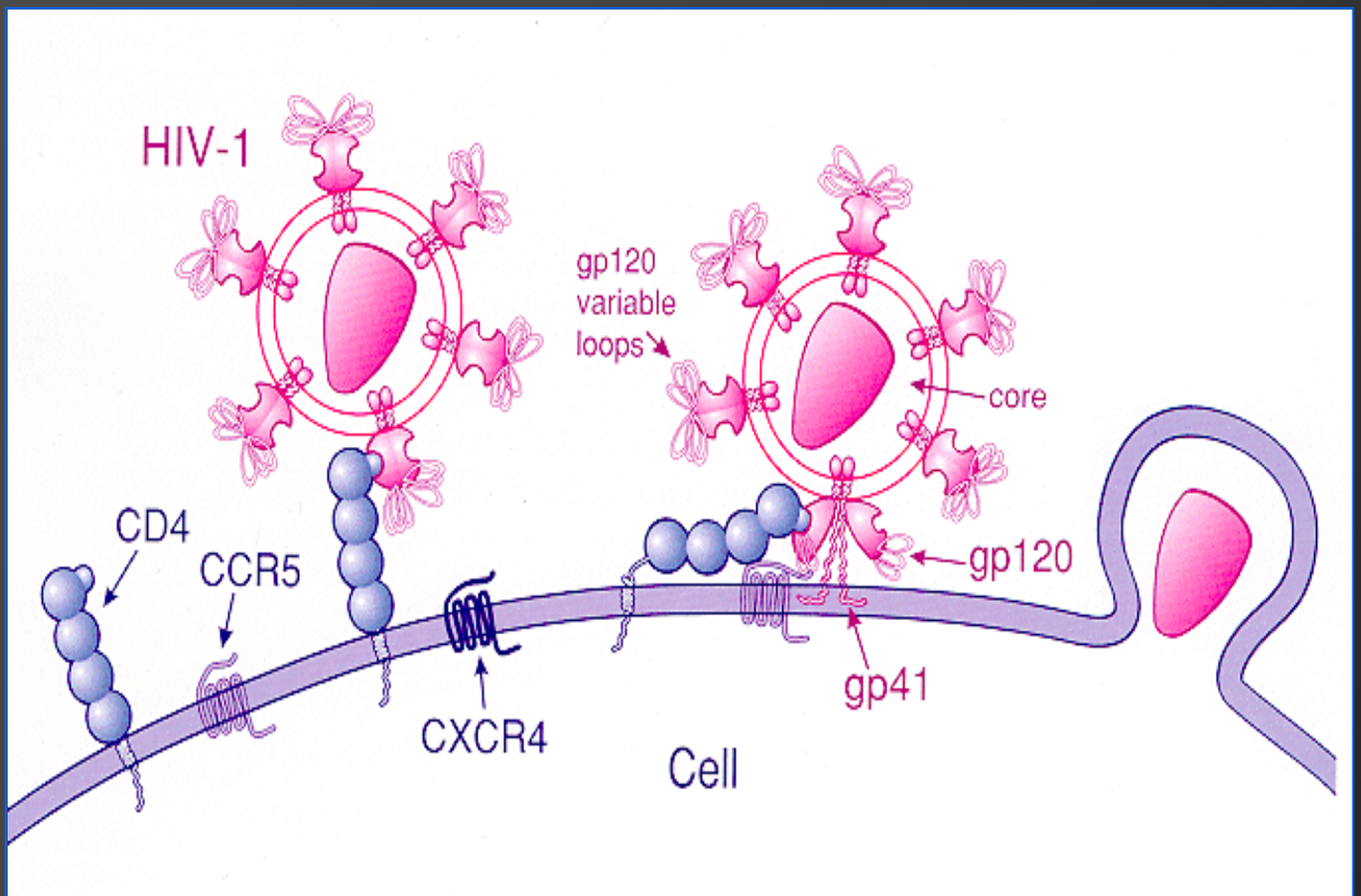


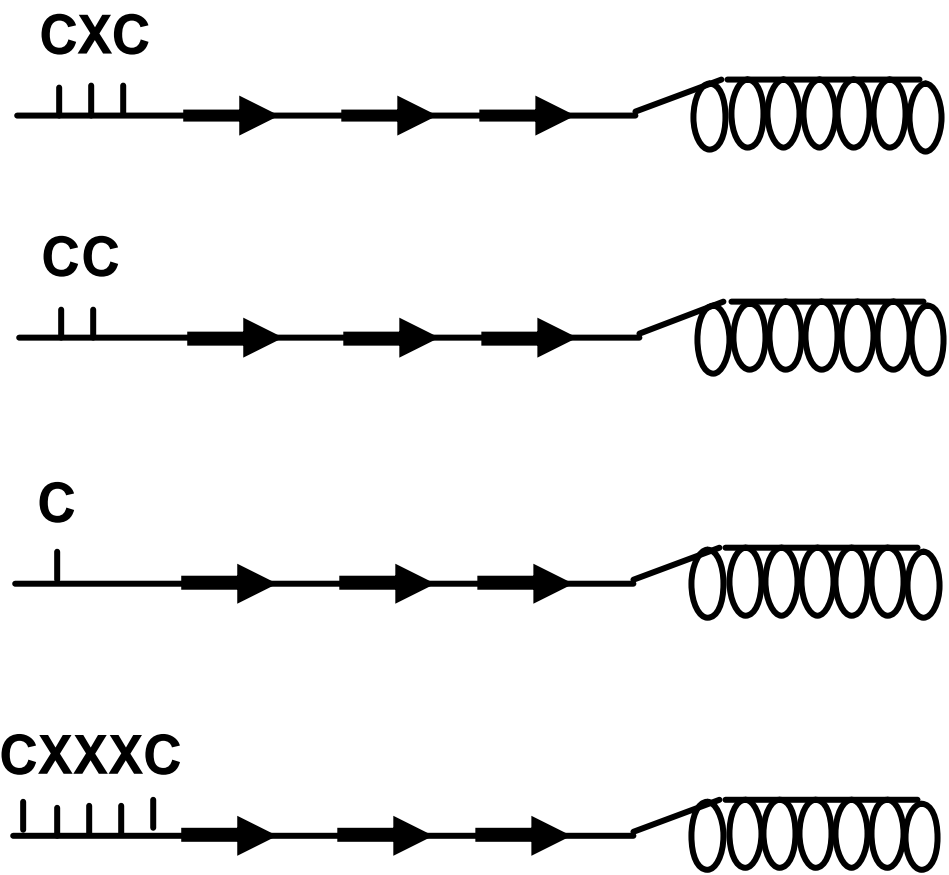
CCR5, co-récepteur du VIH

