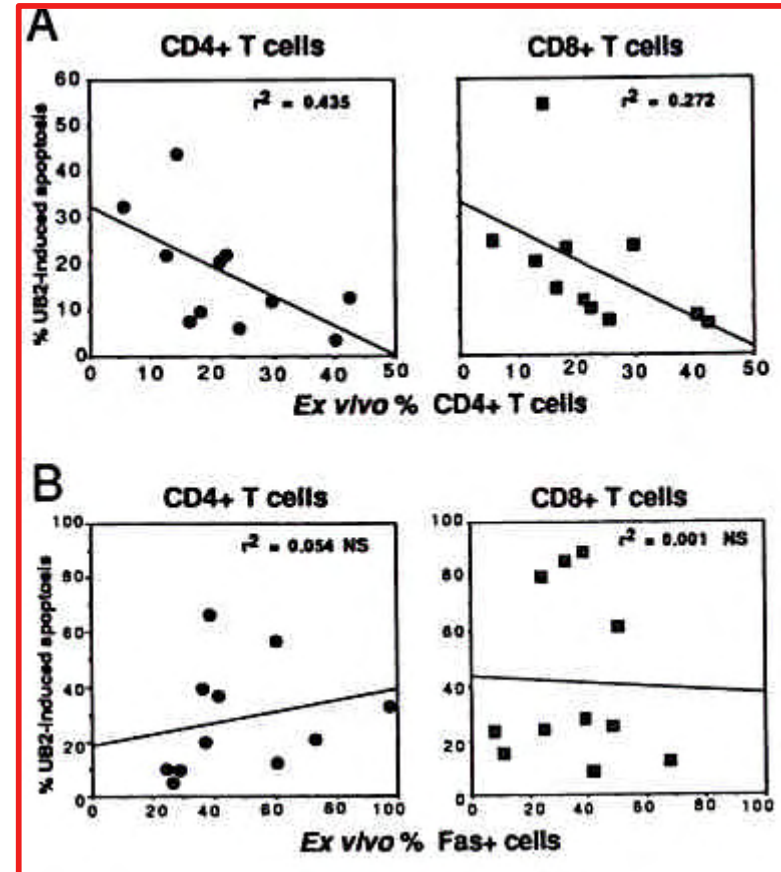
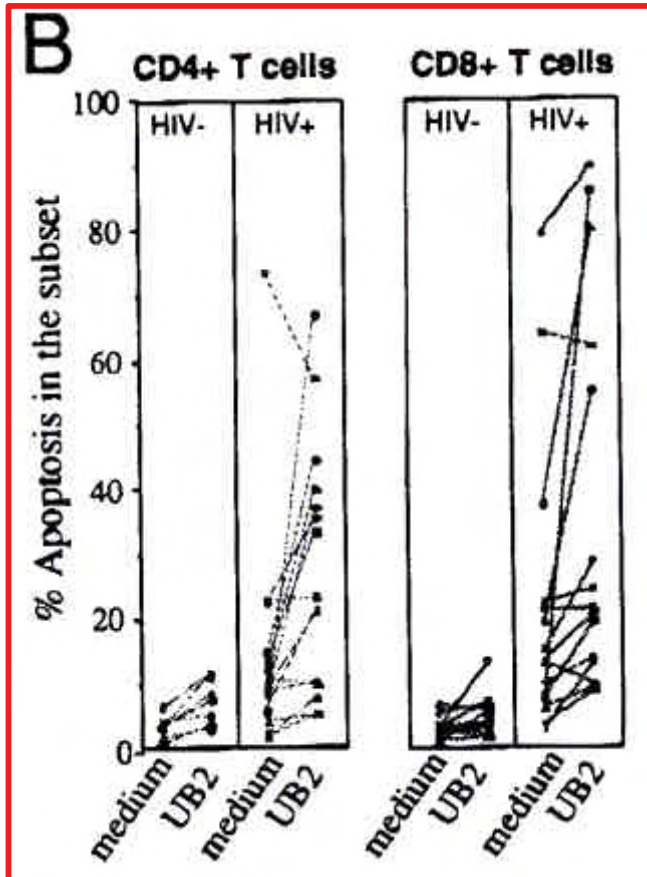
HIV-1/HIV2 patient
Cortex. Fragmentation of
MJ into apoptotic bodies

HIV-1/HIV2 patient
Interfollicular zone.
Fragmentation of FDC
into apoptotic bodies



