



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux



UNIVERSITÉ DE
BORDEAUX



IMMUNOGENETIQUE ET INFECTION PAR LE VIH

Jean-Luc TAUPIN

CNRS UMR 5164 Université de Bordeaux
Laboratoire d'Immunologie et Immunogénétique CHU de Bordeaux



15^{es} JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : TAUPIN Jean-Luc

Titre : Immunogénétique et infection par le VIH

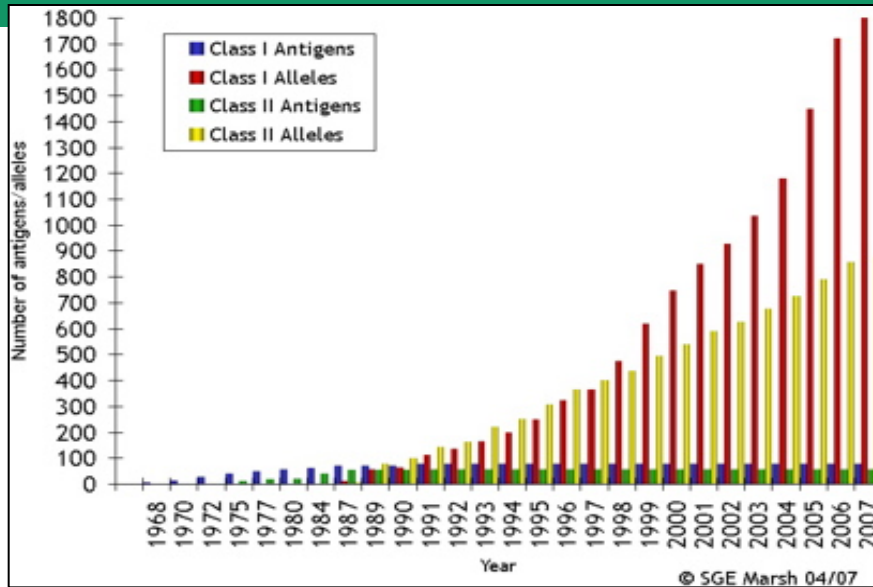
L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