**DESC Pathologie Infectieuse et Tropicale
10 Janvier 2007**

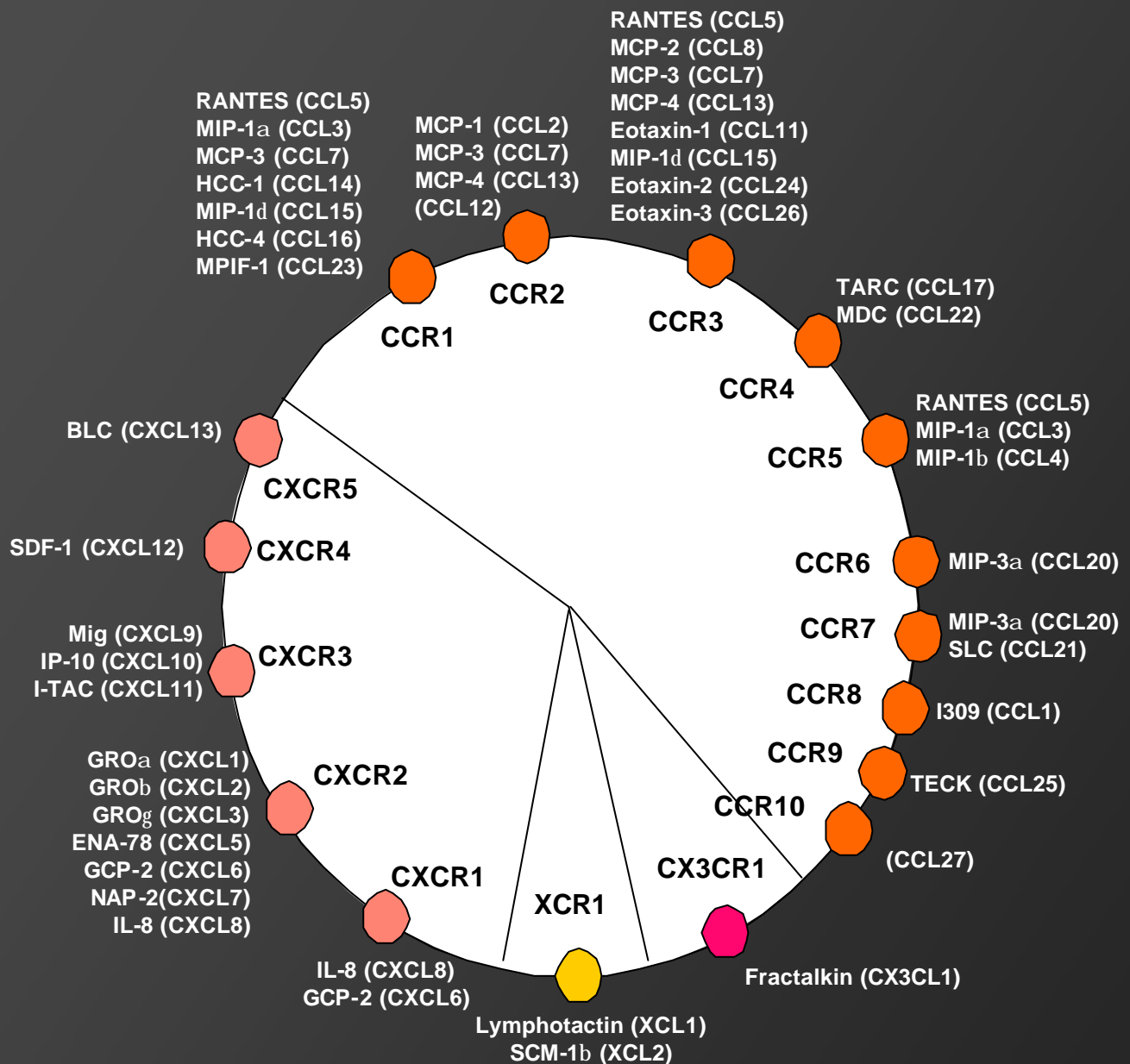
