

Robert Gallo, de nouvelles approches des traitements du VIH

dimanche 1er février 1998.

Entretien

Le Dr Robert Gallo est directeur de l'institut de virologie humaine au sein de l'université du Maryland à Baltimore (Etats-Unis). L'institut se consacre principalement à la recherche contre le sida et a commencé à fonctionner avec ses premiers fonds donnés par le Maryland et la ville de Baltimore. Aids Treatment News a interrogé le Dr R. Gallo sur ses projets actuels de recherche, la structure et les modes de financement de son institut. Info Traitements a traduit cet entretien et le reproduit ici. Le mois prochain, nous vous proposerons la seconde partie de cet entretien.

ATN : Quels sont vos projets actuels ?

Pour moi, le point principal c'est de développer les approches biologiques permettant de contenir le VIH chez une personne déjà infectée. Quelquefois, peut-être la plupart du temps, cela nous amène à manipuler où à cibler un facteur cellulaire. Souvenez vous que les virus ont besoin de cellules pour se répliquer. Ils ne sont pas comme les bactéries, les champignons ou les protozoaires, ils ne peuvent pas se reproduire à l'extérieur d'une cellule et ne possèdent pas de métabolisme propre. Le virus se sert plus des mécanismes des cellules hôtes pour se reproduire que de ses propres protéines codées par ses gènes. Par conséquent, il faut que l'on soit plus subtils en ciblant le virus. Nous pensons aux facteurs cellulaires dont le virus a plus besoin que la cellule. Si on les inhibait, on éviterait la toxicité cellulaire et l'on agirait contre le virus. Il y aurait moins de risques de mutations avec cette approche qu'avec les médicaments antirétroviraux parce que la cellule humaine ne mute pas comme le virus. Nous sentons qu'une telle recherche pourrait ouvrir de nouveaux horizons. L'industrie pharmaceutique est déjà bien placée sur le ciblage des enzymes du virus. Nous ne pourrions même pas commencer à la concurrencer à ce niveau - là. Ce dont nous avons besoin, ce sont de nouveaux chemins d'accès, de nouvelles approches. C'est tout cela que nous essayons de faire, de réfléchir sur la manière dont le virus utilise la cellule pour se reproduire et comment il déclenche la maladie. Un exemple serait l'étude des quantités des éléments précurseurs de l'ADN à l'intérieur de la cellule. L'enzyme du VIH qui fabrique l'ADN viral, appelée reverse transcriptase, a besoin de plus d'éléments constituant de l'ADN, (les nucléotides), que n'en a besoin notre système qui fabrique l'ADN. Nous avons soutenu il y a des années, que si nous pouvions abaisser modestement les éléments constitutifs de l'ADN, nous pourrions éviter la toxicité, mais interférer avec le VIH. Ce qui a conduit aux essais avec l'hydroxyurée. Au début de l'infection, la plupart des variants du VIH ont besoin du récepteur CCR5 pour pénétrer dans les cellules type macrophages. En bloquant ce récepteur avec les chimiokines RANTES, MIP-1a et MIP-1b (lesquelles se sont révélés des inhibiteurs efficaces) on pourrait stopper l'infection plus tôt. Cette approche pourrait également nous aider à un stade plus tardif de l'infection, mais on aurait besoin d'ajouter quelque chose d'autre afin de mieux protéger les cellules T.

La MDC : chimiokine par les macrophages

Nous avons récemment découvert que la MDC, une autre chimiokine, a également un effet bloquant sur le VIH d'une façon spécifique, non seulement sur les souches de virus qui infectent les macrophages, mais aussi sur toutes les autres. Nous espérons l'utiliser en thérapeutique étant donné que nous apprenons comment la produire en grande quantité en évitant certains de ses effets toxiques indésirables en modifiant si nécessaire la molécule. Ainsi il n'y aurait pas d'effets toxiques inflammatoires. C'est une de nos premières voies de recherches aujourd'hui. Comment la MDC fonctionne-t-elle ? Les autres chimiokines semblent se fixer aux récepteurs tout simplement. De toute évidence cette fixation entraîne une diminution du nombre de molécules sur la surface de la cellule. Cela rend plus difficile la pénétration du virus dans la cellule qui a besoin d'utiliser ces molécules pour y entrer. Cependant, la MDC agit contre toutes les variants du VIH que nous avons étudiés. Cela ne peut pas se produire uniquement par blocage. Il y a des cas décrits de facteurs bloquant leurs récepteurs et agissant de surcroît sur les récepteurs voisins. Nous supposons que lorsque la MDC se fixe par certains mécanismes, elle entraîne la diminution de tous les

autres récepteurs de chimiokines à la surface de la cellule. En ce moment, nous sommes en train de faire des recherches sur le mécanisme des molécules. Les travaux de mes collègues Ton Devico et d'Alfredo Garzimo-Demo se concentrent sur ces questions. Nous essayons de transposer ces études sur le singe. C'est le travail de Fiorenza Cocchi qui était l'auteur principal de la première publication démontrant que certaines chimiokines bloquent l'infection par le VIH dans le cas des souches infectant surtout les macrophages (Il s'agissait des chimiokines RANTES, MIP1a ; MIP1b). Nous étudions également la relation entre les niveaux sanguins des chimiokines et les taux de progression vers la maladie. La connaissance de leurs concentrations nous aidera-t-elle à prévoir l'évolution de la maladie ? en plus de notre programme, nous essayons de développer un programme thérapeutique. Nous nous demandons également si les chimiokines pourraient être impliquées du point de vue immunologique dans la mise au point d'un vaccin efficace. Ce sont ce genre de projets qu'il est difficile de se faire financer.

ATN : Quels sont les critères pour qu'un projet soit financé ?

Les subventions ont besoin de reposer sur des débouchés afin d'être plus justifiées. Si l'on a quelque chose que l'on pense prêt pour l'application thérapeutique, il n'y a en général pas de mécanismes pour le financer, du moins pas suffisamment pour effectuer un petit essai clinique, développer l'approche pharmacocinétique et l'étude sur des singes. Bien que ce travail soit de toute évidence important, il n'y a pas de fonds pour celui-ci dans le système de subvention du NIH. Nous essayons également de combiner une partie du récepteur d'une chimiokine avec une partie d'un autre ; si bien que le récepteur final devient un mélange ou une chimère. Nous faisons la même chose avec les chimiokines. Nous tentons de voir quels effets peuvent avoir ces chimères. Nous nous intéressons aux personnes naturellement protégées contre l'infection. Est ce que certaines d'entre elles surproduisent des chimiokines, ou ont simplement des récepteurs mutés ?