

Information sheet for [Lodge et al., «Host MicroRNAs-221 and -222 Inhibit HIV-1 Entry in Macrophages by Targeting the CD4 Viral Receptor» Cell Reports, Oct 2017](#)

Blood and biological samples, generously provided by anonymous HIV-negative healthy volunteers, allowed us to obtain macrophages and to investigate how these cells can resist viral infection. Macrophages are cells which can survive long after being infected by HIV, and if infected, will produce only low amounts of virus. Macrophages can also infiltrate many organs, were they are thought to establish HIV reservoirs. Reservoirs are cells and tissues where HIV is able to hide and persist in a dormant state, even when a person is taking effective antiretroviral therapy and has an undetectable viral load. However, we found that macrophages can resist HIV infection by using microRNAs. These small RNAs are generated by the cell and are increasingly found to regulate basic cellular processes in health and disease. Two microRNAs, 221 and 222, inhibit HIV infection of macrophages by reducing the level of CD4, the molecule which allows HIV to enter cells. These results were published in the prestigious journal *Cell Reports* in October 2017.

1) What was the goal of our study?

Macrophages in cell culture derived from blood monocytes are not efficiently "infectable" by HIV. The goal of this study was to find out more on how macrophages resist the infection. Using highly specialized techniques, we separated both HIV-resistant and HIV-susceptible macrophages from macrophage cultures infected with the virus in the laboratory. Then, using new technology, we compared the different amounts of microRNAs in each population. MicroRNAs are small molecules that control the expression of genes and proteins. Elevated levels of microRNAs-221 and -222 are found in the HIV-resistant population, and also in HIV resistant "activated" macrophages. These microRNAs reduce the amount of CD4, the important receptor by which HIV enters cells, which leads to less infection overall.

2) How is this study related to a cure for HIV, or to HIV prevention?

While antiretroviral therapy is generally successful in controlling the viral load in people with HIV and preventing progression to AIDS, currently available antiretrovirals don't completely eliminate all HIV-infected cells. Indeed, a very small amount of virus remains dormant and hidden in HIV reservoirs, and is able to restart HIV replication if the person living with HIV goes off treatment. Thus, research for a cure must target cellular reservoirs such as HIV infected macrophages: much research is presently focusing on HIV infection in organs such as the colon and brain that seem to harbor HIV-infected macrophages. Understanding how some macrophages become resistant to HIV infection will inform and guide future strategies aimed at limiting the establishment of reservoirs in macrophages.

3) Why are patient samples important to this research?

This project would not have been possible without the participation of volunteers. Monocytes were isolated from donated blood samples, and from these cells were derived in the laboratory the macrophages necessary for our studies. We were also fortunate to have access to matched blood samples and colon biopsies from a number of healthy HIV-negative participants; these materials enabled us to link elevated microRNA-221 levels with greater HIV resistance in gut macrophages, as the latter represent a more authentic and relevant context.

4) What was learned? What next?

This study showed that microRNAs inhibit HIV-1 infection of macrophages. MicroRNAs are important gene regulators that are potentially involved in several aspects of HIV infection. Here, we focused on their role as antiviral factors that limit HIV infection of macrophages, which are cells that are part of the HIV reservoir. Much is still needed to learn of microRNAs and their potential use in targeting HIV reservoirs and to purge HIV-1 infected cells from the body. Strategies that would safely enhance the synthesis of microRNAs 221 and 222 in macrophages would render these cells resistant to HIV infection and limit the establishment of the HIV reservoir.

Information pour l'étude de [Lodge et al., «Host MicroRNAs-221 and -222 Inhibit HIV-1 Entry in Macrophages by Targeting the CD4 Viral Receptor» Cell Reports, Oct 2017](#)