CCR5 co-récepteur du VIH-1



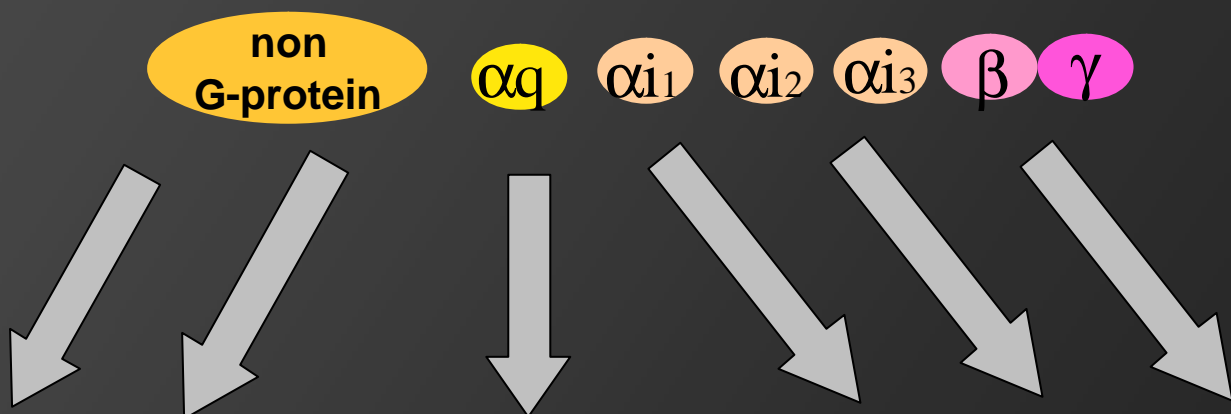