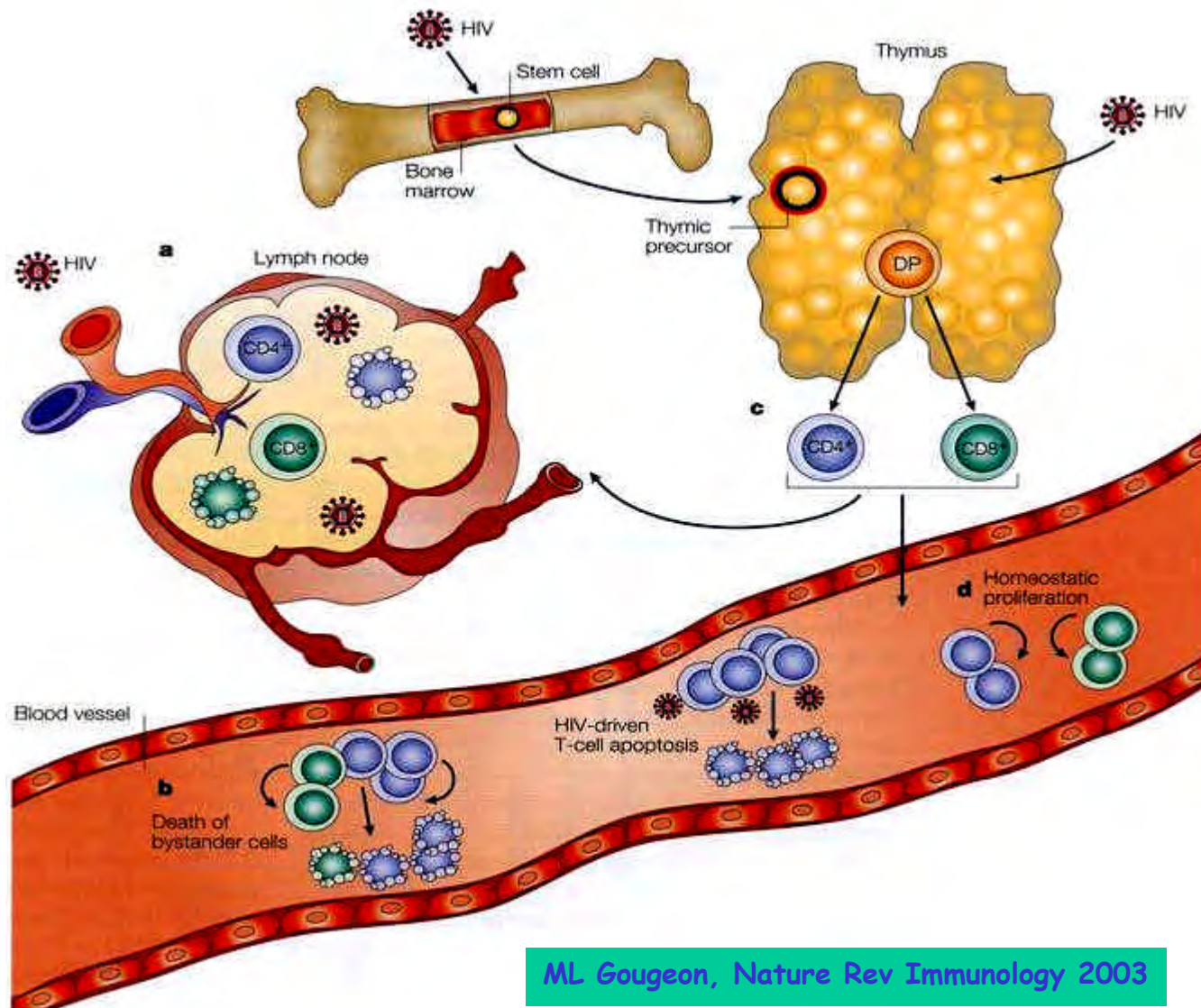
Co-staining tTG/TUNEL

Ligation of Fas induces apoptosis in CD4 and CD8 T cells. Correlation with disease evolution



PBMC + anti-Fas mAbs 16h => quantification of apoptosis by FACS in T CD4, TCD8

T cell homeostasis in HIV-infection



ML Gougeon, Nature Rev Immunology 2003

RENOUVELLEMENT THYMIQUE



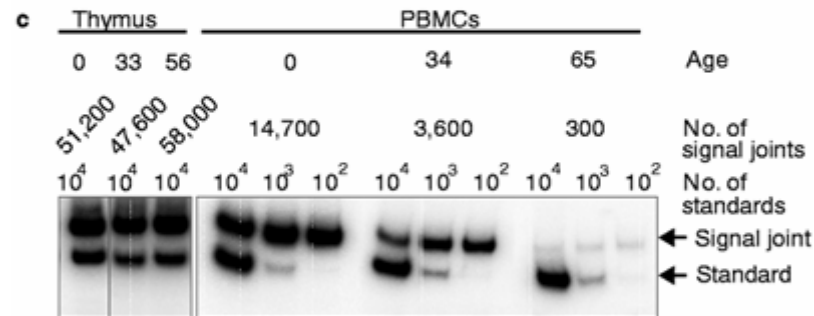
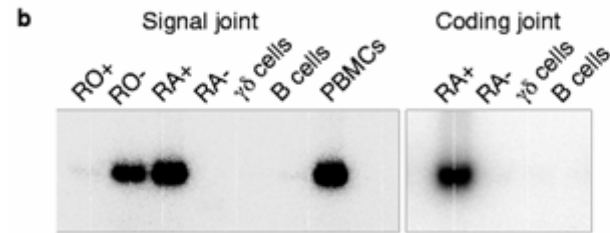
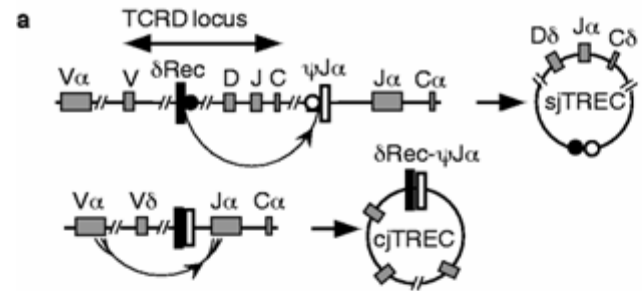
Source de nouvelles cellules T



Méthode de détection des émigrants thymiques récents (RTE)