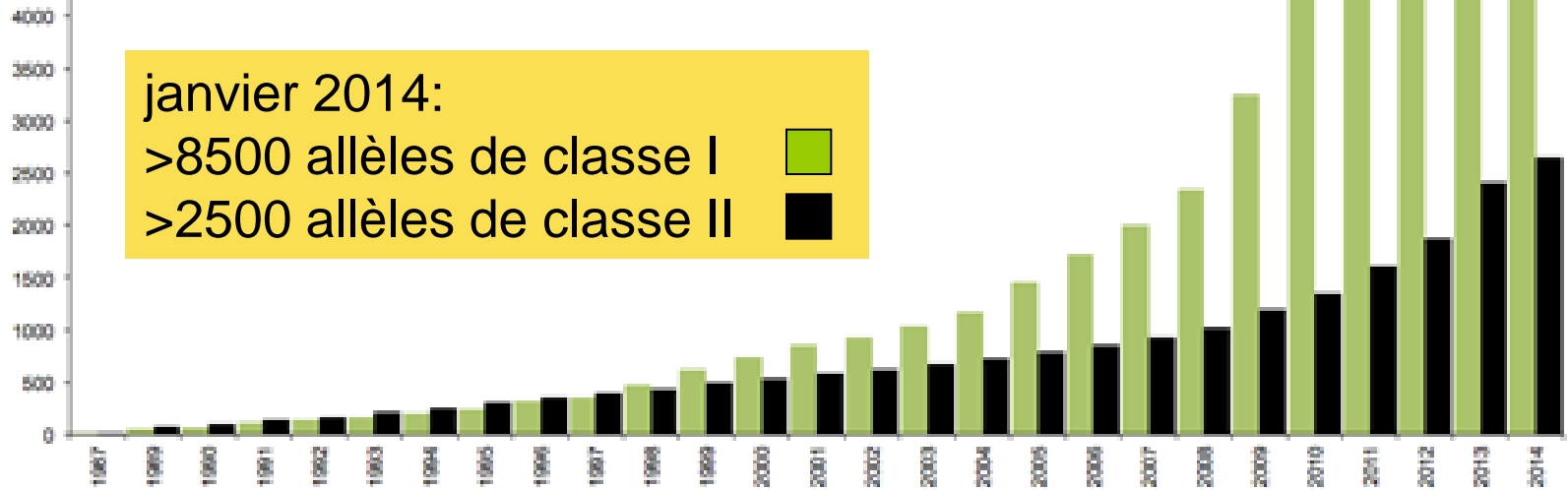


Le polymorphisme HLA

nombre d'allèles connus



janvier 2014:
 >8500 allèles de classe I
 >2500 allèles de classe II

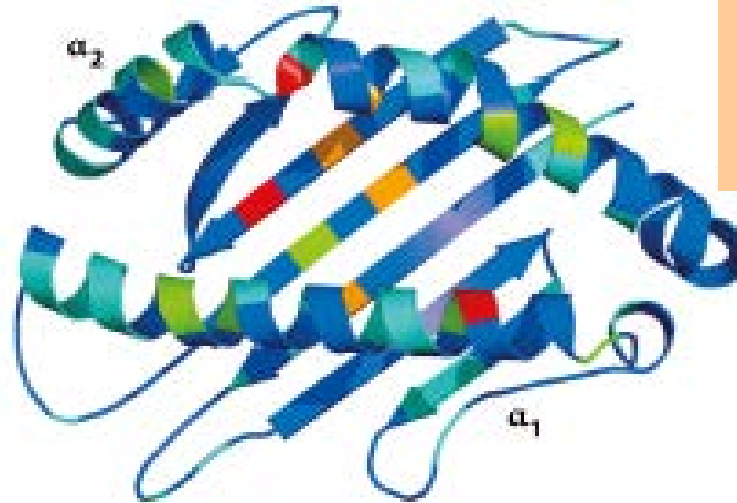


année

©SGE Marsh 01/2014

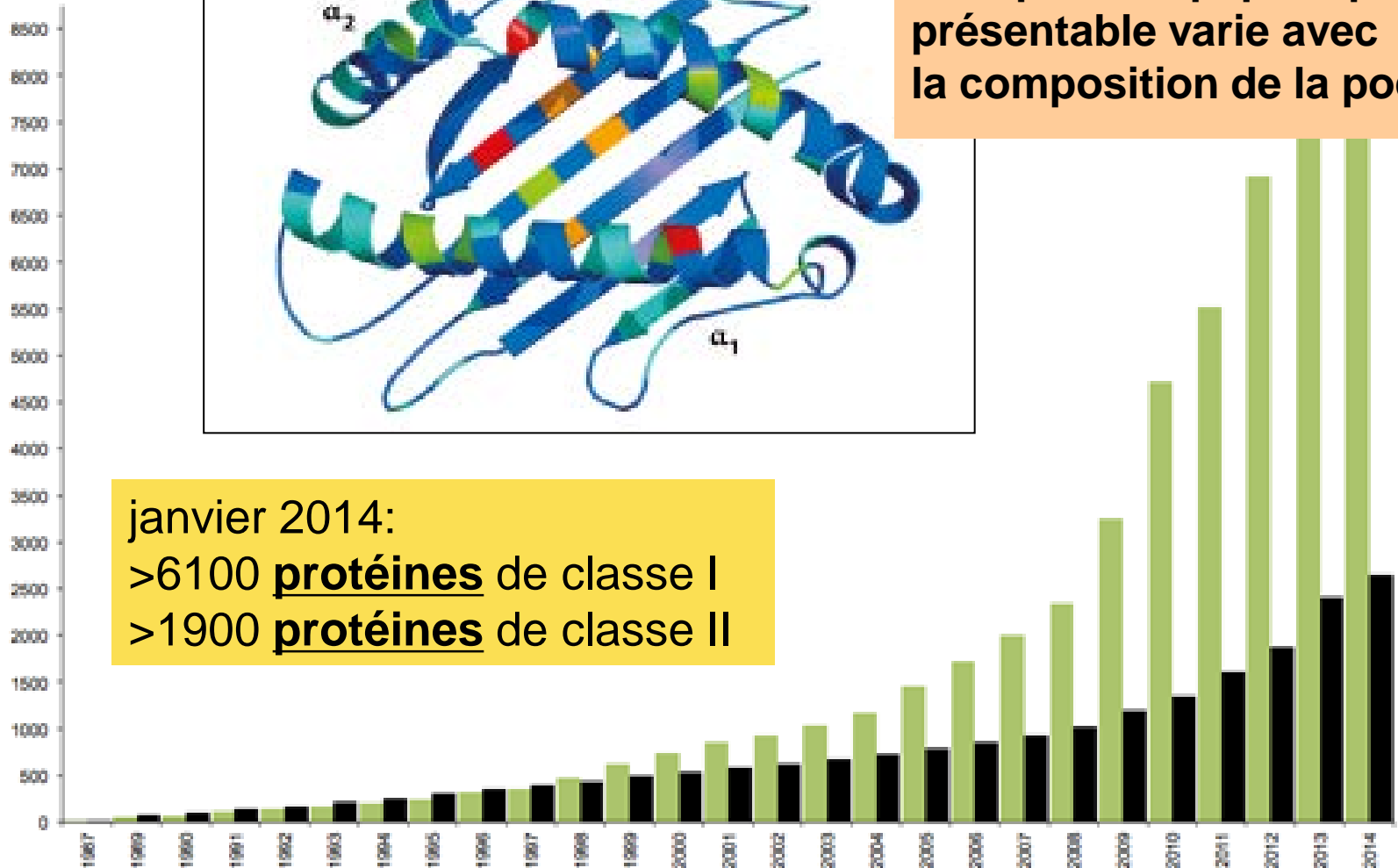
Le polymorphisme HLA

Classe I



Le répertoire peptidique présentable varie avec la composition de la poche

nombre d'allèles connus



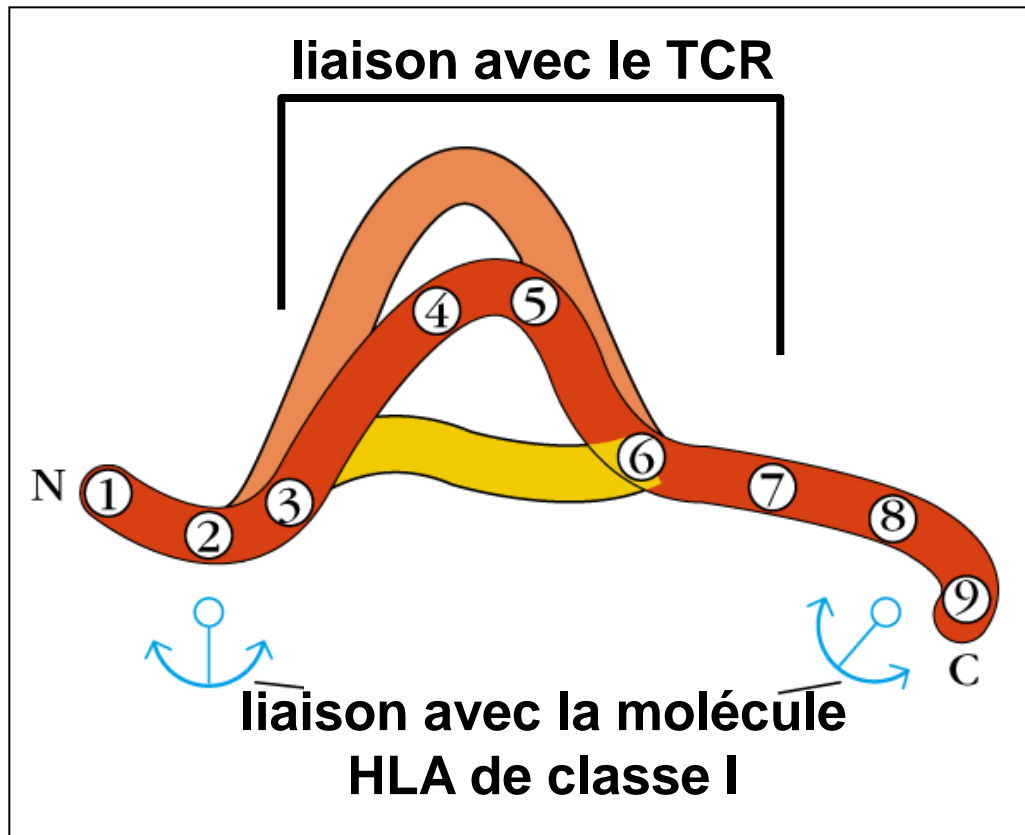
janvier 2014:
>6100 protéines de classe I
>1900 protéines de classe II

