

# Vers un vaccin contre le VIH : des anticorps induits par un peptide de la gp41 neutralisent le virus et inhibent sa pathogénèse

Vincent Vieillard et Patrice Debré

Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, INSERM U1135, CNRS ERL8255, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), 83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France

Auteur correspondant : Patrice Debré, [patrice.debre@aphp.fr](mailto:patrice.debre@aphp.fr)

Reçu le 11 août 2015

**Résumé** – Malgré de nombreuses tentatives, un seul essai vaccinal a montré la possibilité de prévenir l'infection VIH. Cette capacité, malheureusement très partielle, était due à l'action d'anticorps, montrant ainsi l'importance de l'immunité humorale dans la lutte contre le VIH. L'absence de cible spécifique n'a cependant pas permis d'identifier les propriétés d'un déterminant épitopique viral. Or, dans la perspective d'un candidat vaccin qui puisse être à double potentiel, préventif et thérapeutique, il apparaît utile de pouvoir à la fois neutraliser le virus et, de manière indépendante, inhiber sa pathogénèse. Nous rapportons le cas d'un candidat vaccin à partir d'un peptide de la gp41 qui induit des anticorps capables d'avoir cette double fonction.

**Mots clés** : VIH / déficit immunitaire / neutralisation / vaccin

**Abstract** – Towards a vaccine against HIV: antibodies raised by a gp41 peptide neutralize the virus and inhibit pathogenesis.

In spite of numerous attempts, only one vaccine candidate showed a potentiality to prevent HIV infection. Such capacity, unfortunately partial, was due to the activity of specific antibodies, indicating the importance of humoral responses. However, the lack of a specific target did not allow to identify an epitope able to stimulate such a response. In addition, in view of a vaccine with preventive and therapeutic activities, it seems of interest to both be able to neutralize the virus and prevent its pathogenesis. We have identified a gp41 peptide inducing antibodies with such dual properties, therefore representing a future vaccine candidate to test functional capacities to fight HIV infection.

**Key words**: HIV / immune deficiency / neutralization / vaccine

---

Les vaccins contre les maladies infectieuses peuvent être alternativement conçus pour neutraliser les pathogènes, comme dans le cas de la poliomyélite, la rougeole, la rage, ou pour lutter contre leurs conséquences délétères, dans celui de la diphtérie ou du tétanos. Rarement ils peuvent conjuguer de manière indépendante les deux objectifs, ce qui peut être utile quand les effets ne sont que partiels lors d'une vaccination préventive, et d'autant plus

indispensable lors de vaccination thérapeutique. Or l'infection VIH pose de difficiles problèmes à la conception de vaccins pour de multiples raisons liées à sa structure, tels l'extrême variabilité du virus et des radicaux sucrés qui le recouvrent, la méconnaissance des corrélats de l'immunité protectrice, les épitopes capables de la stimuler et d'en être cibles, sans compter les vecteurs et/ou adjuvants nécessaires. Depuis l'origine de la découverte du virus, de nombreuses

tentatives ont été effectuées pour s'adresser à l'effet de l'immunité cellulaire ou humorale, passant de l'une à l'autre pour des essais chez l'Homme, sans pouvoir exclure, ni affirmer qu'elles étaient indispensables à un effet vaccinal. Rapportée pour la première fois en 2009, suscitant de nouveaux espoirs, une protection de l'infection par anticorps a stimulé de nouvelles recherches sur l'effet possible de l'immunité humorale et les divers mécanismes d'action qui pourraient être mis en jeu par cette voie (Rerks-Ngam *et al.*, 2009). C'est dans ce cadre que s'inscrivent depuis plusieurs années les travaux de notre équipe dont la stratégie, qui tient compte de la physiopathologie du déficit immunitaire et de nouvelles cibles virales à la lumière des récentes caractérisations de l'enveloppe, notamment la gp41, cherche à lutter conjointement contre le virus et ses effets délétères.

