

Information sheet for Busca et al., “[cIAP1/2-TRAF2-SHP-1-Src-MyD88 Complex Regulates Lipopolysaccharide-Induced IL-27 Production through NF-κB Activation in Human Macrophages](#)”
Journal of immunology, 2018 Mar 1; 200(5): 1593-1606. doi: 10.4049

Volunteer donation of blood helped us to better understand the mode of action of “smac mimetics” drugs. These results were published in the *Journal of Immunology* in March 2018.

The immune system is adjusted and coordinated (turned on/off) by a complex interaction of genes, signals and other ways that induce cells to survive, multiply or die in response to infections or cancers. We studied a new class of drugs called “smac mimetics” that help in signals to allow infected cells to die off and may play a role in flushing out HIV hidden in CD4+ T cells. Smac mimetics block a specific gene (the IAP gene) responsible for cell survival and so lead to cell death. We have shown in lab samples that smac mimetics cause death of HIV-infected macrophages from HIV-infected naïve and ART-treated individuals, but not uninfected macrophages. It is important to understand their clinical implications. Survival and protection of “healthy” cells of course are desirable so that coordination (on/off) is optimal.

1) What was the goal of our study?

The goal of this study was to understand what happens when IAP genes are blocked by the use of smac mimetics with respect to the functioning of primary human cells. Macrophages, in addition to killing some infected cells, produce proteins which are responsible for cell survival, inflammation, and the regulation of immune responses to viruses, either on their own or following activation with bacterial products such as lipopolysaccharides (LPS). IL-27 is one of the proteins produced by the macrophages following activation with LPS. IL-27 has multiple functions in inflammation and immune regulation (on/off), and also serves an anti-HIV function by inhibiting HIV replication in CD4+ T cells and macrophages. We investigated the impact of smac mimetics on macrophages functions by studying IL-27 production following activation with LPS.

2) How is this study related to a cure for HIV? Or to treat HIV comorbidities?

This study does not yet show a direct relationship with HIV cure strategies. Smac mimetics have been shown to impact HIV latency in CD4+ T cells and to selectively kill HIV-infected macrophages while preserving uninfected cells. Thus, smac mimetics may prove to be a novel HIV cure strategy by eliminating HIV-infected macrophages in addition to playing a role in the reversal of HIV latency in CD4+ cells.

3) Why are participant samples important to this research?

Blood samples to study in the lab from healthy participants were essential for us to obtain macrophages. We determined the impact of smac mimetics on the function of these macrophages by analyzing their production of IL-27 following activation with LPS. These samples helped us to show that in addition to killing HIV-infected macrophages, smac mimetics inhibited the production of IL-27 following stimulation with LPS.

4) What was learned? What next?

This study explained in detail how smac mimetics can discriminate in killing infected cells and not uninfected cells. Moreover, we have learned more about the signaling pathways that regulate IL-27 production in human macrophages. More research is required to understand the clinical implications of using smac mimetics in people with HIV and cancer but this advance is encouraging in our steps to use smac mimetics in HIV treatment and functional cure.

Feuillet d'information pour l'étude de [Busca et al., "cIAP1/2-TRAF2-SHP-1-Src-MyD88 Complex Regulates Lipopolysaccharide-Induced IL-27 Production through NF-κB Activation in Human Macrophages"](#)

Journal of immunology, 2018 Mar 1; 200(5): 1593-1606. doi: 10.4049

Des dons de sang nous ont aidés à mieux comprendre le mode d'action des médicaments de type « smac mimetics ». Ces résultats ont été publiés dans la revue *Journal of Immunology* en mars 2018.

Le système immunitaire est ajusté et coordonné (activé / désactivé) par une interaction complexe de gènes, de signaux et d'autres moyens qui amènent les cellules à survivre, se multiplier ou mourir en réponse à des infections ou au cancer. Nous avons étudié une nouvelle classe de médicaments appelés «mimétiques smac» qui aident à détecter les cellules infectées et peuvent jouer un rôle dans l'élimination du VIH caché dans les lymphocytes T CD4 +. Les Smac mimétiques bloquent un gène spécifique (le gène IAP) responsable de la survie cellulaire et ainsi conduit à la mort cellulaire. Nous avons montré, dans des échantillons de laboratoire, que les mimétiques smac provoquent la mort de macrophages infectés par le VIH chez des individus naïfs infectés par le VIH et traités par antirétroviraux, mais pas chez des macrophages non infectés. Il est important de comprendre leurs implications cliniques. La survie et la protection des cellules "saines" est bien entendu souhaitables pour que la coordination (on / off) soit optimale.

1) Quel était l'objectif de notre étude?

Le but de cette étude était de comprendre ce qui se passe lorsque les gènes IAP sont bloqués par l'utilisation de mimétiques Smac en ce qui concerne le fonctionnement des cellules humaines primaires. Les macrophages, en plus de tuer certaines cellules infectées, produisent des protéines qui sont responsables de la survie cellulaire, l'inflammation et la régulation de la réponse immunitaire aux virus, soit seuls, soit à la suite de l'activation par des produits bactériens tels que les lipopolysaccharides (LPS). L'IL-27 est l'une des protéines produites par les macrophages après activation par le LPS. IL-27 a de multiples fonctions dans l'inflammation et la régulation immunitaire (on / off), et a également une fonction anti-VIH en inhibant sa réplication dans les cellules T CD4 + et les macrophages. Nous avons étudié l'impact des mimétiques smac sur les fonctions des macrophages en étudiant la production d'IL-27 après activation avec LPS.

2) Comment cette étude est-elle reliée à une guérison du VIH? Ou pour traiter les comorbidités liées au VIH?

Cette étude ne montre pas encore de relation directe avec les stratégies de guérison du VIH. Il a été démontré que les mimétiques Smac influent la latence du VIH dans les lymphocytes T CD4 + et tuent sélectivement les macrophages infectés par le VIH tout en préservant les cellules non infectées. Ainsi, les mimétiques smac peuvent s'avérer être une nouvelle stratégie de guérison du VIH en éliminant les macrophages infectés par le VIH en plus de jouer un rôle dans l'inversion de la latence du VIH dans les cellules CD4 +.

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

Des prélèvements sanguins provenant de volontaires sains étaient essentiels pour obtenir des macrophages. Nous avons déterminé l'impact des mimétiques smac sur la fonction de ces macrophages en analysant leur production d'IL-27 après activation par le LPS. Ces échantillons nous ont permis de montrer qu'en plus de tuer les macrophages infectés par le VIH, les mimétiques smac inhibaient la production d'IL-27 après stimulation par le LPS.

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

Cette étude a expliqué en détail comment les mimétiques smac peuvent discriminer en tuant des cellules infectées et épargner cellules non-infectées. De plus, nous en avons appris davantage sur les voies de signalisation qui régulent la production d'IL-27 dans les macrophages humains. D'avantages de recherches sont nécessaires pour comprendre les implications cliniques de l'utilisation de mimétiques smac chez les personnes vivant avec le VIH et le cancer, mais cette avancée est encourageante dans nos démarches d'utilisation des mimétiques smac dans le traitement du VIH et la guérison fonctionnelle.