année

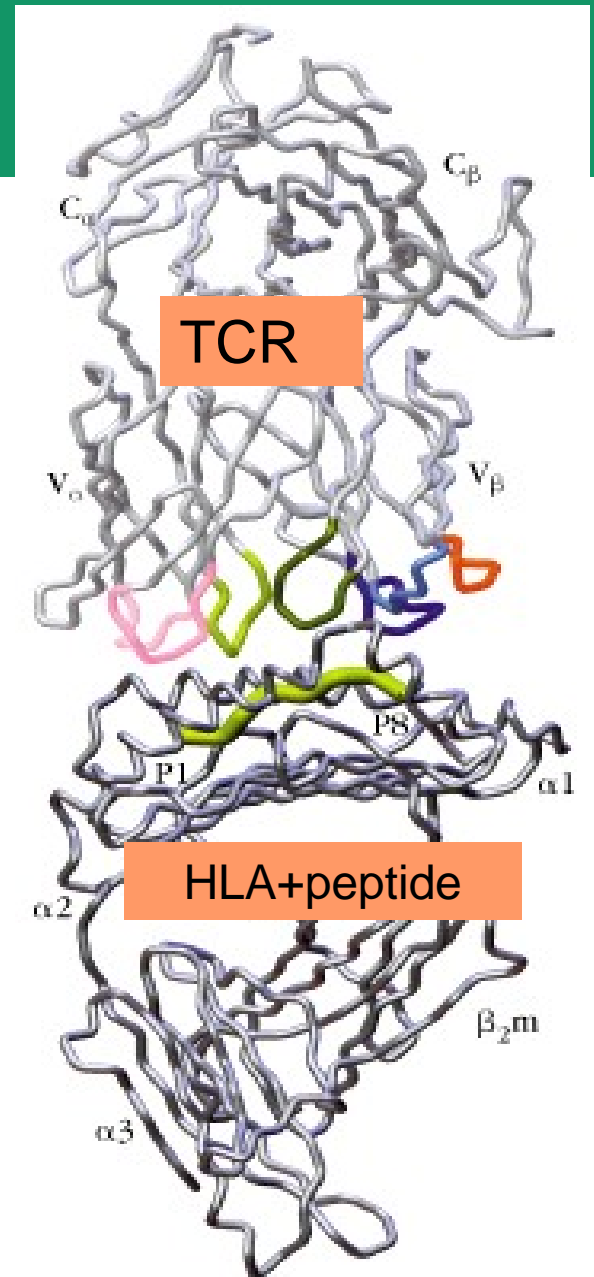
©SGE Marsh 01/2014

Le polymorphisme HLA

Présentation et reconnaissance



20^9 ($>5 \cdot 10^{11}$) peptides de 9 AA dans la nature



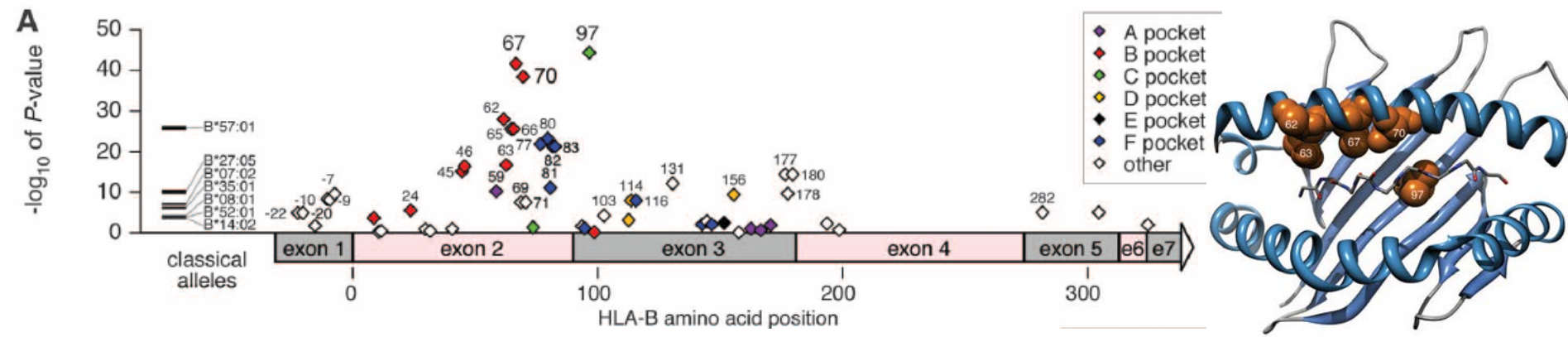
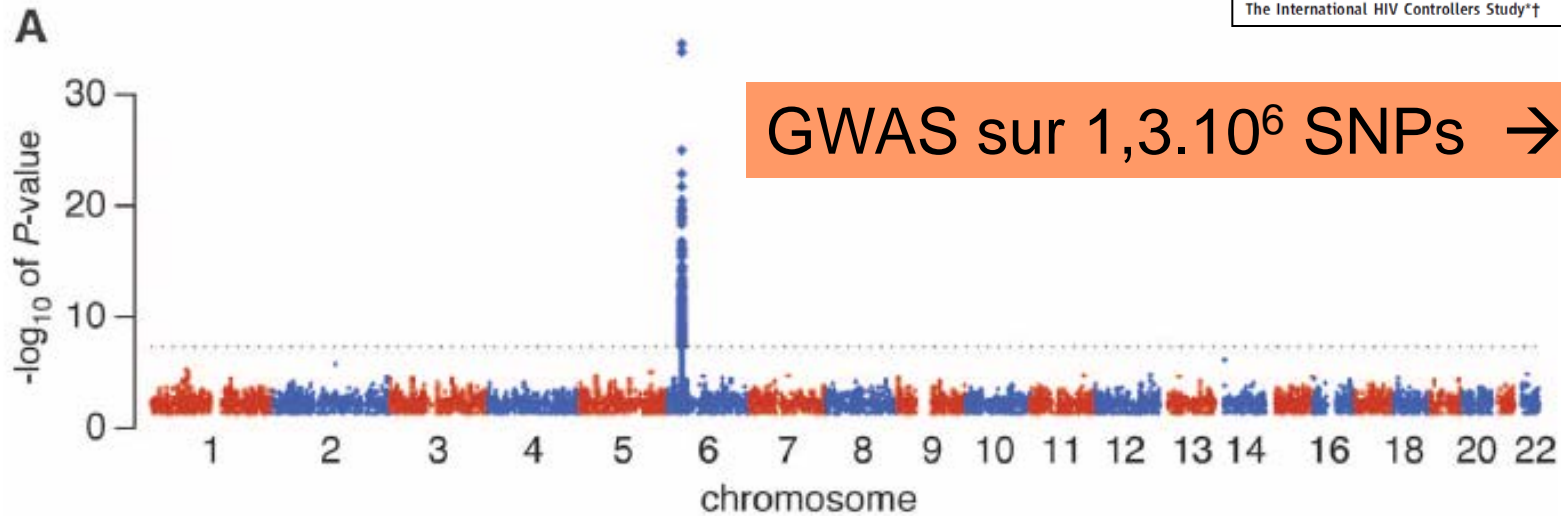
(Garboczi et al, Nature 1996)

HLA de classe I et VIH

The Major Genetic Determinants of HIV-1 Control Affect HLA Class I Peptide Presentation