### **Le contexte international : effets protecteurs, mécanismes, cibles et stimulations de l'immunité humorale**

Après de nombreuses désillusions et échecs de tentatives pour mettre en lumière le rôle de l'immunité humorale, celle-ci a reçu de nouveaux défenseurs avec des premiers résultats chez l'Homme, indiquant le rôle protecteur possible, bien que partiel, des anticorps, mis en évidence en vaccination préventive, lors de l'essai RV144 ou essai Thaï (Rerks-Ngam *et al.*, 2009). Cet essai montrait qu'un candidat vaccin combinant l'ALVAC VIH, vecteur *canarypox* exprimant des immunogènes du VIH-1, en primo-immunisation et le vaccin AID-SVAX B/E, gp120 du VIH-1, en injection de rappel permettait chez les sujets vaccinés une diminution de 31% du risque d'infection par rapport au groupe placebo. L'analyse des échantillons sanguins devait montrer que cet effet est corrélé *in vitro* à un mécanisme ADCC, lyse liée à l'immunité innée médiée par des anticorps. Un taux élevé d'anticorps IgG se fixant aux régions variables 1 et 2 (V1V2) de la glycoprotéine 120 d'enveloppe du VIH-1 semble associé à un risque plus faible d'infection. À l'inverse, un taux élevé d'anticorps IgA se fixant à l'enveloppe diminue cet effet protecteur. Ces anticorps non neutralisants ont été également retrouvés chez des macaques vaccinés par le même produit et secondairement infectés par le SIV. Bien que de telles études aient leurs limites, ces résultats indiquant pour la première fois un effet vaccinal et montrant que celui-ci est lié à l'effet d'anticorps devaient relancer le débat sur leur rôle et sur leur mécanisme, dont le premier d'entre eux qui avait stimulé de nombreuses recherches : l'effet neutralisant.

Si ces données permettent d'envisager un vaccin par un mécanisme qui pourrait passer par un effet sur les cellules infectées, elles ne répondent pas à l'un

des autres objectifs vaccinaux : empêcher et/ou diminuer fortement la réplication virale par neutralisation des particules virales. Or, nombre de données récentes indiquent que la meilleure réponse pour empêcher une infection persistante et obtenir une protection complète serait d'y associer les effets induits par des anticorps neutralisants (AcN), qui sont en très grande partie à l'origine de la protection dans la plupart des vaccins (Benmira *et al.*, 2010; Walker & Burton, 2010). Rechercher la possibilité d'induire des AcN et de protéger contre l'infection, dans une approche vaccinale du VIH (vaccin thérapeutique ou préventif), date quasiment du début de l'histoire du virus (Fenyö *et al.*, 2009; Bianchi *et al.*, 2010; González *et al.*, 2010; Zolla-Pazner & Cardoso, 2010). Il fut rapidement mis en évidence un nombre limité d'AcN dirigés contre des sites antigéniques conservés de l'enveloppe virale, contre le site de fixation au récepteur CD4 ou contre d'autres déterminants de surface ou de fusion transmembranaire à l'image de la gp41. *In vitro*, ces AcN se sont révélés avoir une remarquable fonction neutralisante anti-VIH, conservée à travers les différents types de souches virales (Stiegler *et al.*, 2001; Manrique *et al.*, 2007). Des essais d'immunothérapie spécifique avec des anticorps 2F5, 4E10 ou 2G12 ont été publiés dans les années 2000, avec des effets ponctuels sur la charge virale sans démontrer un réel intérêt clinique du fait de la rapide mise en place de mécanismes d'échappement (Nakowitsch *et al.*, 2005).