Méthode TREC

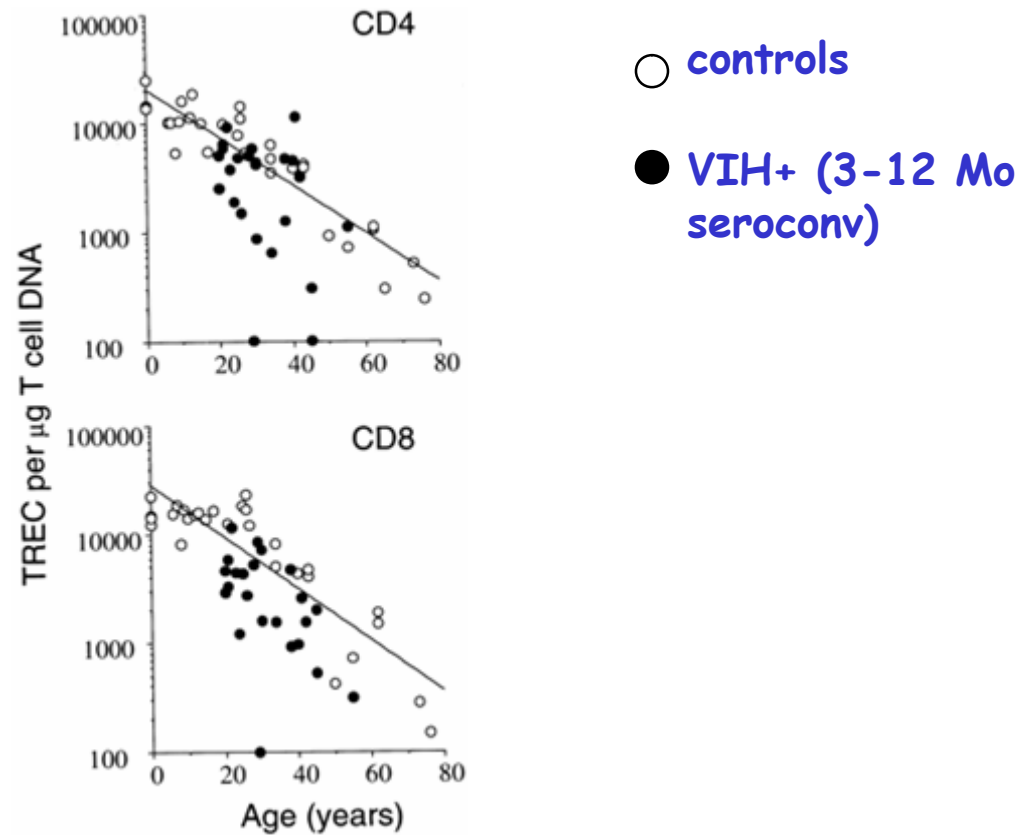


TREC sont exprimés par les cellules T naives dans le thymus et en périphérie

nTREC diminue avec l'âge

La quantité de TREC reflète une activité thymique

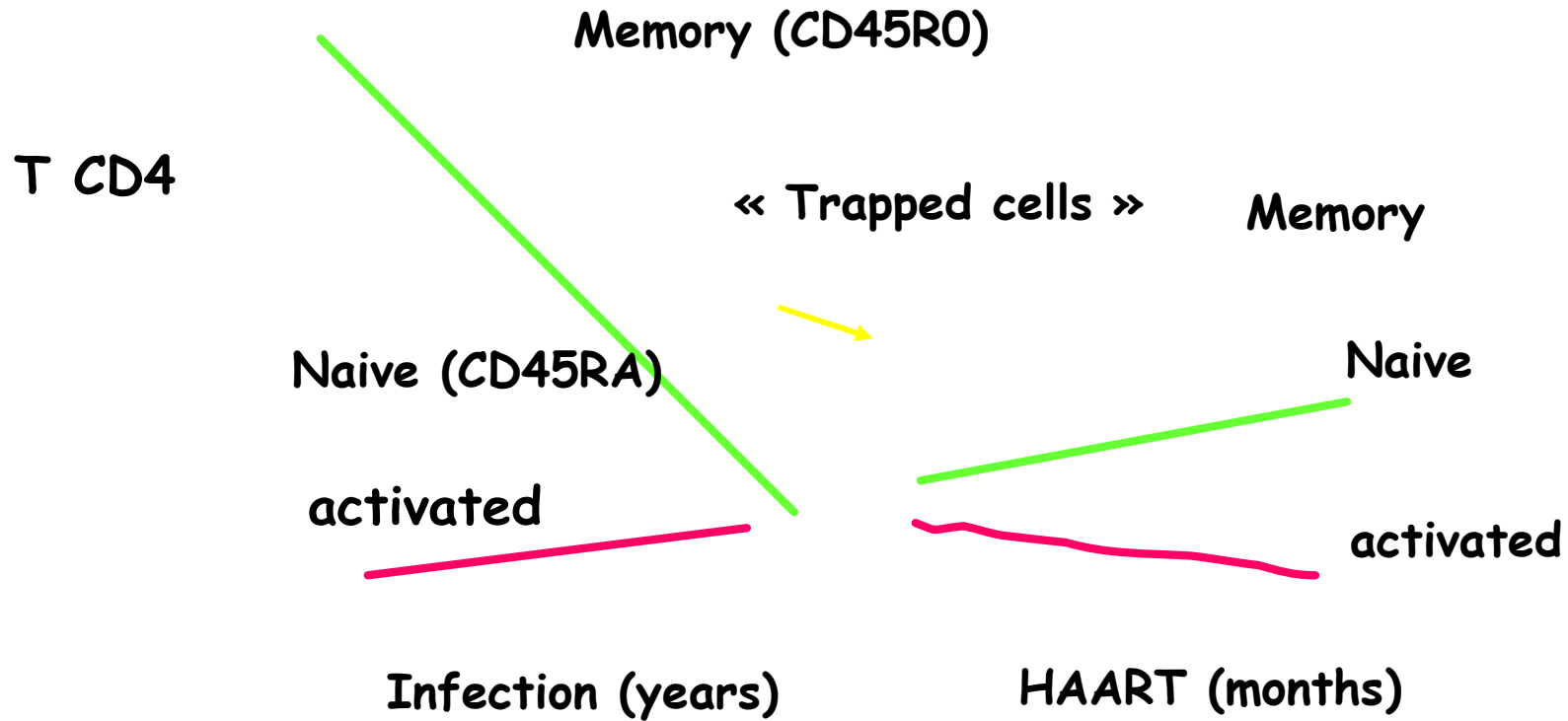
Early HIV infection and TREC levels



Negative correlation of TREC with age
Lower TREC level in TCD4 and TCD8 early in HIV infection

