



Réseaux thématiques du FRQS – Programme 2017-2018

PROPOSITION DE RÉSEAU

Demande de renouvellement de subvention

Présentée par

Réseau sida et maladies infectieuses - FRQS

Directeur Mark A Wainberg, Ph.D.

Section 1.4 – Retombées représentatives des activités du réseau (Maximum 2 pages)

Dresser la liste des 10 résultats les plus représentatifs des activités du réseau. Décrire brièvement chaque résultat, comment le réseau a contribué et son impact sur la thématique de recherche.

Des chercheurs du réseau (en caractère gras sur la référence) participant à l'étude HIPVIRG ont été les premiers à démontrer que la réponse et la durée de traitement au HAART contre le VIH diminuait le risque de développer des lésions précurseurs du cancer de l'anوس causées par le VPH chez les hommes infectés par le VIH. Ils ont également démontré l'importance du tabagisme dans la progression des lésions anales précancéreuses, tels qu'ils l'ont publié dans un article scientifique (**de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vézina S, Coté P, Macleod J, Allaire G, Hadjeres R, Franco Eduardo L., Coutlée F.** Highly active antiretroviral therapy and higher CD4 T lymphocyte counts reduce the risk of progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases* 52:1174-1181. 2011) La cohorte HIPVIRG a été supportée en parti par le réseau ainsi que par l'infrastructure de génomique du VPH, et a permis un travail concerté des cliniques majeures spécialisées dans la lutte contre le VIH au Québec.

L'équipe du M Klein a démontré que la marijuana n'est pas associée à la progression de la fibrose hépatique chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC (Brunet L, Moodie EEM, **Rollet K**, Cooper C, Walmsley S, Potter M, **Klein MB**, and the Canadian Co-infection Cohort Investigators. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C co-infection: a longitudinal cohort analysis. *Clinical Infectious Diseases* 57(5):663-670, 2013). Ce travail, réalisé grâce aux cohortes du réseau, a changé l'opinion largement répandue que la marijuana est nocive dans le cadre du VHC, de sorte qu'il a été cité dans de nombreuses lignes directrices internationales (e.g. WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection, 2014 and EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection, 2014).

Les équipes de N Shoukry et J Bruneau ont démontré que les personnes qui ont éliminé spontanément une première infection par le VHC peuvent être protégées si elles sont réexposées au virus. Dans ce cas, la protection contre la réinfection est associée avec l'expansion des cellules T mémoires polyfonctionnelles (Abdel-Hakeem MS, Bédard N, Murphy D, **Bruneau J, Shoukry NH**. Signatures of protective memory immune responses during hepatitis C virus reinfection. *Gastroenterology*. 147(4):870-881, 2014). Cet article a été souligné par les éditeurs dans un commentaire spécial "Ces résultats aident à mieux comprendre comment la protection contre la réinfection du VHC est possible et apportent des éléments importants pour la mise au point d'un vaccin efficace contre le VHC". Ce travail a été réalisé grâce aux infrastructures de leukaphérèse, biobanques et cohortes du réseau.

Des chercheurs du réseau sous le leadership de A Finzi, ont été les premiers à montrer que les molécules mimant le récepteur cellulaire CD4 (CD4mc) « forcent » l'enveloppe du VIH à prendre sa forme liée à CD4 et conséquemment à sensibiliser les cellules infectées à une réponse immunitaire de type anticorps dépendant (ADCC). (Richard J., Veillette M., Brassard N., Iyer SS., **Roger M.**, Martin L., Pazgier M., Schön A., Freire E., **Routy JP.**, Smith III AB., Park J., Jones DM., Courter JR., Melillo BN., **Kaufmann DE.**, Hahn BH., Permar S., Haynes B, Madani N., Sodroski J., **Finzi A.** CD4 Mimetics Sensitize HIV-1-Infected Cells to ADCC. *PNAS*. 19;112 (20):E2687-94, 2015). Ces travaux ont été réalisés grâce aux infrastructures de leukaphérèse, biobanques et cohortes du réseau et ont été décrits comme étant une percée majeure dans le domaine d'étude dans plus de 100 journaux scientifiques comme étant de grand intérêt dans les efforts actuels afin de trouver une cure fonctionnelle pour les personnes infectées par le VIH.

Grâce à un partenariat entre le programme québécois de génotypage de la résistance du VIH et les infrastructures de génotypage résistance et spécimens viraux du réseau, les équipes de M Wainberg, B Brenner et M Roger ont identifié un nouveau schéma de mutations de résistance au dolutégravir chez un patient infecté par le VIH. (Hardy I, **Brenner B**, Quashie P, Thomas R, Petropoulos C, Huang W, Moisi D, **Wainberg M, Roger M**. Evolution of a novel pathway leading to dolutegravir resistance in a patient harboring N155H and multiclass drug resistance. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 70 (2): 405-411, 2015). Ce travail apporte une meilleure connaissance des mécanismes de résistance au dolutégravir et aux autres molécules de la classe des inhibiteurs de l'intégrase virale.