Des études plus récentes d'épidémiologie ont relancé l'intérêt de ces AcN en montrant que le sérum de 10 à 25 % des personnes infectées par le VIH-1 contenait des AcN dont certains pouvaient neutraliser la majorité des virus des différents sous-types (Mikell *et al.*, 2011). Récemment, Wu et ses collègues ont identifié deux nouveaux AcN baptisés VRCO1 et VRCO2. *In vitro* ces anticorps neutralisent environ 90 % des souches circulantes de VIH-1. Le VRCO1, par exemple, mime partiellement l'interaction de la molécule CD4 avec la protéine virale, en se fixant sur un site invariant entre les souches virales, ce qui explique sa large capacité de neutralisation (Wu *et al.*, 2010; Zhou *et al.*, 2010). D'autres données confirment que la conformation de la gp41 est directement associée avec la possibilité de générer des AcN, ce qui pourrait avoir un impact sur le design des nouvelles stratégies vaccinales (Zolla-Pazner & Cardoso, 2010). Plusieurs nouveaux AcN anti-VIH ont été décrits (Corti & Lanzavecchia, 2013; McCoy & Weise, 2013), dont récemment le PGT122 et le 35O22, qui reconnaissent une région charnière entre la gp41 et la gp120. Ce dernier anticorps neutralise 62 % des 181 souches testées avec une IC<sub>50</sub> médiane de 0.03 µg/ml (Huang *et al.*, 2014). Certains de ces AcN ont été testés, comme preuve de concept, dans des stratégies

d'immunothérapie passive. Le PGT122 semble efficace chez les macaques infectés par le SHIV162P3 (Barouch *et al.*, 2013). Il est cependant important de noter que ces AcN reconnaissent des épitopes conformationnels et ne peuvent actuellement pas être générés à partir d'une séquence peptidique, ce qui limite leur utilisation dans une stratégie vaccinale.

La plupart des stratégies récentes de vaccin utilisent en effet des vecteurs viraux, comme cela a été récemment rapporté par Barouch & Picker (2014). Seules un petit nombre de tentatives ont été effectuées, à l'aide de peptides qui bénéficient cependant d'une production relativement simple et peu onéreuse, de la possibilité d'étudier aisément les réponses immunitaires qu'ils induisent et d'une grande sécurité et simplicité d'emploi. Ainsi, des épitopes sous-dominants du VIH-1, en combinaison avec un adjuvant pour vacciner des sujets infectés naïfs de traitement, ont montré qu'ils pouvaient induire des réponses T CD4<sup>+</sup> et T CD8<sup>+</sup>, mais sans modification de la charge virale ou du taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (Karlsson *et al.*, 2013). Ce point souligne l'importance de déceler des épitopes efficaces aussi bien pour stimuler que pour servir de cible à l'effet recherché des anticorps, sur l'infection comme sur le déficit immunitaire. Des séquences introduisant une mosaïque de déterminants viraux potentiels ont été étudiées chez le macaque, mais si elles se montrent capables d'induire une réponse immunitaire, elles n'ont pas fait preuve de leur efficacité, notamment chez l'Homme (Barouch *et al.*, 2010). Dans le but d'une efficacité thérapeutique et pour pallier la diversité virale, un vaccin basé sur des motifs conservés de la protéine p24 a été utilisé dans un essai de phase II en double aveugle chez des patients infectés par le VIH-1 et sous traitement anti-rétroviral, avec un effet significatif sur la charge virale lors d'une tentative d'arrêt thérapeutique, mais sans action sur le taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>.

De fait, aucune des tentatives proposées ne s'adresse à la fois à la neutralisation virale et à la pathogénèse, en ciblant des déterminants viraux correspondant à des peptides épitopiques identifiés. Une des raisons principales est liée à l'absence de consensus sur une des causes principales du déficit immunitaire, la chute des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> non infectés, pour laquelle de nombreux mécanismes ont été proposés (Alimonti *et al.*, 2003 ; Derdeyn *et al.*, 2005).

Ces résultats, pris globalement, indiquent que la réponse anticorps est très certainement importante pour lutter contre l'infection VIH. Les résultats attendus de vaccins capables de stimuler cette réponse restent cependant encore loin d'une telle attente. Ils témoignent de plus de l'absence de cible spécifique, et notamment de peptides capables de l'induire et d'y répondre, en contournant la variabilité virale. Ceci rend la recherche d'un candidat vaccin très difficile.

D'un autre côté, le caractère partiel du seul produit prouvé être capable de prévenir l'infection chez l'Homme, et l'absence d'efficacité des tentatives de vaccination pouvant agir sur l'immunodépression, et par conséquent de renforcer la réponse immunitaire de l'hôte, représentent de véritables challenges pour les perspectives futures. Dès lors, il apparaît utile de combiner les approches avec le double objectif en préventif comme en thérapeutique, de repérer des épitopes : (i) dont l'effet pathogène soit prouvé ; (ii) qui puissent servir de cible à un effet neutralisant et (iii) qui soient capables d'induire des anticorps spécifiques inhibant ainsi la pathogénèse et de neutraliser le virus. C'est dans ce contexte que nous avons recherché et montré l'efficacité d'une cible peptidique, correspondant à un épitope de la gp41 du VIH.

