

Trois gènes de résistance au virus du SIDA identifiés

Embargo au jeudi 19 juillet 2007, 20h

Communiqué de presse – 17 juillet 2007

Une toute nouvelle stratégie de recherche dans la lutte contre le SIDA vient d'apporter des résultats majeurs dans la compréhension du processus d'infection par le virus HIV. C'est en analysant le génome complet de centaines de patients atteints du SIDA que les équipes du consortium de recherche Euro-CHAVI, dirigé par le Prof. Amalio Telenti de l'Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne, ont pu identifier trois gènes fortement impliqués dans les mécanismes de résistance au virus HIV naturellement activés chez certains individus. Des résultats extrêmement prometteurs publiés ce jour dans la prestigieuse revue *Science*.

Les êtres humains témoignent d'une extrême variabilité dans leur vulnérabilité à l'infection par le virus HIV et notamment dans la manifestation de symptômes cliniques suivant cette infection. L'une des différences les plus claires et les plus étonnantes est le taux de virus circulant dans le plasma des individus dans la phase non symptomatique qui précède l'apparition du SIDA. D'un individu à l'autre, les configurations génétiques à l'origine de ces différences peuvent présenter des centaines de milliers de variations.

Certains individus se défendent naturellement contre le virus HIV

L'idée de trouver l'explication génétique de la capacité qu'ont certains individus à se défendre naturellement contre le SIDA est dès lors devenue une priorité pour les chercheurs d'Euro-CHAVI. Ce consortium, dirigé par le Prof. Amalio Telenti de l'Institut de microbiologie de l'UNIL, constitue le bras européen du projet génétique dirigé par le Dr David Goldstein au CHAVI-Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology, Université de Duke, Etats-Unis. Créé en 2006, Euro-CHAVI rassemble les responsables de huit cohortes européennes et d'une cohorte australienne qui suivent au total quelque 30'000 patients atteints du SIDA. Une mine d'or d'informations accumulées depuis des années. Une quantité impressionnante de données dont il restait à extraire l'explication recherchée. C'est en analysant, dans une première phase, le génome complet de quelque 500 patients à l'aide de plateformes de génotypage à haut débit que le Dr Jacques Fellay, jeune chercheur de l'UNIL-CHUV, actuellement en stage à l'Université de Duke grâce à une bourse du Fonds national suisse, a réussi l'exploit d'identifier trois des gènes les plus impliqués dans l'auto-défense contre le HIV.

«L'émotion était à son comble au moment où les segments de ADN concernés nous ont soudain sauté aux yeux. Parmi les millions de données analysées, la piste que nous voulions trouver s'est soudain révélée dans le vaste tableau pointilliste que nous observions. Je me rappellerai longtemps de cet instant précis qui a gravé dans ma mémoire la date du 2 mars 2007 et illuminé le visage de tous ceux qui étaient réunis à Duke pour une séance de travail décisive».

Le travail d'une équipe internationale et interdisciplinaire

Pas moins de 27 chercheurs (deux équipes de foot avec suppléants!) se sont impliqués dans ce projet dont la complexité exigeait de réunir des compétences très diverses. Une dizaine de médecins, des immunologues et des généticiens ainsi que tous les spécialistes nécessaires pour assurer le traitement de la masse

de données à analyser (informaticiens, statisticiens et expert des technologies de génotypage) se sont donc mobilisés dans cette aventure complexe et coûteuse, tant du côté américain qu'en Suisse. Avec un apport conséquent des participants suisses, de Lausanne, Genève et Zurich. Deux jeunes chercheurs ont contribué de manière remarquable au projet: le Dr Jacques Fellay, premier auteur de l'article publié dans *Science*, et le Dr Sara Colombo, coordinatrice de l'étude.