T cell dynamics under HAART

Relative number

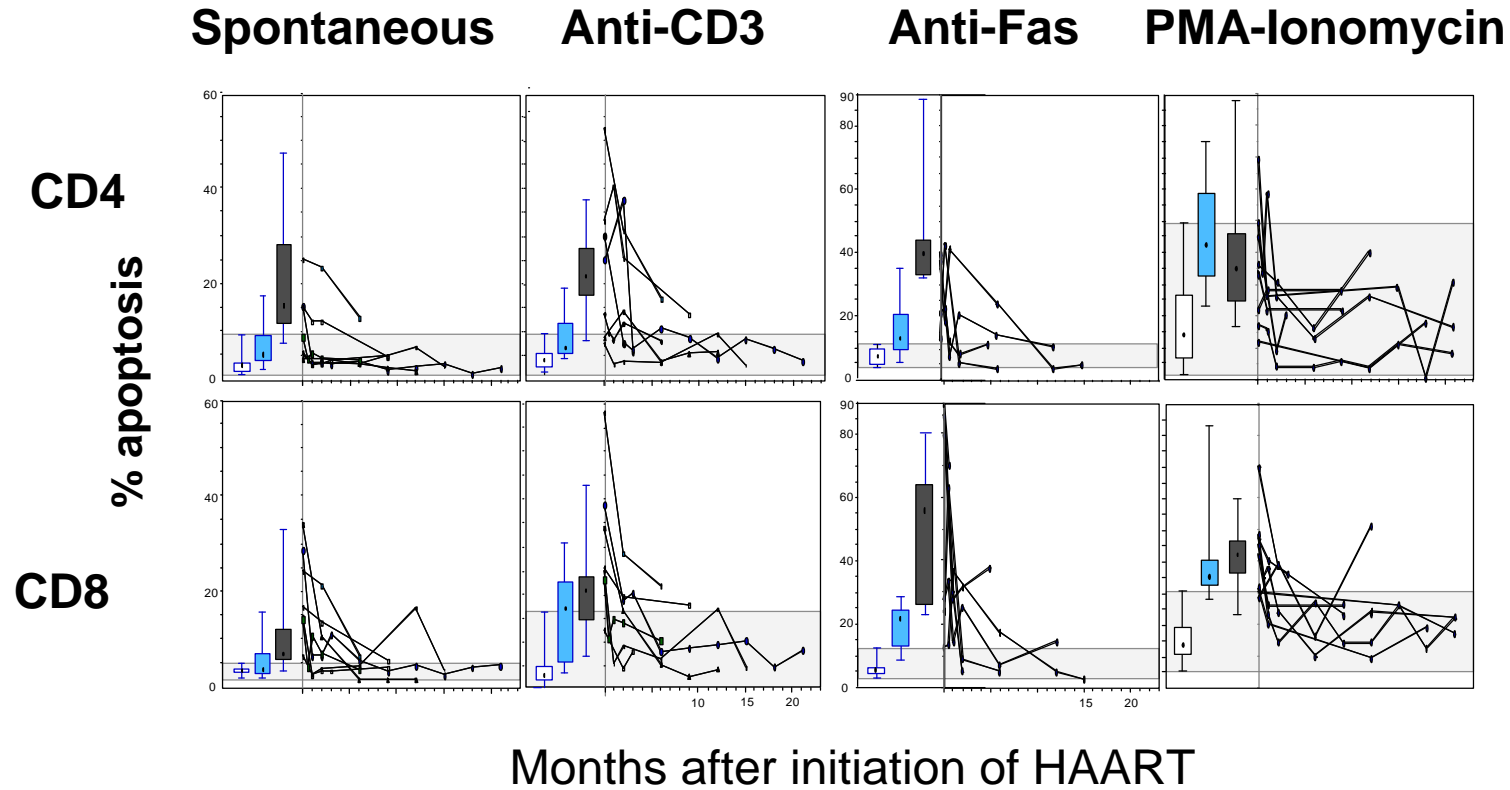


Mécanismes de reconstitution des cellules T?

La suppression de la réplication virale entraîne-t-elle :

- 1- Augmentation de la survie lymphocytaire?
- 2- Restauration de l'activité thymique?
- 3- Une augmentation de la prolifération homéostatique?

HAART is Associated to a Dramatic Decrease in T Cell Apoptosis

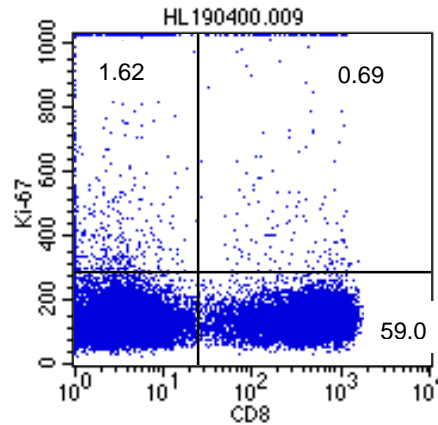
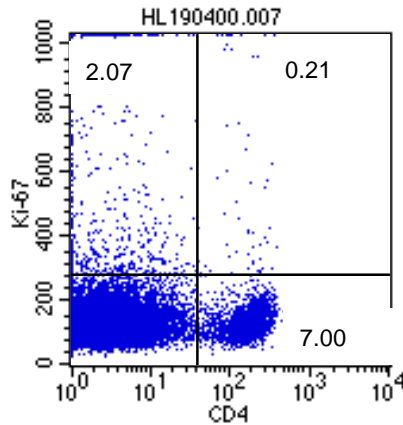


- Control Donors**
- HIV patients, Stage A or B**
- HIV patients, Stage C**

Gougeon ML et al., Immunol Letters 1999

Production des cellules T chez les patients infectés par le VIH

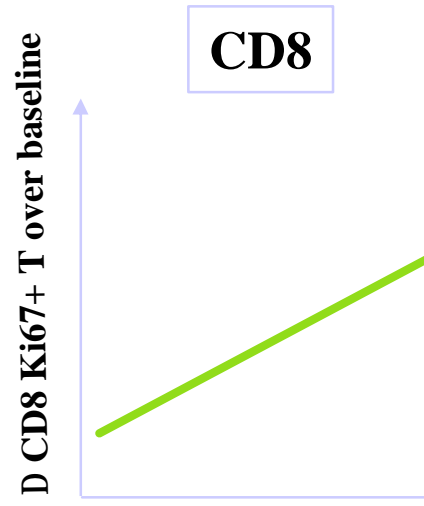
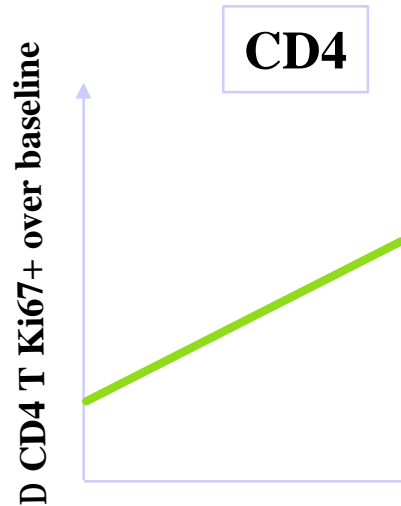
Ki67



* En présence de réplication virale, la destruction des CD4 ne peut pas être compensée par la production

* Sous HAART, augmentation du nombre de cellules CD4+Ki67+, associé à une augmentation des CD4 naives et mémoires.