### Un épitope de la gp41 capable d'induire des anticorps inhibant l'immunodépression, l'apoptose et l'activation lymphocytaire

Concernant la pathogénèse, et notamment la déplétion CD4, les travaux de notre équipe ont apporté un éclairage nouveau à cette problématique en montrant que les cellules NK (*Natural Killer* ou tueuses naturelles) pourraient jouer un rôle délétère au cours de la phase chronique de l'infection. NKp44L, le ligand d'un récepteur activateur (Baychelier *et al.*, 2013), est spécifiquement induit à la surface des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> au cours de l'infection, rendant ces cellules plus sensibles à la lyse induite par les cellules NK. Ces travaux ont mis en évidence une corrélation entre l'expression de NKp44L et le taux de cellules T CD4<sup>+</sup>, mais également avec la charge virale (Veillard *et al.*, 2005), et donc avec l'évolution de la maladie. Ceci fut confirmé dans un modèle de macaques infectés par le SHIV-162P3 (Veillard *et al.*, 2008a).

Par des étapes successives, nous avons en effet montré qu'un motif très spécifique et très conservé de la gp41 du VIH-1, appelé 3S, est directement impliqué dans la translocation de NKp44L à la surface des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. Ce motif 3S "NH<sub>2</sub>-SWSNKS-COOH" (position entre les résidus 613-618) du VIH-1 est caractérisé par son absence dans le génome du VIH-2, du SIV et dans toutes les séquences de mammifères et sa parfaite conservation dans les séquences de VIH-1 répertoriées dans la base de données de Los Alamos (<http://hiv-web.lanl.gov>) (Veillard *et al.*, 2005).

Récemment, nous avons démontré que le motif 3S reconnaissait spécifiquement le récepteur de la forme globulaire du facteur C1q du complément (gC1q-R). Cette interaction du virus ou du peptide 3S avec le gC1q-R induit la translocation de NKp44L à la surface des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. Les différents signaux de

transduction conduisant à cette translocation ont été caractérisés (Fausther-Bovendo *et al.*, 2010).

Il est important de noter que de nouvelles données ont pu être obtenues : a) sur le démasquage de l'épitope 3S de la gp41 par l'utilisation de différents virus mutants. Comme attendu, ceci intervient après l'interaction de la gp120 avec le récepteur CD4 et avant le phénomène de fusion (Curriu *et al.*, 2012), et b) sur la caractérisation biologique et biochimique de NKp44L (Baychelier *et al.*, 2013).

Afin de confirmer le rôle pathogène du motif 3S de la gp41 sur l'expression de NKp44L, plusieurs séries d'expériences *ex vivo* ont été réalisées chez les patients VIH<sup>+</sup> et dans un modèle de macaques infectés par différents SHIV. Des anticorps anti-3S ont été spécifiquement quantifiés dans des sérums provenant de patients infectés par le VIH-1, en utilisant un test ELISA. Parallèlement, des expériences d'immunisation par le motif 3S ont été réalisées chez des macaques infectés par le SHIV-162P3 et il a été observé, aussi bien dans un modèle de vaccination prophylactique que préventif, un effet majeur de la production d'anticorps anti-3S sur l'expression de NKp44L par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et donc sur la déplétion en lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (Vieillard *et al.*, 2008b, 2012). Ainsi, les anticorps anti-3S pourraient avoir un effet drastique sur le déficit immunitaire en inhibant l'expression de NKp44L et l'activité délétère NK vis-à-vis des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> exprimant ce ligand, et ceci en l'absence d'effet neutralisant vis-à-vis du virus. Il est important de noter que ces différents travaux ont par ailleurs montré que l'expression de NKp44L à la surface des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> était corrélée à différents paramètres de la pathogénicité incluant l'inflammation, mais aussi l'activation cellulaire et l'apoptose (communication personnelle).