Des échantillons sanguins et biologiques, généreusement fournis par des volontaires anonymes séronégatifs, nous ont permis d'isoler des macrophages et d'étudier comment ces cellules peuvent résister à l'infection par le virus. Les macrophages sont des cellules qui peuvent survivre longtemps après avoir été infectées et, lorsqu'infectées, ne produisent que de faibles quantités de virus. Les macrophages peuvent également s'infiltrer dans de nombreux organes, et ainsi être un « réservoir » de VIH. Les réservoirs sont des cellules ou des tissus où le VIH est capable de se cacher et de persister à l'état dormant, même si une personne prend un traitement antirétroviral efficace et a une charge virale indétectable. Nous avons constaté que les macrophages peuvent résister à l'infection par le VIH en utilisant des microARN. Ces petits ARN sont générés par la cellule et sont connus pour réguler les processus cellulaires de base au maintien de la santé et peuvent être impliqués dans certaines maladies. Deux microARN, 221 et 222, inhibent l'infection par le VIH des macrophages en réduisant le taux de CD4, la molécule qui permet au VIH de s'accrocher pour entrer dans les cellules. Ces résultats ont été publiés dans le prestigieux journal *Cell Reports* en octobre 2017.

1) Qu'est-ce que notre étude démontre?

Les macrophages en culture cellulaire dérivés de monocytes sanguins ne sont pas efficacement « infectables » par le VIH. Le but de cette étude était de découvrir comment les macrophages résistent au VIH. En utilisant des techniques hautement spécialisées, nous avons séparé en laboratoire les macrophages résistants au VIH de ceux sensibles au VIH. Puis, en utilisant une nouvelle technologie, nous avons comparé les différentes quantités de microARN dans chaque population. Les microARN sont de petites molécules qui contrôlent l'expression des gènes et des protéines. Des niveaux élevés de microARN-221 et -222 ont été trouvés dans la population résistante au VIH, ainsi que dans les macrophages « activés » résistants au VIH. Ces microARN réduisent la quantité de CD4, le récepteur par lequel le VIH pénètre dans les cellules, les rendant donc moins susceptibles au virus.

2) Comment cette étude est-elle reliée à une guérison du VIH?

Alors que la thérapie antirétrovirale réussit généralement à contrôler la charge virale chez les personnes infectées par le VIH et à prévenir leur progression vers le sida, les antirétroviraux actuellement disponibles n'éliminent pas complètement toutes les cellules infectées par le virus. En effet, une très petite quantité de virus reste en dormance, cachée dans les réservoirs du VIH, et est capable de relancer la réplication du virus si la personne vivant avec le VIH interrompt son traitement. Ainsi, la recherche pour la guérison doit cibler les réservoirs cellulaires tels que les macrophages infectés par le virus: de nombreuses recherches se concentrent actuellement sur l'infection par le VIH dans des organes tels que le côlon et le cerveau, organes qui semblent abriter des macrophages infectés par le virus. Comprendre comment certains macrophages deviennent résistants à l'infection guidera les stratégies futures visant à limiter l'établissement de réservoirs dans les macrophages.

3) Pourquoi les échantillons de patients sont-ils importants pour cette recherche?

Ce projet n'aurait pas été possible sans la participation de volontaires. Les monocytes ont été isolés à partir d'échantillons de sang donnés et des macrophages ont été obtenus de ces dons, nécessaires à nos études. Nous avons également eu la chance d'avoir accès à des échantillons de sang assortis aux biopsies de côlon correspondants, provenant d'un certain nombre de participants séronégatifs; ces échantillons nous ont permis de faire le lien entre les niveaux élevés de microARN-221 et une plus grande résistance au VIH dans les macrophages intestinaux, ces derniers représentant un contexte plus authentique et pertinent.

4) Qu'est ce qui a été appris? Quelle est la suite?

Cette étude a montré que les microARN inhibent l'infection par le VIH-1 des macrophages. Les microARN sont des régulateurs de gènes importants qui sont potentiellement impliqués dans plusieurs aspects de l'infection par le virus. Ici, nous nous sommes concentrés sur leur rôle en tant que facteurs antiviraux qui limitent l'infection par le VIH des macrophages, qui sont des cellules qui font partie du réservoir. Il reste encore beaucoup à apprendre des microARN et de leur utilisation potentielle pour cibler les réservoirs et pour purger les cellules infectées par le VIH du corps. Des stratégies qui amélioreraient la synthèse des microARN 221 et 222 dans les macrophages rendraient ces cellules résistantes à l'infection à VIH et limiteraient l'établissement du réservoir de VIH.