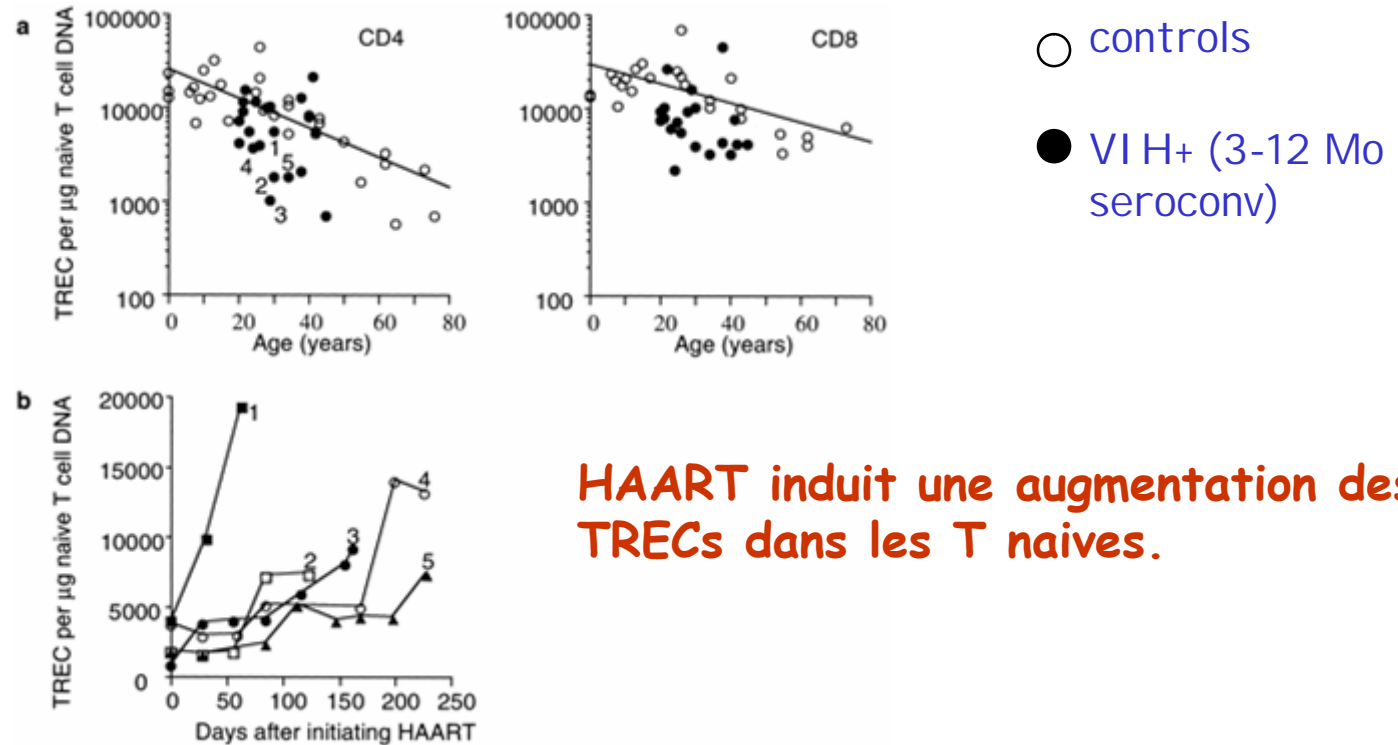
* Relation entre les mesures ex-vivo de la production T et les modifications quantitatives des subsets T