Ces données montrent clairement que le motif 3S est un épitope « pathogène » de la gp41 qui induit à la surface des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> l'expression de NKp44L, les rendant ainsi sensibles à la lyse NK. Fait important, les anticorps dirigés contre ce motif hautement conservé inhibent *in vitro* et *in vivo* la déplétion lymphocytaire, ainsi que l'activation et l'inflammation, en faisant de ce peptide un candidat unique pour lutter contre les conséquences de l'infection par le VIH-1.

À partir de ces résultats, en collaboration avec Innavirvax Sa, nous avons mis au point un candidat vaccin testé chez l'Homme. Une étude clinique de phase Ib chez des patients infectés par le VIH-1 sous traitement anti-rétroviral a été ainsi réalisée. Celle-ci montre une absence d'effets indésirables, une bonne immunogénicité et d'intéressants résultats sur l'évolution des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et le rapport CD4/CD8 (Tsong *et al.*, 2015). Par ailleurs, ce motif unique de la gp41 et ses interactions avec le gC1qR

en font une cible nouvelle et originale sans homologie de séquence avec le protéome humain pouvant être à l'origine de réactions auto-immunes comme précédemment rapporté (Golding *et al.*, 1989).

## Un peptide 3S modifié induisant des anticorps capables de neutraliser le virus VIH en conservant leur capacité d'inhiber la pathogénèse

Afin de déterminer le rôle du motif 3S dans le pouvoir infectieux du VIH-1, nous avons procédé à une étude systématique de chacun de ses 6 résidus par mutagenèse dirigée de type « alanine scanning ». Ainsi, nous avons mis en évidence le fait que l'intégrité de certains des résidus du motif 3S sont indispensables à l'infection (W614, S615 et S618), alors que d'autres peuvent être substitués (S613 et K617). Ces données suggèrent fortement un rôle particulier de certaines positions (W614, S615 et S618) du motif 3S dans le pouvoir infectieux du VIH-1. Nous avons également observé une corrélation entre la capacité répliquative des virus 3S sauvages ou mutés et l'expression de NKp44L. Ainsi, les virus sauvages et ceux présentant une substitution dans le domaine 3S qui n'affecte pas leur pouvoir infectieux (S613 et K617) sont les seuls à induire l'expression de NKp44L et à être sensibles à la lyse par des cellules NK autologues (Petitdemange *et al.*, 2013).

Ayant mis en évidence cette caractéristique mutationnelle, nous avons immunisé des souris par ces différents peptides 3S substitués en alanine, afin de générer des anticorps dirigés contre ces divers motifs. De manière intéressante, nous avons décelé la présence d'anticorps présentant une activité neutralisante contre le VIH-1. Une telle activité neutralisante ne s'observait qu'après immunisation par certains peptides de la gp41 modifiés à une position stratégique au cœur du motif 3S (Petitdemange *et al.*, 2013), alors que les Ac dirigés contre le motif sauvage en sont incapables (Vieillard *et al.*, 2008a).

Les AcN les plus efficaces ont été obtenus après vaccination avec la forme mutée W614A du motif 3S. Comme nous l'avions précédemment montré, l'expression de NKp44L induite par le peptide 3S peut être inhibée par les anticorps anti-3S (Vieillard *et al.*, 2008b). Les immunoglobulines (Ig) des sérums des souris immunisées avec le peptide W614A-3S inhibent également l'expression de NKp44L, préservant ainsi l'effet originel des anticorps anti-3S sur la déplétion en lymphocytes T CD4<sup>+</sup> par des cellules NK autologues (Petitdemange *et al.*, 2013). Observation importante, nous avons également montré qu'environ 5 % des patients infectés par le VIH-1 avaient des anticorps interagissant avec la forme W614A.



Après immuno-précipitation, ces anticorps humains anti-W614A-3S montraient un fort pouvoir de neutralisation *in vitro* vis-à-vis des différentes souches virales testées (Petitdemange *et al.*, 2013). Ces résultats indiquent ainsi que des anticorps neutralisants sont, chez l'Homme, dirigés contre ce motif.

