

par **Claire Rousset**

Institut de Biologie Structurale

Groupe VIH et Virus Humains Persistants

## **Coévolution entre les glycoprotéines d'enveloppe du VIH et les anticorps neutralisants à large spectre ciblant la région du glycane N332**

**Thèse de Doctorat de l'Université de Grenoble**

Le VIH est la cause de la pandémie de SIDA depuis les années 1980. Avec plus d'un million de nouvelles infections chaque année, un vaccin prophylactique est indispensable pour bloquer de façon définitive la propagation du virus. Parmi les stratégies vaccinales, l'induction d'anticorps neutralisants à large spectre est une des plus prometteuses, car ceux-ci pourraient protéger contre l'infection par la grande diversité génétique des souches de VIH circulantes dans le monde. A ce jour, aucun immunogène n'a permis l'induction de tels anticorps, mais ils ont été isolés à partir de personnes infectées par le VIH. En effet, une faible fraction d'individus infectés développe des anticorps neutralisants à large spectre qui ciblent des régions vulnérables et conservées de la glycoprotéine d'enveloppe. La région du patch riche en mannose, centrée autour du glycane en position N332 de la gp120, est la plus fréquemment ciblée, et est à cet égard attractive d'un point de vue vaccinal.

Afin de mieux comprendre comment se développent les anticorps ciblant le patch riche en mannose, nous avons étudié un donneur sélectionné de la cohorte du Protocole C de l'International AIDS Vaccine Initiative, et ayant une activité neutralisante sérique exceptionnelle. Nous avons isolé, à partir des cellules sanguines de cet individu, deux lignées d'anticorps ciblant la région N332, que nous avons caractérisées pour leur activité neutralisante et dont nous avons cartographié l'épitope. Nous avons également cartographié le paratope d'une lignée d'anticorps issue d'un autre donneur du Protocole C ciblant également la région N332. Nos résultats font apparaître la diversité de solutions adoptées pour atteindre une neutralisation à large spectre contre cette région. Les études de lignées, telles que nous l'avons entreprises, permettent d'appréhender comment la coévolution anticorps-virus conduit à la sélection d'anticorps neutralisants à large spectre. Le but ultime est d'utiliser les connaissances ainsi générées, pour mettre au point des immunogènes et des protocoles d'immunisations, visant à induire des lignées d'anticorps spécifiques et à conduire leur évolution vers la neutralisation à large spectre.