D CD4 T over baseline D CD8 T over baseline

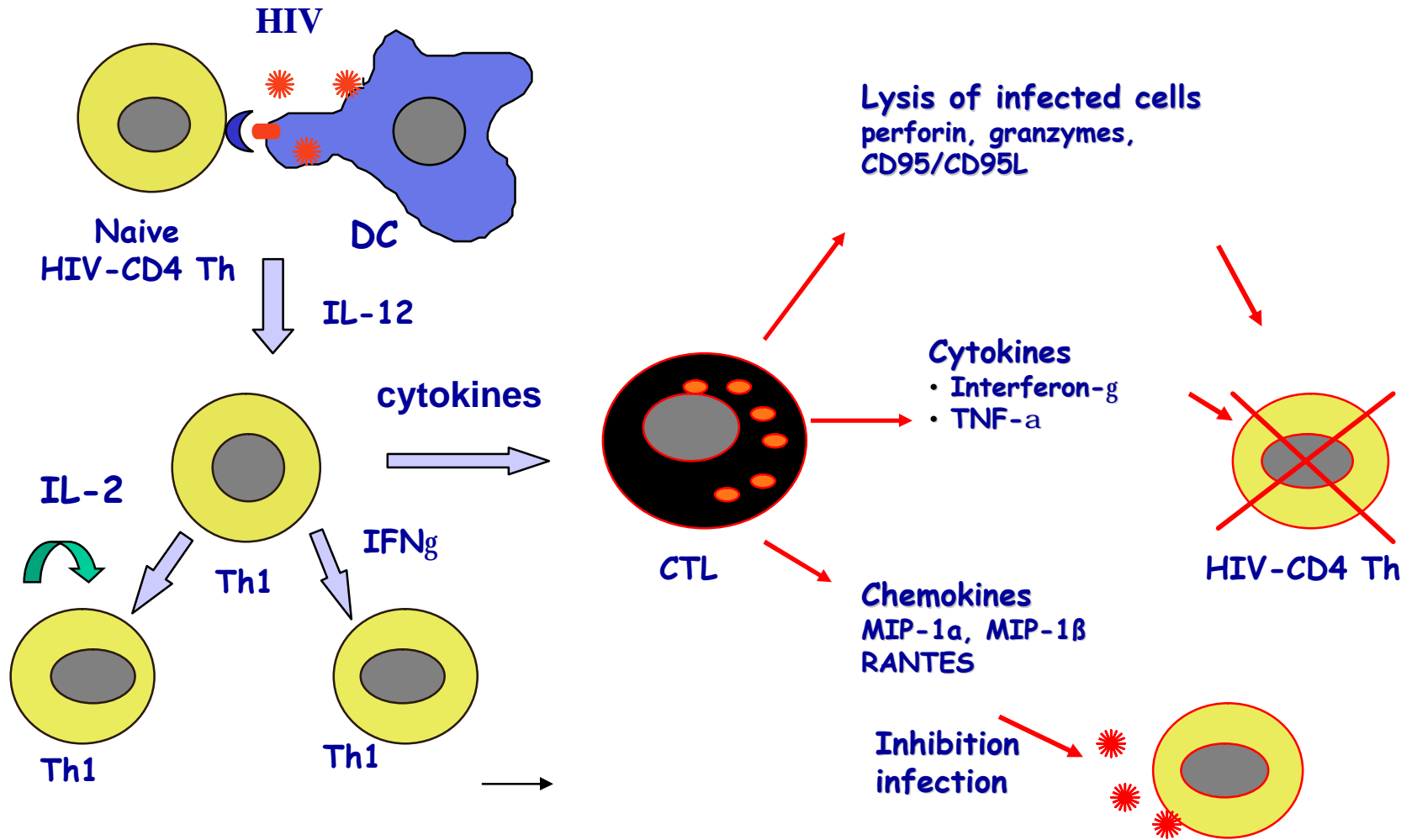
S. Fleury et al. PNAS May 9, 2000

Influence VIH sur TREC dans les T naives (CD45RO-CD27⁺) Effet de HAART

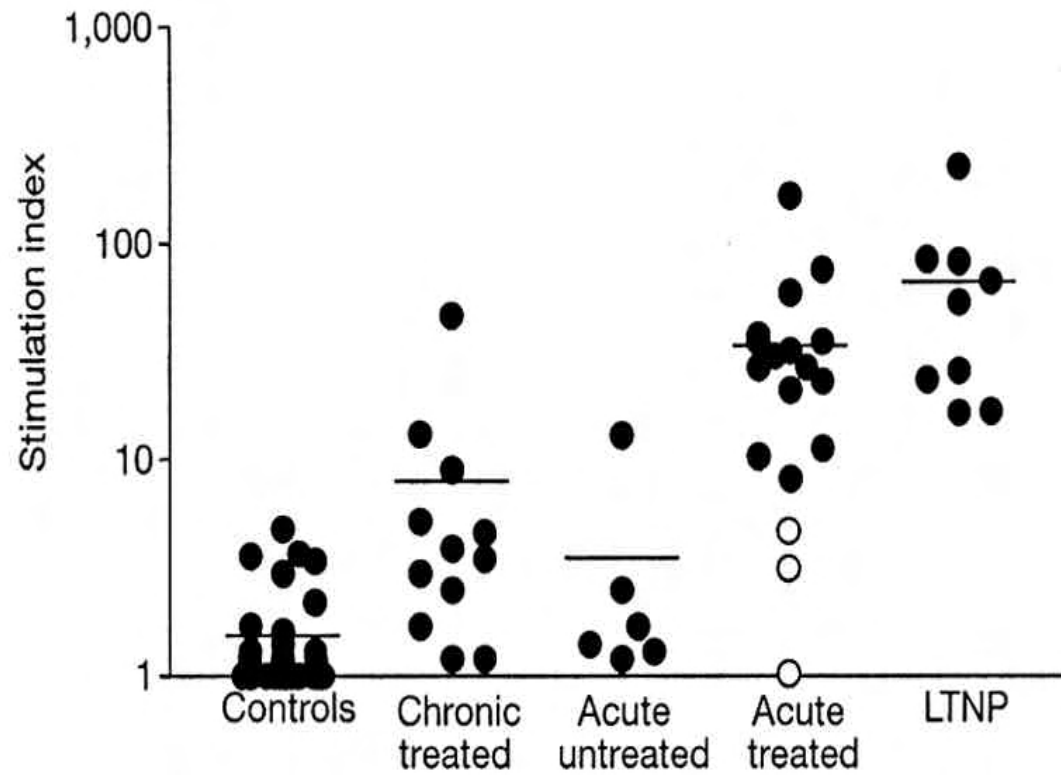


Qualité de la restauration immune?

CD4 T cell dependence of CTL. HIV-dependent impairment



Réponse TCD4 helper spécifique de Gag au cours de l'infection par le VIH



Rosenberg et al. Nature 2001, 407:523-526

Primo-infection (VIH ou CMV)

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

La majorité des T CD4 Ag-spezifiques produisent de l'IFN γ

Pantaleo et al. JI 2005

T CD4 anti-VIH LTNP vs Prog

IL-2

Progression VIH associée à:

- Disparition des T CD4 IL-2+,
- accumulation de T CD4 IFN γ +

IFN-g

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

- Le contrôle d'une infection virale
- Dominance de CD4 IL-2+
- Peu de CD4 IFN-g+

IL-2/IFN γ

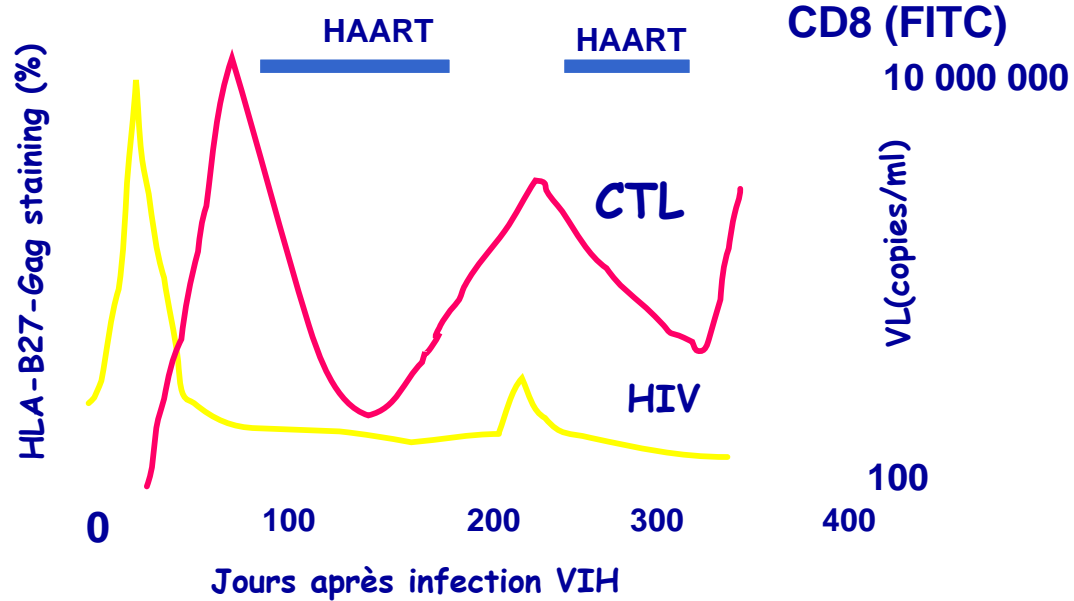
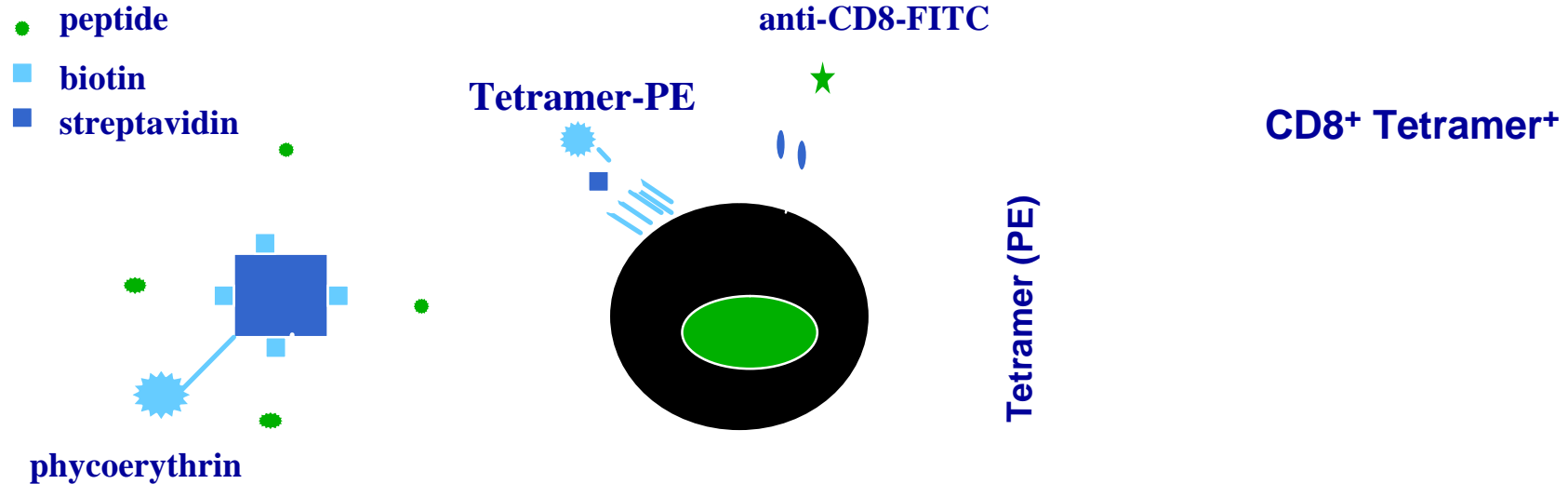
Fonctions T CD4 anti-VIH:

Contrôle d'une infection virale chronique :
dominance de T CD4 productrices d'IL-2

Persistance du VIH à des niveaux importants:
disparition des T CD4 IL-2+ et dominance de T CD4 IFN γ +

Thérapies antirétrovirales:
restaurent production d'IL-2 par les T CD4 anti-VIH

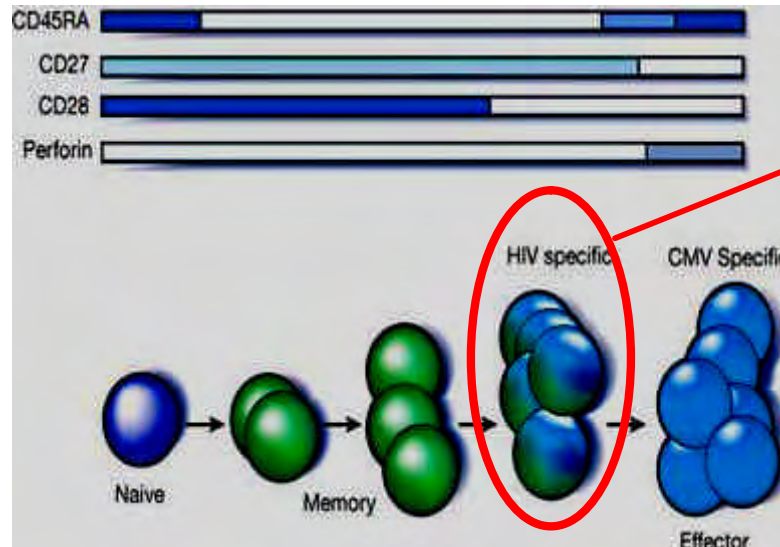
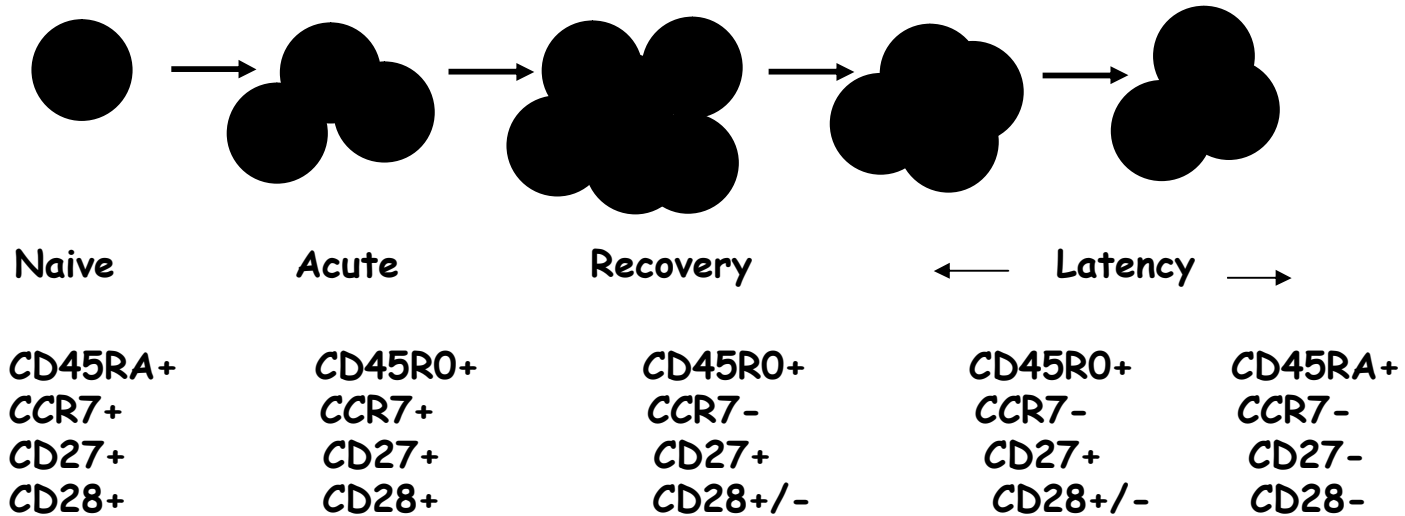
Réponse CTL anti-VIH après la primo-infection- Relation avec la virémie



A McMichael, S Rowland-Jones
 Nature 2001, 410:980

Impact of premature T cell destruction on the memory T cell compartment?