## Conclusions et perspectives

Nos résultats montrent ainsi qu'un peptide modifié de la gp41 est capable d'induire des anticorps qui peuvent à la fois neutraliser le virus et inhiber la pathogénèse. Ce peptide nous paraît ainsi être un candidat de choix pour un vaccin préventif comme thérapeutique, neutralisant les particules virales tout en contribuant à préserver les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et ainsi leur capacités fonctionnelles. De prochaines expériences chez les primates non humains, puis chez l'Homme, devraient conforter les résultats prometteurs obtenus avec la séquence originelle du peptide 3S, et également permettre de tester *in vivo* ce double effet du peptide 3S modifié et sa possible utilisation vaccinale dans le futur.

## Références

- Alimonti, J.B., Ball, T.B., and Fowke, K.R. (2003). Mechanisms of CD4<sup>+</sup> T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. *J Gen Virol*, 84, 1649-1661.
- Barouch, D.H., and Picker, L.J. (2014). Novel vaccine vectors for HIV-1. *Nat Rev Microbiol*, 12, 765-771.
- Barouch, D.H., O'Brien, K.L., Simmons, N.L., King, S.L., Abbink, P., Maxfield, L.F., Sun, Y.H., La Porte, A., Riggs, A.M., Lynch, D.M., Clark, S.L., Backus, K., Perry, J.R., Seaman, M.S., Carville, A., Mansfield, K.G., Szinger, J.J., Fischer, W., Muldoon, M., and Korber, B. (2010). Mosaic HIV-1 vaccines expand the breadth and depth of cellular immune responses in rhesus monkeys. *Nat Med*, 16, 319-323.
- Barouch, D.H., Whitney, J.B., Moldt, B., Klein, F., Oliveira, T.Y., Liu, J., Stephenson, K.E., Chang, H.W., Shekhar, K., Gupta, S., Nkolola, J.P., Seaman, M.S., Smith, K.M., Borducchi, E.N., Cabral, C., Smith, J.Y., Blackmore, S., Sanisetty, S., Perry, J.R., Beck, M., Lewis, M.G., Rinaldi, W., Chakraborty, A.K., Poignard, P., Nussenzweig, M.C., and Burton, D.R. (2013). Therapeutic efficacy of potent neutralizing HIV-1-specific monoclonal antibodies in SHIV-infected rhesus monkeys. *Nature*, 503, 224-228.
- Baychelier, F., Sennepin, A., Ermonval, M., Dorgham, K., Debré, P., and Vieillard, V. (2013). Identification of a cellular ligand for the natural cytotoxicity receptor NKp44. *Blood*, 122, 2935-2942.
- Benmira, S., Bhattacharya, V., and Schmid, M.L. (2010). An effective HIV vaccine: A combination of humoral and cellular immunity? *Curr HIV Res*, 8, 441-449.
- Bianchi, E., Joyce, J.G., Miller, M.D., Finnefrock, A.C., Liang, X., Finotto, M., Ingallinella, P., McKenna, P., Citron, M., Ottinger, E., Hepler, R.W., Hrin, R., Nahas, D., Wu, C., Montefiori, D., Shiver, J.W., Pessi, A., and Kim, P.S. (2010). Vaccination with peptide mimetics of the gp41 prehairpin fusion intermediate yields neutralizing antisera against HIV-1 isolates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 10655-10660.
