

Caractérisation du réservoir viral dans l'infection par le VIH de type 2

Laboratoire : INSERM UMR 1137 – IAME : Infections Antimicrobials Modelling Evolution

Directeur : Pr Erick DENAMUR, courriel: erick.denamur@inserm.fr, tél : 01.57.27.77.39

Equipe d'accueil : Decision Science in Infectious Diseases (Diane DESCAMPS et Sylvie DEUFFIC-BURBAN)

Directeur de thèse : Pr Diane DESCAMPS, courriel : diane.descamps@aphp.fr, tel : 01.40.25.61.50

Co-encadrant : Dr Héloïse DELAGREVERIE, courriel : heloise.delagreverie@aphp.fr, tel : 01.48.95.51.23

Rationnel : Le VIH est un rétrovirus, dont la forme ADN s'intègre dans le génome humain des cellules cibles infectées. Ce « réservoir viral » va entraîner une persistance définitive de l'infection, malgré l'efficacité des trithérapies antirétrovirales. L'infection par le VIH de type 2 est différente de celle du VIH-1 avec une évolution naturelle ralentie, souvent spontanément sans réplication virale, et une progression lente de la maladie. L'infection VIH-2 constitue donc un modèle d'infection rétrovirale atténuée et la compréhension des déterminants viraux et/ou immunologiques du contrôle de l'expression du réservoir viral pourrait être d'une grande valeur dans la lutte contre la pandémie et pour le développement de stratégies thérapeutiques de contrôle viral « fonctionnel ». La cohorte nationale ANRS CO5 VIH-2, mise en place en 1994, est coordonnée par le service de virologie de l'hôpital Bichat Claude Bernard (Pr Diane Descamps, Inserm UMR1137) et représente une opportunité unique de travailler sur les questions liées à la physiopathologie particulière de l'infection par le VIH2.

Objectifs du projet de thèse :

1. *Cibles cellulaires du réservoir viral :* l'infection VIH-2 est associée à des perturbations immunes particulières avec une répartition inhabituelle des sous-populations T CD4+ circulantes chez les patients *long-term non progressors*⁴ et un déficit immunitaire associé à une mauvaise récupération des T CD4+ sous traitement. L'étudiant étudiera la part des sous-populations lymphoïdes infectées dans le réservoir viral sanguin chez différents profils de patients et la présence de marqueurs d'activation et d'épuisement immunitaire par des analyses de cytométrie de flux et de tri cellulaire, ainsi que le potentiel d'activation et de prolifération cellulaire *in vitro*.
2. *Quantification et caractérisation des sites d'intégration du génome du VIH-2 dans le génome humain :* il n'existe pas de données cliniques concernant la localisation du réservoir VIH-2 dans l'ADN humain. Dans l'infection VIH-1, les rares patients « Elite controllers », qui contrôlent spontanément la réplication virale sans traitement comme de nombreux patients porteurs du VIH-2, auraient une intégration virale fortement orientée vers les régions non codantes, loin des sites d'initiation de la transcription¹. Les résultats préliminaires de notre laboratoire montrent qu'une stratégie de capture-enrichissement/NGS n'est pas performante sur les faibles charges virales du VIH-2 des échantillons cliniques pour le séquençage des sites d'intégration. L'étudiant travaillera à l'adaptation au VIH-2 d'une approche d'amplification ciblée couplée au séquençage long fragment (PCIPSeq²) avec optimisation de l'enrichissement en séquences virales. L'analyse des cellulothèques de la cohorte CO5 VIH-2 aura pour objectif de cartographier les intégrations du VIH-2 dans le génome humain et de comparer les résultats obtenus pour le VIH-2 avec les données publiées pour le VIH-1, et de comparer VIH-2 de groupe A et VIH-2 de groupe B.
3. *Analyse génomique des virus intégrés :* le séquençage long fragment, associé à l'identification du site d'intégration, permettra d'estimer la part de réservoir viral fonctionnel ou défectif parmi les séquences VIH-2 obtenues (motifs d'hypermutation, codons stop, délétions) ; une étude princeps de trois patients sous traitement antirétroviral suggérant que seuls 2.5% du réservoir VIH-2 seraient intacts et capables de produire du virus³.
4. *Reconstruction des génomes viraux complets à partir des échantillons cliniques :* les génomes complets du VIH-2 seront valorisés dans une analyse phylogénétique de diversité de l'épidémie française, et versés à la database publique NCBI où ils sont rares en particulier pour le groupe B.

Pr Diane Descamps, le 12/05/2023