Phenotypic changes of virus-specific T cells from acute infection to the latent state

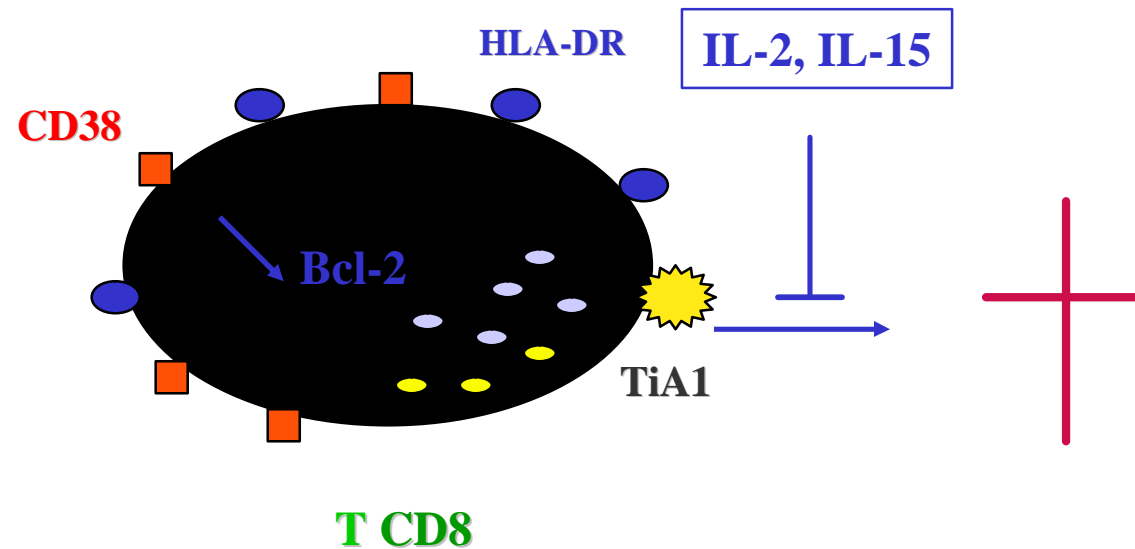


Low Bcl-2
Prone to apoptosis
Rescue by IL-15

CD45RO+
CD28-
Perforin low

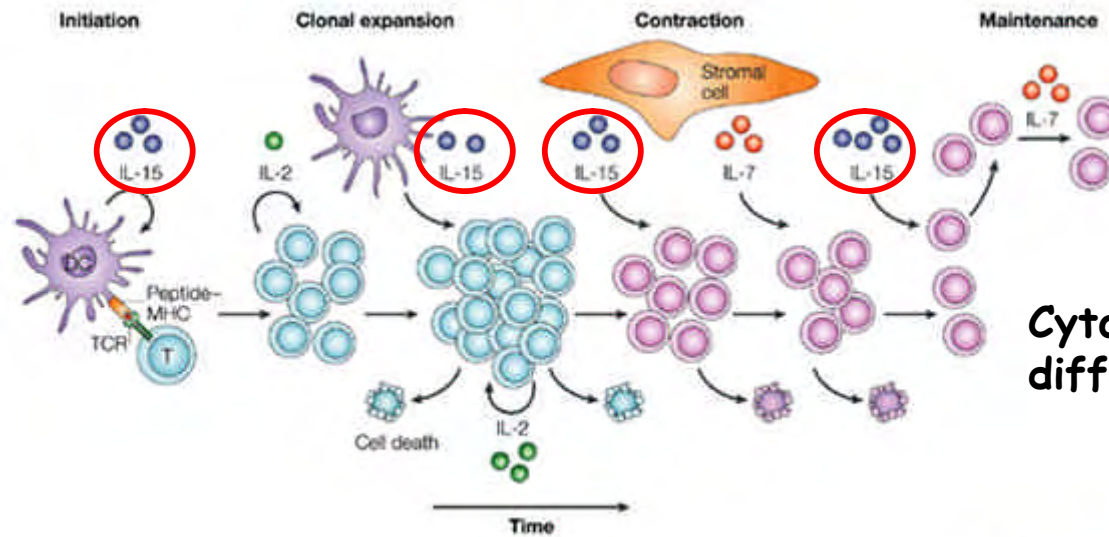
Persistance du VIH entraîne la disparition du facteur de survie Bcl-2 sur les T CD8 T

5-15% des T CD8 dans le sang et plus de 60% dans les GG sont Bcl-2⁻



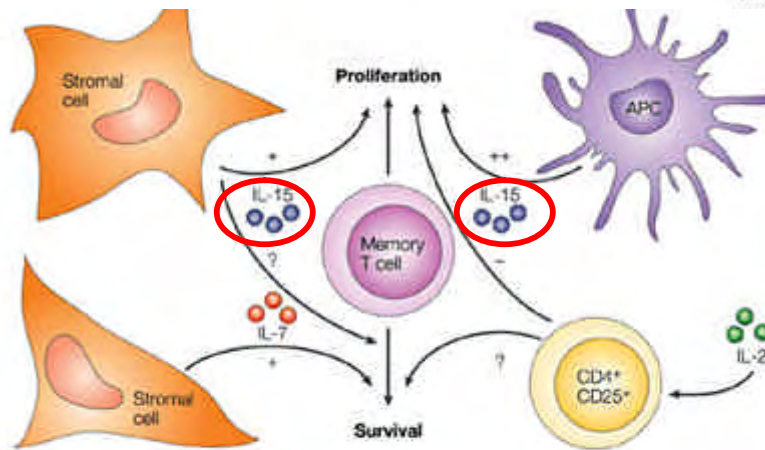
T CD8 Bcl-2⁻ ont le phénotype de cellules cytotoxiques

Mechanisms involved in the maintenance of memory CD8 T cells



Cytokines control T-cell differentiation checkpoints

Nature Reviews | Immunology



IL-15 is required to maintain normal numbers of Ag-specific memory T CD8. It supports survival and mediates homeostatic proliferation of memory CD8.

Nature Reviews | Immunology

KS Schluns and L Lefrançois, NRI 2003

ACKNOWLEDGMENTS

INSTITUT PASTEUR

Antiviral Immunity, Biotherapy
and Vaccine Unit

Hervé Lecoœur
Eric Ledru
Florence Boudet
Luzia Maria Pinto
Honami Naora
Peggy Masdehors

Support
Institut Pasteur
ANRS
Sidaction
EU

Service des Maladies infectieuses
Hôpital Bégin
René Roué
Thierry Debord
Christophe Rapp

Hôpital Raymond Poincaré
Garches
Jean-Claude Melchior
Pierre de Truchis

Hôpital Henri Mondor
Yves Levy

Hôpital Necker
Jean-Paul Viard