The International HIV Controllers Study*†

SCIENCE VOL 330
10 DECEMBER 2010



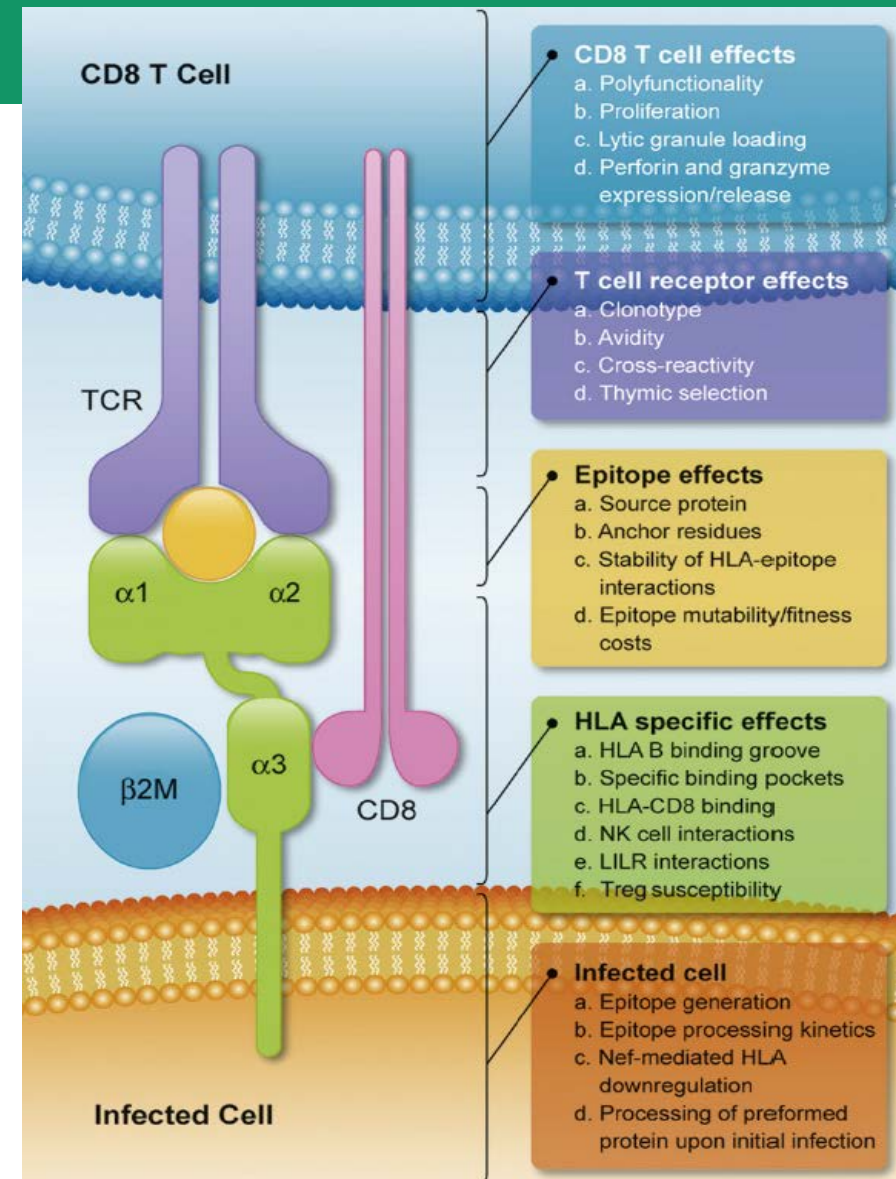
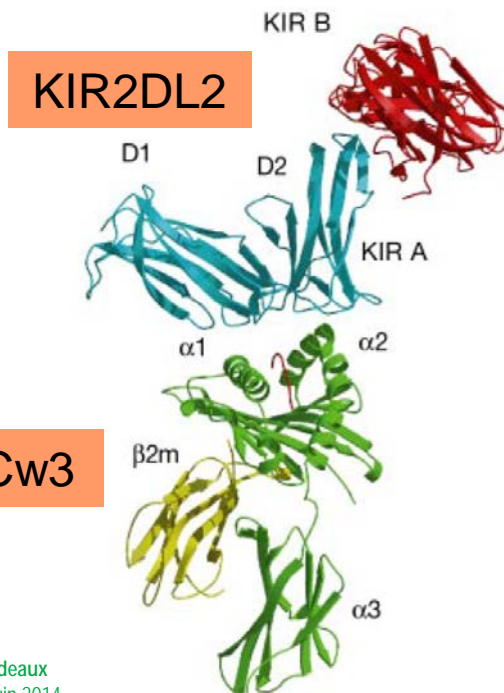
→ la présentation du peptide par HLA-B

HLA de classe I et VIH

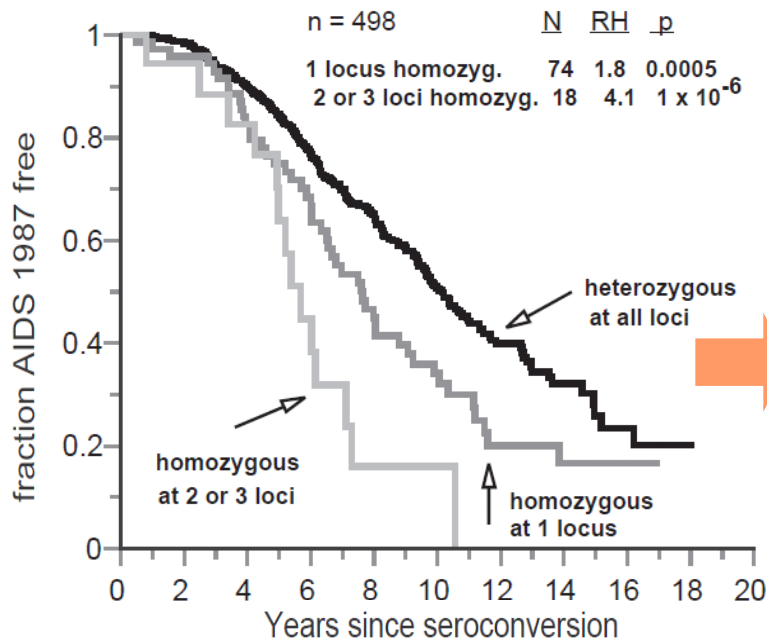
HLA de classe I

→ Reconnaissance par le T CD8+
 - dépendante du peptide
 - mais multifactorielle

→ Reconnaissance par les récepteurs NK
 - peut être influencée par le peptide



HLA de classe I et VIH : HLA-B

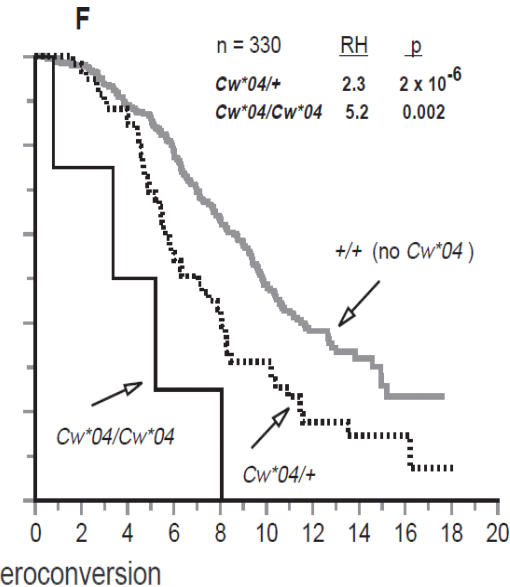
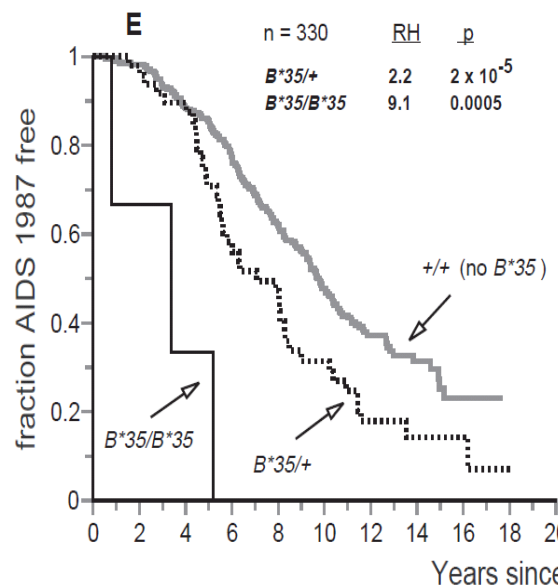


HLA and HIV-1: Heterozygote Advantage and B*35-Cw*04 Disadvantage
 Mary Carrington *et al.*
Science **283**, 1748 (1999);