Le groupe de E Cohen a récemment mis en évidence un nouveau mécanisme par lequel le VIH échappe à la réponse antivirale induite par les cellules dendritiques plasmacytoides. En effet, cette étude a démontré qu'à travers la protéine accessoire Vpu, le VIH exploite un processus impliquant un récepteur inhibiteur (ILT7) et son ligand (BST2/tetherin) pour réprimer l'activation de la réponse antivirale par les cellules dendritiques plasmacytoides (**Bego MG.**, Bérubé-Côté É., Aschman N. Mercier J., Weissenhorn W. and **Cohen EA**. Vpu Exploits the Cross-Talk between BST2 and the ILT7 Receptor to Suppress Anti-HIV-1 Responses by Plasmacytoid Dendritic Cells. *PLoS Pathogen*. 11:e1005024. 2015). Compte tenu que les CDPs jouent un rôle protecteurs important durant les étapes précoces de l'infection VIH à travers leur capacité à produire des interférons et des cytokines, il est fort probable que ce mécanisme d'évasion immunitaire facilite l'établissement d'une infection systémique et persistante. L'impact de ce travail réalisé grâce aux infrastructures de

leukaphérèse du réseau a été souligné par La Presse qui a nommé MG Bego et E Cohen, Personnalité de la semaine en Aout 2015.

Les équipes de F Coutlée, E Franco et MH Mayrand grâce à l'accès à plusieurs cohortes et banques de spécimens du groupe dont la cohorte HIPVIRG, et grâce aux analyses moléculaires de la plateforme de génomique VPH du réseau, ont investigué le phénomène d'interférence entre les génotypes qui permet indirectement d'investiguer le phénomène de remplacement de génotypes du VPH suite à la vaccination massive contre certains génotypes oncogènes. Ces investigations ont été publiées dans plusieurs journaux scientifiques (**1**) Tota JE, Ramana-Kumar AV, Jiang M, Dillner J, Walter SD, Kaufman JS, **Coutlée F**, Villa LL, **Franco EL**. Epidemiological Approach to Evaluate the Potential for Human Papillomavirus Type Replacement Post-vaccination. *American Journal of Epidemiology* 178 (4): 625-634, 2013.; **2**) Tota JE, Ramanakumar AV, Villa LL, Richardson H, Burchell AN, Koushik A, **Mayrand MH**, **Coutlee F**, **Franco EL**. Evaluation of Human Papillomavirus Type Replacement Post-vaccination Must Account for Diagnostic Artifacts: Masking of HPV52 by HPV16 in Anogenital Specimens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 24:286-90, 2015 décrit les approches épidémiologiques possibles pour investiguer ce phénomène, déterminé pour la première fois chez les femmes de façon prospective que l'acquisition des génotypes non vaccinaux n'était pas influencée par les infections actives par les génotypes vaccinaux. Ils ont été les premiers à rapporter que les tests de PCR consensus pour le génotypage des VPHs pourraient entraîner une surévaluation fautive du phénomène.

Plusieurs équipes de recherche du réseau sous le leadership de C Tremblay ont identifié pour la première fois IL-32 comme un marqueur de progression (déclin des CD4, augmentation de la charge virale et inflammation) de la maladie VIH chez les patients VIH positifs progressseurs lents. (El-Far M, Kouassi P, Sylla M, Zhang Y, Fouda A, Fabre T, Goulet JP, **van Grevenynghe J**, Lee T, Singer J, Harris M, **Baril JG**, **Trottier B**, **Ancuta P**, **Routy JP**, **Bernard N**, **Tremblay CL**. Proinflammatory isoforms of IL-32 as novel and robust biomarkers for control failure in HIV-infected slow progressors. *Scientific Reports* 15 (6): 22902, 2016). Ce travail réalisé grâce aux infrastructures de leukaphérèse, HLA, biobanques et cohortes du réseau apporte une meilleure compréhension des mécanismes immunologiques dans la pathogénèse du VIH. De plus, Drs tremblay et Wainberg en collaboration avec les groupes communautaires ont participé à l'essai clinique de prophylaxie pré-exposition, Ipergay, qui a définitivement démontré l'efficacité de cette approche et changer les pratiques cliniques et de santé publique (Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46)

Des chercheurs du réseau sous la direction de D Kaufmann ont mis au point une technique de détection extrêmement précise des rares cellules qui cachent le virus et résistent aux traitements antirétroviraux. Cette étude a été publiée en article vedette (**Baxter AE**, Niessl J, Fromentin R, **Richard J**, Porichis F, Brassard N, Alshafi N, **Routy JP**, Walker BD, **Finzi A**, **Chomont N**, **Kaufmann DE**. Single-cell characterization of viral translation-competent latent reservoirs in HIV-infected individuals. *Cell Host & Microbe.* 14;20(3):368-80, 2016). Ces travaux infrastructures de leukaphérèse, biobanques et cohortes du réseau ont été décrit comme une percée majeure pour l'étude des cellules servant de réservoirs au VIH et peuvent faciliter l'évaluation de stratégies de cure du VIH.

Une étude de JP Routy et collaborateurs du réseau a démontré pour la première fois que le testicule humain est un site de privilège immunitaire lié une expression élevée de deux voies métaboliques kynurénine et purinergique contribuant à la persistance du VIH (**Jenabian MA**, Costiniuk CT, Mehraj V, Ghazawi FM, Fromentin R, Brousseau J, **Brassard P**, Bélanger M, **Ancuta P**, Bendayan R, **Chomont N**, **Routy JP**. Immune tolerance properties of the testicular tissue as a viral sanctuary site in ART-treated HIV-infected adults. *AIDS* Sep 24 2016). Cette publication est accompagnée d'un éditorial mettant en évidence l'importance de considérer les tissus réservoirs du VIH dans le cadre d'un traitement à long terme. Ces travaux ont été réalisés grâce à la collaboration entre les chercheurs du réseau

Plusieurs de ces contributions majeures ont été réalisés par des chercheurs réguliers (D Kaufmann, A Finzi, N Chomont, A Jenabian, J van Grevenynghe) et chercheurs associés(Baxter AE, Richard J, Bego MA) qui se sont joints au réseau au cours de la dernière période de subvention.