- Corti, D., and Lanzavecchia, A. (2013). Broadly neutralizing antiviral antibodies. *Annu Rev Immunol*, 31, 705-742.
- Curriu, M., Fausther-Bovendo, H., Pernas, M., Massanella, M., Carrillo, J., Cabrera, C., López-Galíndez, C., Clotet, B., Debré, P., Vieillard, V., and Blanco, J. (2012). Viremic HIV infected individuals with high CD4 T cells and functional envelope proteins show anti-gp41 antibodies with unique specificity and function. *PLoS One*, 7, e30330.
- Derdeyn, C.A., and Silvestri, G. (2005). Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection, *Curr Opin Immunol*, 17, 366-373.
- Fausther-Bovendo, H., Vieillard, V., Sagan, S., Bismuth, G., and Debré, P. (2010). HIV gp41 engages gC1qR on CD4+ T cells to induce the expression of an NK ligand through the PIP3/H2O2 pathway. *PLoS Pathog*, 6, e1000975.
- Fenyö, E.M., Heath, A., Dispinsi, S., Holmes, H., Lusso, P., Zolla-Pazner, S., Donners, H., Heyndrickx, L., Alcamí, J., Bongertz, V., Jassoy, C., Malnati, M., Montefiori, D., Moog, C., Morris, L., Osmanov, S., Polonis, V., Sattentau, Q., Schuitemaker, H., Sutthent, R., Wrin, T., and Scarlatti, G. (2009). International network for comparison of HIV neutralization assays: the NeutNet report. *PLoS One*, 4, e4505.
- Golding, H., Shearer, G.M., Hillman, K., Lucas, P., Manischewitz, J., Zajac, R.A., Clerici, M., Gress, R.E., Boswell, R.N., and Golding, B. (1989). Common epitope in human immunodeficiency virus (HIV) I-GP41 and HLA class II elicits immunosuppressive autoantibodies capable of contributing to immune dysfunction in HIV I-infected individuals. *J Clin Invest*, 83, 1430.
- González, N., Alvarez, A., and Alcamí, J. (2010). Broadly neutralizing antibodies and their significance for HIV-1 vaccines. *Curr HIV*, 8, 602-612.
- Huang, J., Kang, B.H., Pancera, M., Lee, J.H., Tong, T., Feng, Y., Imamichi, H., Georgiev, I.S., Chuang, G.Y., Druz, A., Doria-Rose, N.A., Laub, L., Slieden, K., van Gils, M.J., de la Peña, A.T., Derking, R., Klasse, P.J., Migueles, S.A., Bailer, R.T., Alam, M., Pugach, P., Haynes, B.F., Wyatt, R.T., Sanders, R.W., Binley, J.M., Ward, A.B., Mascola, J.R., Kwong, P.D., and Connors, M. (2014). Broad and potent HIV-1 neutralization by a human antibody that binds the gp41-gp120 interface. *Nature*, 515, 138-142.
- Karlsson, I., Brandt, L., Vinner, L., Kromann, I., Andreasen, L.V., Andersen, P., Gerstoft, J., Kronborg, G., and Fomsgaard, A. (2013). Adjuvanted HLA-supertype restricted subdominant peptides induce new T-cell immunity during untreated HIV-1-infection. *Clin Immunol*, 146, 120-130.