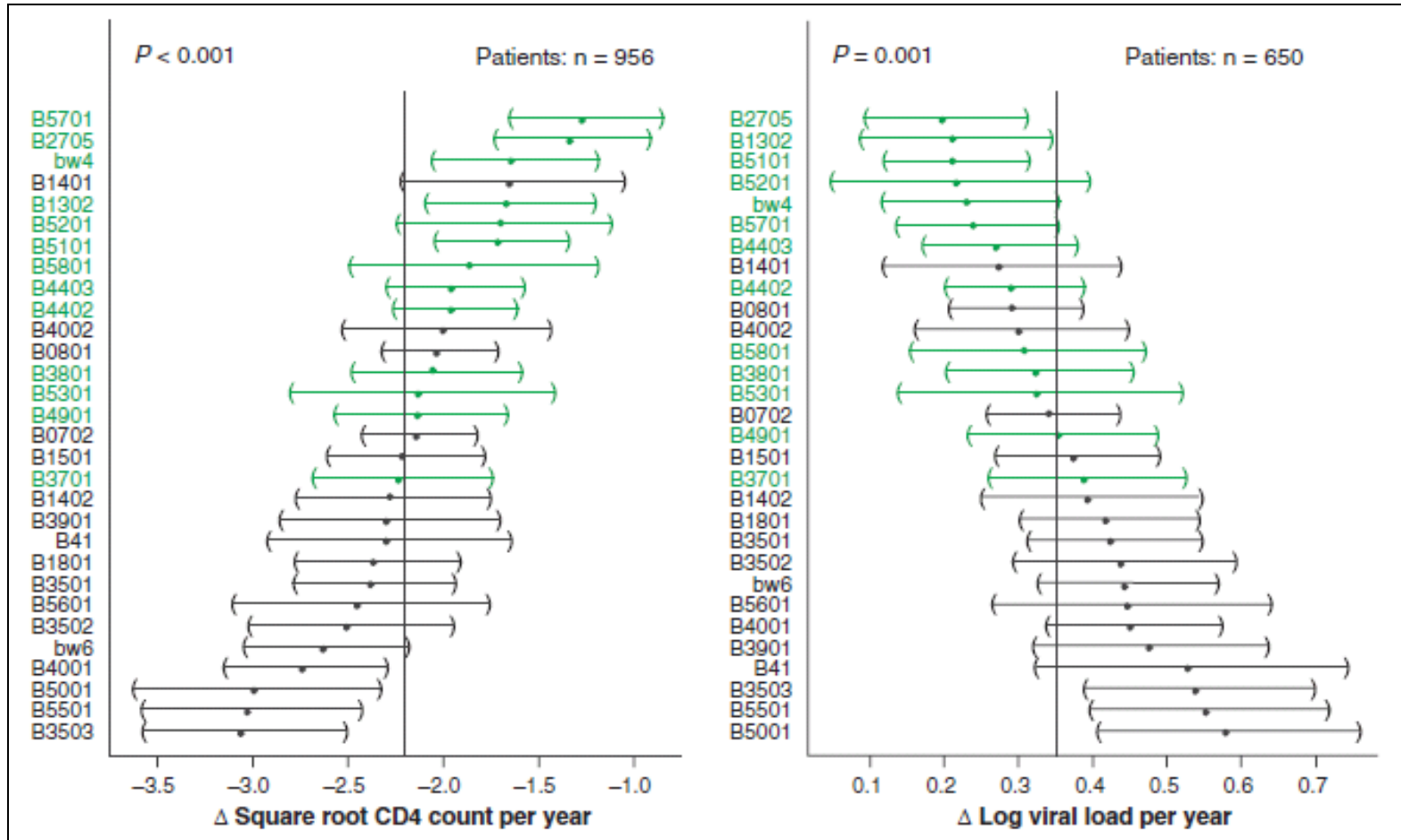
l'infection progresse moins vite chez l'hétérozygote pour tous les loci de classe I

certains antigènes HLA ont une influence considérable sur la vitesse d'évolution de l'infection : B35, Cw4

lequel ? déséquilibre de liaison +++



HLA de classe I et VIH : HLA-B

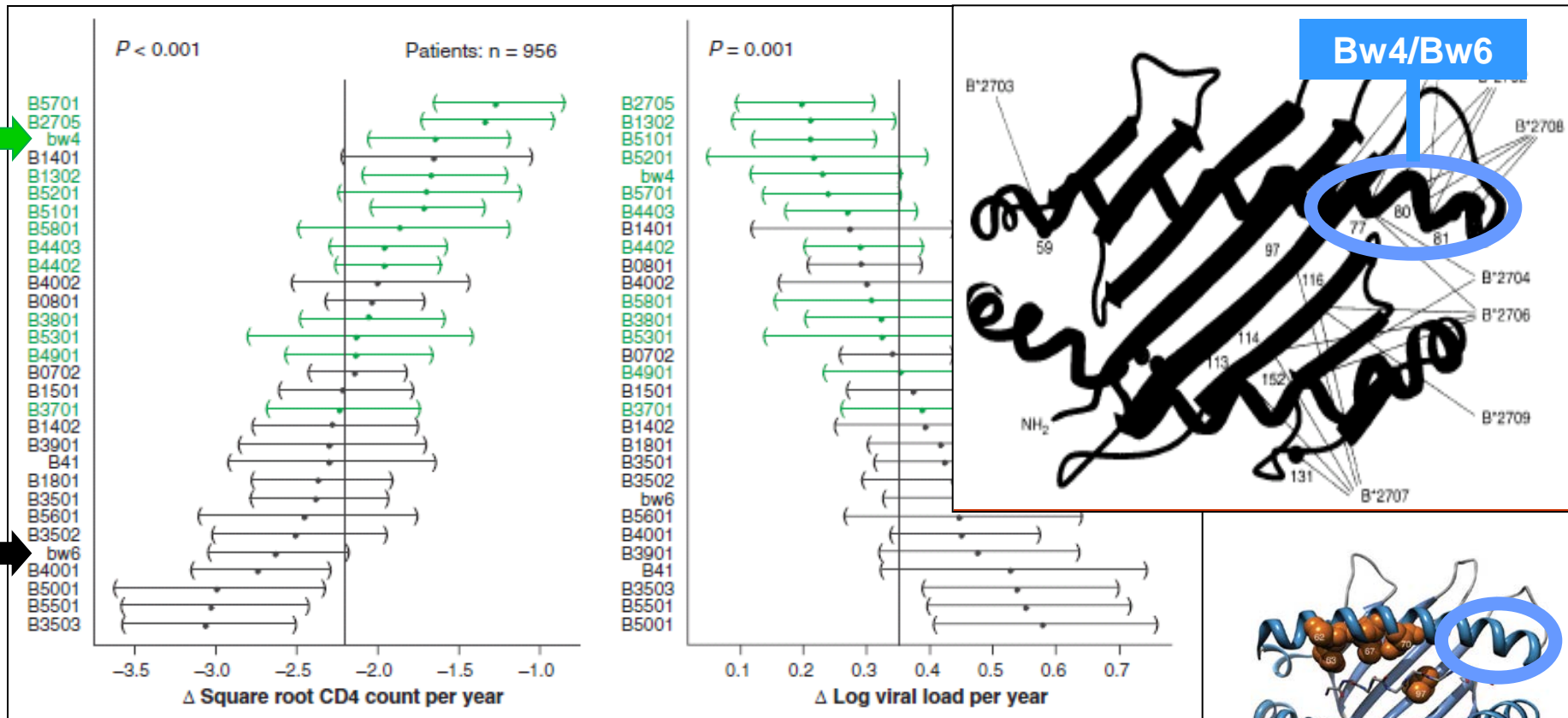


Effet des allèles HLA-B sur l'évolution du taux de CD4+ et de la charge virale

Maureen P. Martin
Mary Carrington

Immunological Reviews 2013
Vol. 254: 245-264

HLA de classe I et VIH : HLA-B



Effet des allèles HLA-B sur l'évolution du taux de CD4+ et de la charge virale

→ effet protecteur du caractère Bw4

HLA de classe I et VIH : HLA-B

Mécanismes

Allèles protecteurs

1) HLA-B57:

A Whole-Genome Association Study of Major Determinants for Host Control of HIV-1
Jacques Fellay *et al.*
Science 317, 944 (2007);

- 40% des *elite controllers* vs <10% des *non controllers*
- Présentation de peptides indispensables au virus (Gag)
non mutables sous peine de perte de *fitness* virale

2) HLA-B27:

- présente des peptides de Gag
- résistance par mutation à la présentation complexe : 3 AA
mais en cas de succès, pas de perte de *fitness*

... beaucoup d'autres allèles, mais à un niveau très variable, et surtout effet du polygénisme HLA gènes A+B+C , x2 , homo ou hétérozygotie...

