

par **Romy Rouzeau**

Institut de Biologie Structurale

Groupe Complement, anticorps et maladies infectieuses

Anticorps Neutralisants à Large Spectre contre le VIH : mise au point de stratégies d'isolement et application à deux neutraliseurs d'élite

Thèse de Doctorat de la Communauté Université Grenoble Alpes

Certains individus infectés par le VIH développent des anticorps neutralisants à large spectre (AcNLS) dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe (Env) et capables de bloquer l'infection en dépit de la grande diversité génétique du virus. Un vaccin qui induirait une telle réponse anticorps (Ac) pourrait probablement protéger contre l'infection par le VIH. Ma thèse porte sur la caractérisation des AcNLS de 2 donneurs neutraliseurs d'une large cohorte africaine de primo infectés.

Nos travaux ont d'abord visé à cartographier l'épitope de Env majoritairement ciblé par les AcNLS du sérum du donneur PC02, afin d'utiliser cette information pour la réalisation d'un tri différentiel des lymphocytes B du donneur et l'isolement d'AcNLS. Malgré l'emploi de différentes méthodes, un épitope des AcNLS de PC02 n'a pu être identifié, menant au remaniement des stratégies d'isolement d'AcNLS utilisées habituellement dans le laboratoire. Les nouvelles stratégies de tri, basées sur une sélection par de multiples Env trimériques recombinantes, couplée à de l'activation cellulaire B et à un criblage fonctionnel ont toutefois été appliquées au second donneur PC94.

Pour ce dernier, des travaux préliminaires avaient permis l'isolement de deux lignées d'AcNLS. Ces Ac ne récapitulant pas l'extraordinaire capacité de neutralisation du sérum, l'hypothèse a été faite que d'autres Ac devaient compléter cette neutralisation. L'application des stratégies de tri mentionnées précédemment a permis d'isoler de nouvelles cellules B porteuses d'Ac à haut potentiel de neutralisation : 33 Acs ont pu être produits et testés et 13 ont montré une activité neutralisante avec une largeur de spectre notable. Dix Ac appartenaient à l'une des deux familles d'Ac identifiées antérieurement, 1 à la seconde famille, tandis que 2 provenaient de nouvelles lignées. Les spectres de ces 2 AcNs semblent se compléter, avec l'un plutôt actif contre les virus de clade B et l'autre contre ceux de clade C. La dynamique d'apparition de ces lignées d'AcN, leurs relations de coopération et leur épitope sur Env restent à déterminer.

Ainsi, les nouvelles stratégies ont donc été efficaces pour isoler des AcNLS chez PC94, avec la récupération de 2 lignées déjà identifiées et de 2 nouvelles lignées. Toutefois, bien que complété, le spectre de neutralisation du sérum n'est toujours pas entièrement expliqué. La non-isolation de certains AcNLS du sérum pourrait s'expliquer par l'utilisation d'appâts dont la conformation serait trop éloignée des Env virales ou par la rareté des cellules B d'intérêt. Celles-ci pourraient également avoir été sélectionnées au départ mais leurs AcNLS n'ont pu être re-produits à cause du rendement imparfait des étapes d'activation, d'amplification génique, de clonage ou de production. Ces résultats permettront tout de même l'alimentation de stratégies vaccinales visant à induire des AcNLS.