L'aboutissement d'une stratégie de recherche risquée

Pour Amalio Telenti, cette découverte essentielle vient couronner des années d'efforts dans la mise en place d'une nouvelle stratégie de recherche basée sur l'analyse d'un grand nombre de données génétiques. «Ce succès n'aurait pas été possible sans le soutien que le Fonds national nous a régulièrement apporté et son appui financier décisif pour l'établissement de la Swiss HIV Cohort Study dès 1987. C'est dans ce cadre qu'a été initiée, dès 2002 à Lausanne, la collecte de données génétiques concernant le SIDA. Cette même année, l'attribution du Prix Leenaards de la recherche scientifique m'a permis d'initier cette voie de recherche considérée alors comme très aventureuse. Plus récemment, la mobilisation conjointe des Fondations Leenaards et Jeantet, de la Loterie romande, de la Société académique genevoise et du NCCR Frontiers in Genetics ont permis la mise sur pied de l'Association Infectigen qui coordonne différents projets de recherche concernant la susceptibilité humaine à l'infection sur l'Arc lémanique. J'aimerais aussi exprimer ma reconnaissance aux quelque 6'000 patients et aux Commissions d'éthique qui nous ont fait confiance et nous ont permis, au cours des années, d'accumuler les données nécessaires pour arriver à ce très beau résultat. Une approche génomique aussi massive constitue une première dans l'histoire des maladies infectieuses. Elle s'est révélée efficace pour le SIDA et pourrait, dans les années à venir, être utile pour des centaines de laboratoires impliqués dans le combat contre la méningite, la malaria, la tuberculose ou encore l'hépatite C. Notre démarche consiste en quelque sorte à chercher une aiguille – un gène de résistance - dans une botte de foin. Nous venons d'en trouver trois pour ce qui concerne le SIDA !».

Pour plus de renseignements

Prof. Amalio Telenti
Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne, CHUV
Tél. + 41 (0)21 314 05 50 / 41 03, Amalio.Telenti@chuv.ch
www.chuv.ch/imul

Une photo du professeur Telenti peut être obtenue à l'adresse
http://www.chuv.ch/imul/imu_at_gd_format.jpg.

Pour vous parler plus en détail de cette percée scientifique, le Prof. Amalio Telenti organise un point presse le

jeudi 19 juillet de 9h à 10h

salle de conférence de l'IMUL, av. du Bugnon 48

(bâtiment brun/ocre, entrée depuis l'avenue du Bugnon sous un arche 150m après la PMU,
étage des combles, trois étages depuis l'entrée du bâtiment)

En cas d'intérêt, merci d'annoncer votre participation à Mme Jocelyne Egloff, tél. 021 314 40 56, e-mail jocelyne.egloff@chuv.ch.

Merci de respecter strictement l'embargo fixé par la revue *Science*
au jeudi 19 juillet 2007 à 20h.

Embargo au jeudi 19 juillet 2007, 20h

Communiqué de presse – 17 juillet 2007

Communiqué en anglais

Genomic Analysis Uncovers New Targets for HIV Vaccine

DURHAM, N.C. – In a massive scientific undertaking, an international team of researchers has identified three gene variants in the DNA of 486 people infected with HIV that appear to have helped some of the patients fight off the virus and delay the onset of full-blown AIDS.

The researchers expect the new findings to aid the search for an HIV vaccine that would work by boosting the protective effects of one or more of these genes, and help the body's own immune system overcome an infection. One of the genes looks particularly attractive as a vaccine target.

The study, published early online by the journal *Science* July 19, 2007, was directed by David Goldstein at Duke University, and Amalio Telenti at the University of Lausanne in Switzerland and is the first large cooperative study with major findings arising from the Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology, (CHAVI) a \$300 million, seven-year project funded by the National Institute of Allergy and Infectious Disease in 2005, led by Barton Haynes at Duke.

It took the international genetics team, called EuroCHAVI, pooling their cohorts of carefully selected patients and using the latest in genome-wide screening technology, 18 months to discover the three genes, that together greatly increase our knowledge of why patients differ in how well they can control the virus that causes AIDS.

These findings represent only the first in what investigators said will be a series of future genome-wide studies to pinpoint additional targets for HIV vaccines. In the new analysis, patients with the specific gene variants in key immune system cells appear to be much better at controlling the proliferation of the virus after infection. These gene variants are known as polymorphisms.