HLA de classe I et VIH : HLA-B

Mécanismes

Effects of thymic selection of the T-cell repertoire on HLA class I-associated control of HIV infection

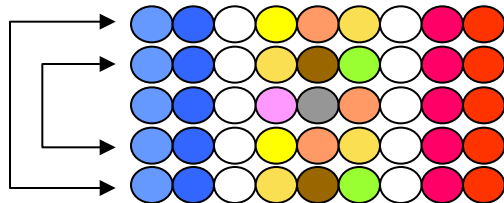
Andrej Košmrlj^{1,2*}, Elizabeth L. Read^{1,3,4*}, Ying Qi⁵, Todd M. Allen¹, Marcus Altfeld¹, Steven G. Deeks⁶, Florencia Pereyra¹, Mary Carrington^{1,5}, Bruce D. Walker^{1,7} & Arup K. Chakraborty^{1,3,4,8}

NATURE | Vol. 465 | 20 May 2010

Protéome humain

10⁷ peptides compatibles avec le HLA de classe I

70 000 pour B*57:01

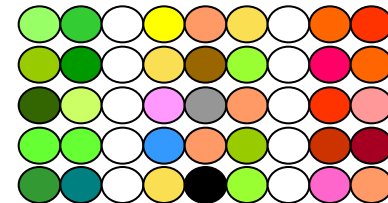


Sélection négative des thymocytes peu stringente

Répertoire antigénique (TCR) de LyT **plus large** en périphérie

bonne adaptation aux mutants viraux d'échappement

180 000 pour B*07:02



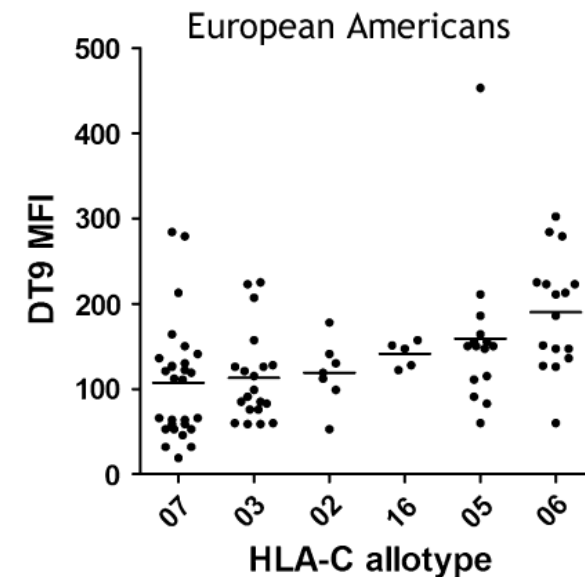
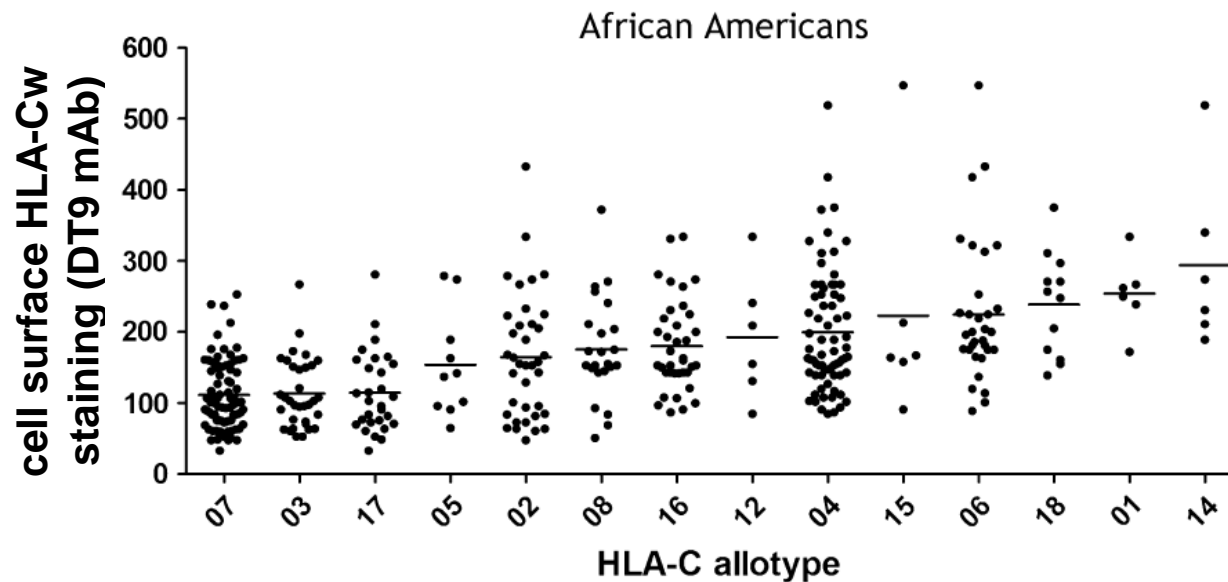
Sélection négative des thymocytes plus stringente

Répertoire antigénique (TCR) de LyT **moins large** en périphérie

moins bonne adaptation aux mutants viraux d'échappement

HLA de classe I et VIH : HLA-C

- 2^e candidat le plus significatif en GWAS (Pereyra et al, Science 2010)
- moins exprimé que HLA-A et -B
- résiste à l'action de Nef, qui inhibe l'expression de HLA-A et -B
- niveau d'expression cellulaire dépend de l'allèle:

