

immunologie

L'histoire naturelle de l'infection VIH revisitée à la lumière des chémokines

Laurence Weiss

Service d'Immunologie et INSERM U28, Hôpital Broussais (Paris)

L'identification de nouveaux co-récepteurs cellulaires et de la famille des beta-chémokines permet d'entrevoir des applications tant pronostiques que thérapeutiques, voire vaccinales.

Il y a plusieurs années, le groupe de Jay Levy montrait que des facteurs solubles produits par les lymphocytes T CD8+ inhibent la réplication virale dans des lymphocytes T CD4+ infectés par VIH-1. Cocchi et coll. (1) ont identifié les chémokines RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β comme étant les principaux facteurs suppresseurs produits par les cellules CD8+ (voir *Transcriptase* n°42, janvier-février 1996). Les chémokines sont une famille de cytokines de faible poids moléculaire ayant des effets chimiotactiques; elles sont produites au site de l'inflammation par différents types cellulaires et exercent un effet pro-inflammatoire. On distingue la famille des α -chémokines, à laquelle appartient l'IL-8, et la famille des β -chémokines (c-c chémokines) dont font partie RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β et MCP-1. Les chémokines exercent leurs effets biologiques en se liant à des récepteurs exprimés à la surface des cellules-cibles. RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β se lient au récepteur CCR5

(chemokine receptor-5).

Les β -chémokines, RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β , inhibitrices de l'infection par des souches de VIH à tropisme macrophagique, ne sont pas uniquement produites par les lymphocytes T CD8⁺ mais seraient produites en grandes quantités par des cellules "natural killer" et par des macrophages et des cellules dendritiques dans certaines conditions de stimulation.

Il a été montré récemment que le VIH utilise des récepteurs des chémokines CCR5 ou CXCR-4 (fusine) comme co-récepteur pour pénétrer dans les cellules-cibles (voir *Transcriptase* n°49, octobre 1996). L'utilisation des co-récepteurs CCR5 et CXCR4 (fusine) a été mieux étudiée. Les ligands préférentiels de CCR5 sont RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β ; le ligand de la fusine est le SDF-1. Les macrophages expriment CCR5. Au cours de la différenciation du monocyte en macrophage, on observe une diminution de l'expression de la fusine et une augmentation de l'expression membranaire de CCR5. Les cellules de lignée T expriment uniquement la fusine tandis que les lymphocytes T du sang périphérique expriment la fusine et le CCR5.

Les isolats viraux inducteurs de syncytia (SI) utilisent plutôt la fusine, les isolats NSI, généralement à tropisme macrophagique, utilisent au contraire plutôt le CCR5 (indépendamment du sous-type A-F, O). A un stade précoce de l'infection, les souches virales utiliseraient préférentiellement le CCR5 tandis qu'avec la progression de la maladie, d'autres co-récepteurs sont utilisés: CCR3, CCR2b et fusine. Une corrélation est observée entre l'émergence de variants utilisant la fusine, un switch d'un phénotype NSI à un phénotype SI, une perte de sensibilité aux chémokines et une diminution des lymphocytes CD4 circulants (2).

L'expression des récepteurs des chémokines est modulée par l'activation cellulaire et par les cytokines. La capacité d'inhiber l'infection par les chémokines dépend de l'intensité d'expression du récepteur considéré. L'interleukine-2 augmente l'expression de la fusine et de CCR5. Le TNF α augmente l'expression de la fusine. L'IL-10 diminue au contraire l'expression de la fusine. Une stimulation par des anticorps anti-CD3 et anti-CD28 augmente l'expression de la

fusine et parallèlement diminue l'expression de CCR5 à la surface des cellules qui pourraient ainsi devenir réfractaires à l'infection par des souches à tropisme macrophagique.

Les interactions entre les récepteurs des chémokines CCR5 et CXCR4 (fusine) et le VIH ont été caractérisées. Il est possible de dissocier les fonctions de transmission de signal après stimulation par le ligand (chémokine) et la fonction co-facteur de la pénétration du VIH. Le domaine N-terminal et des résidus dans les 3 boucles extracellulaires de CCR5 sont impliqués dans la fonction "co-facteur" (3). Des anticorps dirigés contre le complexe gp120/CD4 bloquent l'interaction avec CCR5 (4). La glycoprotéine virale gp120 interagit avec CCR5 ou avec la fusine, après liaison à la molécule CD4 (5). Le site d'interaction de gp120 avec CCR5 semble se situer dans la boucle V3. Toutefois, VIH-1 et SIV possèdent des boucles V3 très différentes et utilisent tous deux CCR5.

Des déficits d'expression de CCR5, en rapport avec une délétion de 32 paires de bases dans le gène codant pour le récepteur, ont été identifiés. Cette délétion (Δ CCR5) peut être hétérozygote ou homozygote. Il a été confirmé que l'allèle Δ CCR5 était très protecteur vis-à-vis de la transmission de l'infection VIH, surtout par des souches NSI (6). Le rôle de la délétion dans la progression est beaucoup plus discuté. Dans la plupart des études, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre charge virale, progression clinique et génotype CCR5. Kaslow (7) a montré, dans l'étude de la MACS, un effet extrêmement modeste de la délétion hétérozygote (Δ CCR5) sur la progression clinique tandis que l'effet des groupes HLA était beaucoup plus significatif (HLA-B27 associé à un faible risque de progression; A29-B37-TAP 2,1: risque accru de progression) (lire aussi page 11). -
Laurence Weiss

1 - Cocchi F et al.

« Identification

of RANTES, MIP-1a, and MIP-1b as

the major HIV-suppressive factors produced by CD8 +
T cells »

Science, 1995, 270, 1811-1815

2 - Connor RI et al.

« Change in HIV-1 co-receptor use correlates with disease progression
in infected individuals »

Abstract 18

3 - Doms RW

« Domains of chemokine receptors required for HIV entry »

Abstract S10

4 - Wu L et al.

« Viral and host factors in HIV entry »

Abstract S8

5 - Trkola A et al.

« CD4-dependent, antibody-sensitive interactions between HIV-1 and its co-receptor CCR-5 »

Abstract S9

6 - Michael NL et al.

« CCR-5 gene defects and viral phenotype are associated with nonprogressive HIV-1 disease »

Abstract 440

7 - Kaslow R et al.

« HLA scoring profile (HSP) and CCR5 deletion heterozytosity as predictors of AIDS in seroconverters »

Abstract 22