These results not only approximately double our understanding of the factors that influence variation amongst individuals in how they control HIV-1, but also point towards new mechanisms of control" said David Goldstein, Ph.D., director of the Center for Population Genomics and Pharmacogenetics at Duke's Institute for Genome Sciences & Policy. Goldstein is the senior author of the paper.

"As we expand the number of patients in future studies conducted by CHAVI researchers, we aim to discover even more polymorphisms that could provide additional clues of how some patients are better able to control the virus than others," Goldstein. "This should ultimately lead to novel targets for vaccines, the primary goal of CHAVI."

Two of the polymorphisms found were in genes controlling the human leukocyte antigen (HLA) system, which plays a major role in the immune system by identifying foreign invaders and "tagging" them for destruction.

Two of the HLA genes, known as HLA-A and B, are "turned off" by HIV when it enters the body, which keeps the immune system from recognizing the virus as foreign. HLA-C however is not thought to be turned off by HIV-1. Our results suggest that for some individuals at least HLA-C is involved in controlling HIV-1. Since HIV-1 appears unable to shut off HLA-C, unlike A and B, HLA-C may represent an Achilles heel of HIV, according to Goldstein, who said that a vaccine could be designed to elicit an HLA-C mediated response which HIV-1 might be unable to defuse.

"This study was the first time a genome-wide approach has been used for an infectious disease," Goldstein said. "Past studies have looked at individual candidate genes. Since different people respond differently to infections, a better understanding of how immune system genes control responses to infections should help us design better treatments and more effective vaccines."

"CHAVI was designed to do big science, and the results of this analysis represent just the first of what should be many advances," Haynes said. "The technology used and collaborative efforts involved were truly remarkable – together as a group we were able to do something that none of us individually could accomplish. The results of this and future CHAVI studies should help individual laboratories across the world perform research to better understand the virus."

When someone becomes infected with HIV, the amount of virus in the blood spikes as the virus multiplies. After this peak, the amount of virus in the blood, known as the viral load, gradually decreases and then levels off, a period during which patients do not exhibit symptoms of their disease. The viral load during this leveling out is an indication of how well the patients' own immune system is battling the virus, and this is the point in the infection's natural history that the researchers studied.

The CHAVI investigators wanted to study those patients who had many sequential blood samples taken during this plateau in viral load. Before their analyses began collaborators in the EuroChavi consortium, coordinated by Amalio Telenti (University of Lausanne), sifted through data collected from more than 30,000 patients who had blood samples taken as a part of nine studies in Europe and Australia. They arrived at 486 patients who had had multiple blood tests documenting viral loads after infection and before they started receiving antiretroviral treatment.

The three polymorphisms were identified after all the blood samples were screened for more than 555,000 polymorphisms and battery of statistical tests performed..

Additionally, the researchers discovered many other polymorphisms that may confer protection for patients but whose effects did not reach statistical significance. However, some of these polymorphisms could ultimately be shown to play a major role when future analyses involving more patients are performed, the researchers said.

Patients involved in the study came from Switzerland, Italy, United Kingdom, Australia, Spain and Denmark. The genetic analysis was performed at Duke and at the Universities of Lausanne and Geneva, Switzerland. CHAVI is a consortium of scientists from Duke, Harvard, Oxford, University of North Carolina-Chapel Hill, and University of Alabama-Birmingham.

Note to editors: David Goldstein can be reached at (919) 684-0896 or d.goldstein@duke.edu.

Bart Haynes can be reached at (919) 684-5384 or hayne002@mc.duke.edu.

Amalio Telenti can be reached at +41 21 314 0550 or amalio.telenti@chuv.ch.

A photograph of Goldstein is available at <http://www.dukemednews.com/gallery/detail.php?id=1521>.

A photograph of Haynes is <http://www.dukemednews.com/gallery/detail.php?id=1096>.

A photograph of Telenti is available at http://www.chuv.ch/imul/imu_at_gd_format.jpg.