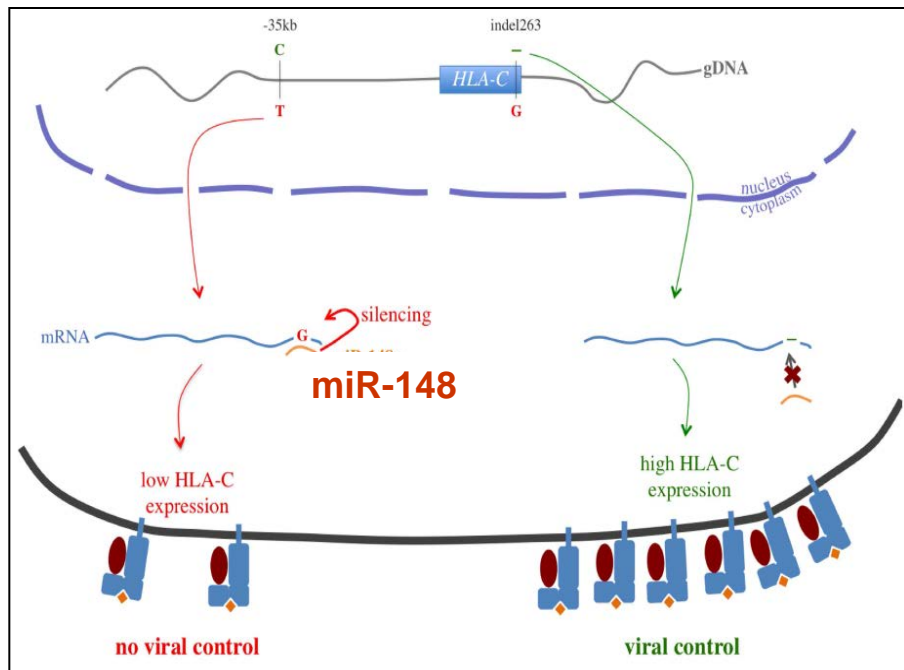


HLA de classe I et VIH : HLA-C

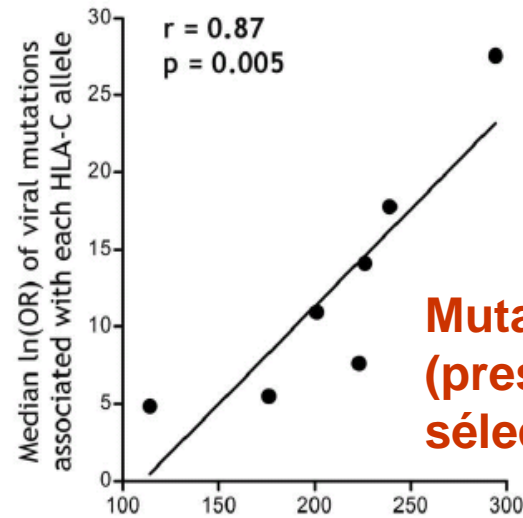
Differential microRNA regulation of *HLA-C* expression and its association with HIV control

Smita Kulkarni^{1,2*}, Ram Savan^{3*}, Ying Qi^{1,2}, Xiaojiang Gao^{1,2}, Yuko Yuki^{1,2}, Sara E. Bass¹, Maureen P. Martin^{1,2}, Peter Hunt⁴, Steven G. Deeks⁴, Amalio Telenti⁵, Florencia Pereyra², David Goldstein⁶, Steven Wolinsky⁷, Bruce Walker², Howard A. Young³ & Mary Carrington^{1,2}

28 APRIL 2011 | VOL 472 | NATURE | 495

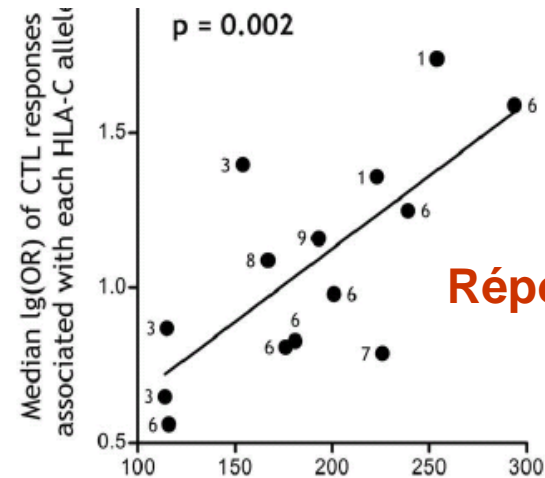


Un miRNA, via la région 3'-UTR de HLA-C, régule l'expression du HLA-C



Mutations virales (pression de sélection)

Expression level of the 7 different HLA-C alleles showing association with viral mutation

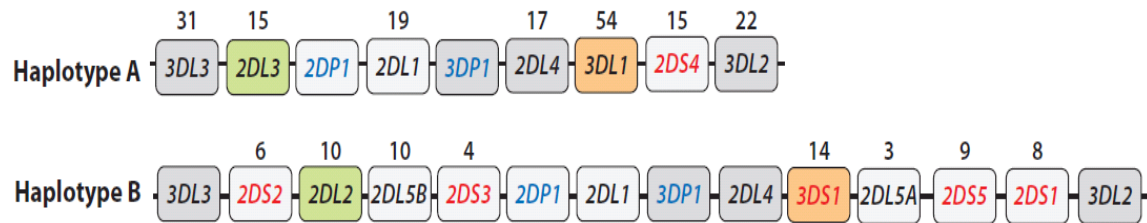


Réponse CD8

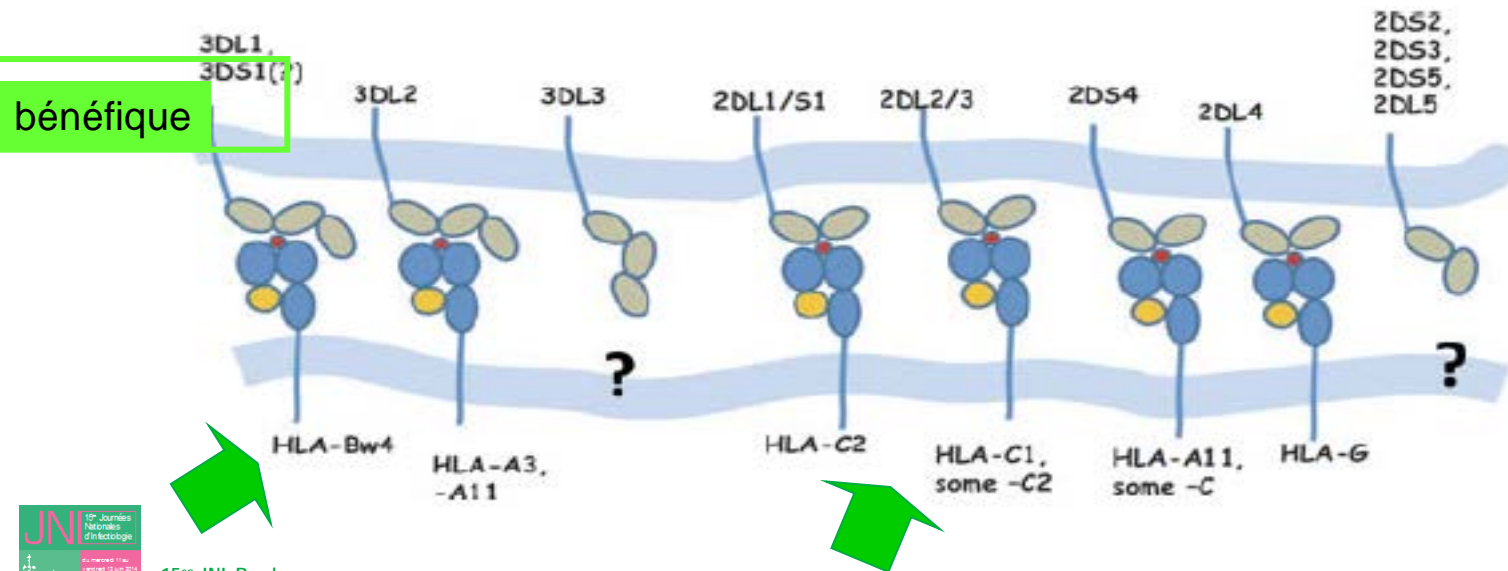
Expression level of the 14 different HLA-C alleles showing association with CTL response

Récepteurs NK et VIH : encore le HLA !!!!!