- Manrique, A., Rusert, P., Joos, B., Fischer, M., Kuster, H., Leemann, C., Niederöst, B., Weber, R., Stiegler, G., Katinger, H., Günthard, H.F., and Trkola, A. (2007). *In vivo* and *in vitro* escape from neutralizing antibodies 2G12, 2F5, and 4E10. *J Virol*, 81, 8793-8808.
- McCoy, L.E., and Weiss, R.A. (2013). Neutralizing antibodies to HIV-1 induced by immunization. *J Exp Med*, 210, 209-223.
- Mikell, I., Sather, D.N., Kalams, S.A., Altfeld, M., Alter, G., and Stamatatos, L. (2011). Characteristics of the Earliest Cross-Neutralizing Antibody Response to HIV-1. *PLoS Pathog*, 7, e1001251.
- Nakowitsch, S., Quendler, H., Fekete, H., Kunert, R., Katinger, H., and Stiegler, G. (2005). HIV-1 mutants escaping neutralization by the human antibodies 2F5, 2G12, and 4E10: *in vitro* experiments versus clinical studies. *AIDS*, 19, 1957-1966.
- Petitdemange, C., Achour, A., Dispinseri, S., Malet, I., Sennepin, A., Ho Tsong Fang, R., Crouzet, J., Marcelin, A.G., Calvez, V., Scarlatti, G., Debré, P., and Vieillard, V. (2013). A single amino-acid change in a highly conserved motif of gp41 elicits HIV-1 neutralization and protects against CD4 depletion. *Clin Infect Dis*, 57, 745-755.
- Rerks-Ngarm, S., Pitisuttithum, P., Nitayaphan, S., Kaewkungwal, J., Chiu, J., Paris, R., Premisri, N., Namwat, C., de Souza, M., Adams, E., Benenson, M., Gurunathan, S., Tartaglia, J., McNeil, J.G., Francis, D.P., Stablein, D., Birx, D.L., Chunsuttiwat, S., Khamboonruang, C., Thongcharoen, P., Robb, M.L., Michael, N.L., Kunasol, P., and Kim, J.H. MOPH-TAVEG Investigators. (2009). Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. *N England J Med*, 361, 2209-2220.
- Stiegler, G., Kunert, R., Purtscher, M., Wolbank, S., Voglauer, R., Steindl, F., and Katinger, H. (2001). A potent cross-clade neutralizing human monoclonal antibody against a novel epitope on gp41 of human immunodeficiency virus type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 17, 1757-1765.
- Tsong Fang, R., Ho, Launay, O., Rouzioux, C., Autran, B., Capeau, J., Mélard, A., Marcu, M., Calin, R., Bodilis, H., Crouzet, J., Vieillard, V., Debré, P., Gharakhanian, S., and Katlama, C. (2015). VAC-3S, an Immunotherapeutic HIV Vaccine decreases total HIV DNA and increases CD4/CD8 ratio: Phase I Final Results. International AIDS Society HIV, Cure Symposium. 2015, 18–19 July, Vancouver, Canada. Poster PE66.
- Vieillard, V., Strominger, J.L., and Debré, P. (2005). NK cytotoxicity against CD4<sup>+</sup> T cells during HIV-1 infection: a gp41 peptide induces the expression of an NKp44 ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 10981-10986.
- Vieillard, V., Le Grand, R., Dausset, J., and Debré P. (2008a). A vaccine strategy against AIDS: an HIV gp41 peptide immunization prevents NKp44L expression and CD4<sup>+</sup> T cell depletion in SHIV-infected macaques. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 2100-2104.
- Vieillard, V., Habib, R.E., Brochard, P., Delache, B., Bovendo, H.F., Calvo, J., Morin, J., Picq, I., Martinon, F., Vaslin, B., Le Grand, R., and Debré, P. (2008b). CCR5 or CXCR4 use influences the relationship between CD4 cell depletion, NKp44L expression and NK cytotoxicity in SHIV-infected macaques. *AIDS*, 22, 185-192.
- Vieillard, V., Dereuddre-Bosquet, N., Mangeot-Méderlé, I., Le Grand, R., and Debré, P. (2012). An HIVgp41 vaccine protects CD4 central memory T cells in SHIV-infected macaques. *Vaccine*, 30, 6883-91.
- Walker, L.M., and Burton, D.R. (2010). Rational antibody-based HIV-1 vaccine design: current approaches and future directions. *Curr Opin Immunol*, 22, 358-366.
- Wu, X., Yang, Z.Y., Li, Y., Hogerkorp, C.M., Schief, W.R., Seaman, M.S., Zhou, T., Schmidt, S.D., Wu, L., Xu, L., Longo, N.S., McKee, K., O'Dell, S., Louder, M.K., Wycuff, D.L., Feng, Y., Nason, M., Doria-Rose, N., Connors, M., Kwong, P.D., Roederer, M., Wyatt, R.T., Nabel, G.J., and Mascola, J.R. (2010). Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. *Science*, 329, 856-861.
- Zhou, T., Georgiev, I., Wu, X., Yang, Z.Y., Dai, K., Finzi, A., Kwon, Y.D., Scheid, J.F., Shi, W., Xu, L., Yang, Y., Zhu, J., Nussenzweig, M.C., Sodroski, J., Shapiro, L., Nabel, G.J., Mascola, J.R., and Kwong, P.D. (2010). Structural basis for broad and potent neutralization of HIV-1 by antibody VRC01. *Science*, 329, 811-817.
- Zolla-Pazner, S., and Cardozo, T. (2010). Structure-function relationships of HIV-1 envelope sequence-variable regions refocus vaccine design. *Nat Rev Immunol*, 10, 527-535.