- Gènes KIR (chr 19) : récepteurs activateurs et inhibiteurs, liant HLA-C et Bw4

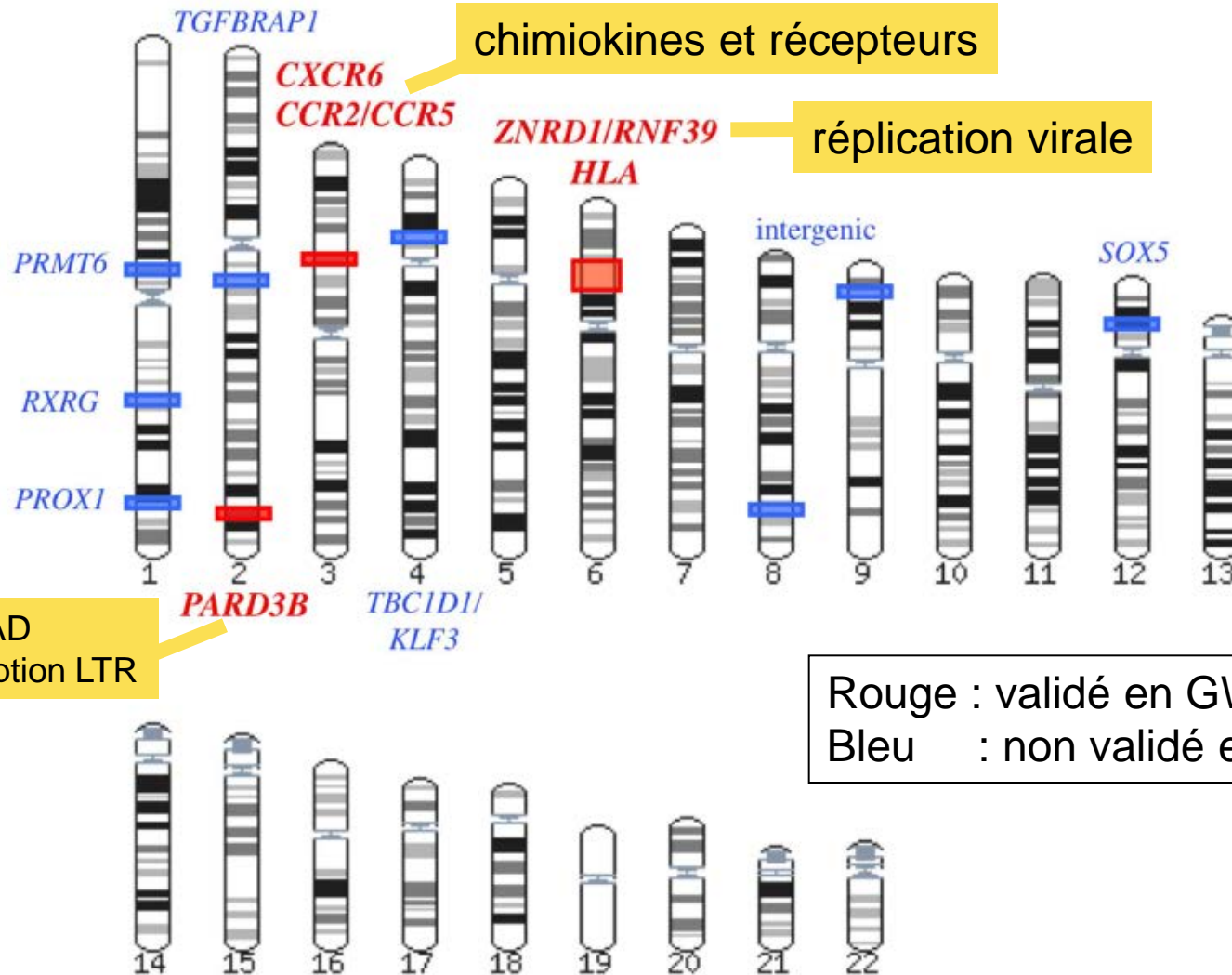


- HLA-C de groupe C1 ou C2 selon AA en positions 77 et 80



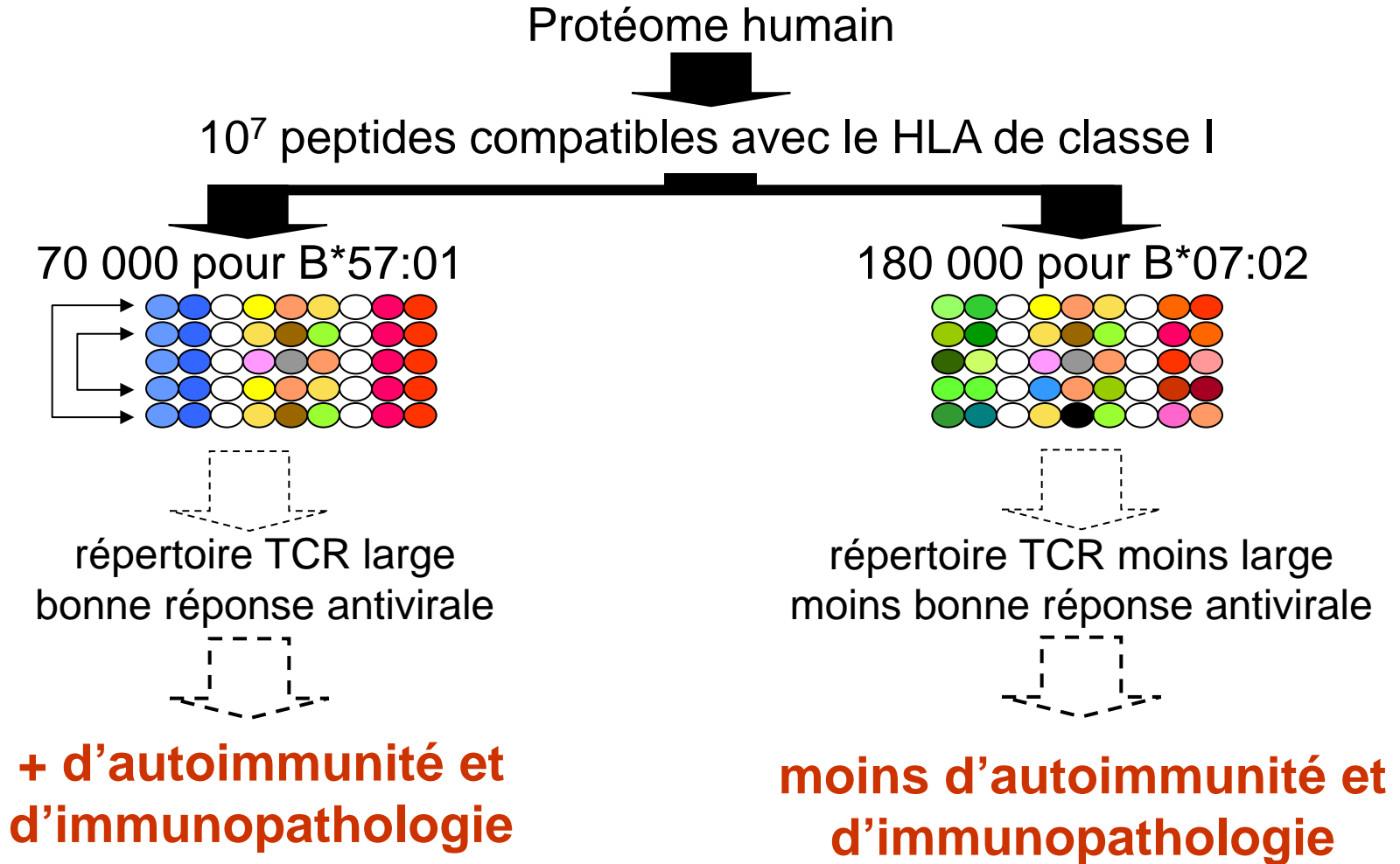
Maureen P. Martin
 Mary Carrington
Immunological Reviews 2013
 Vol. 254: 245-264

.... et le reste du génome ??????



Immunogenetics: genome-wide association of non-progressive HIV and viral load control: *HLA* genes and beyond

Prenons un peu de hauteur.....



MERCI pour votre attention