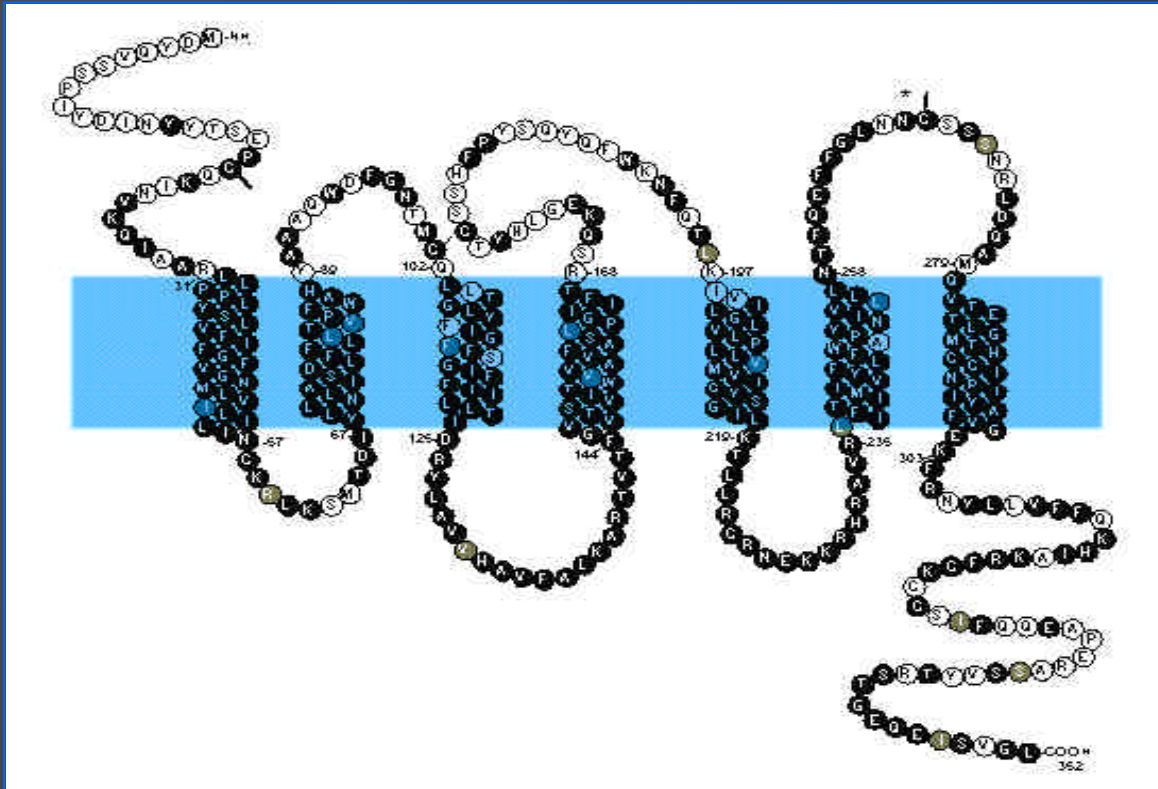
Structure des chimiokines



Chimiokines et récepteurs de chimiokines

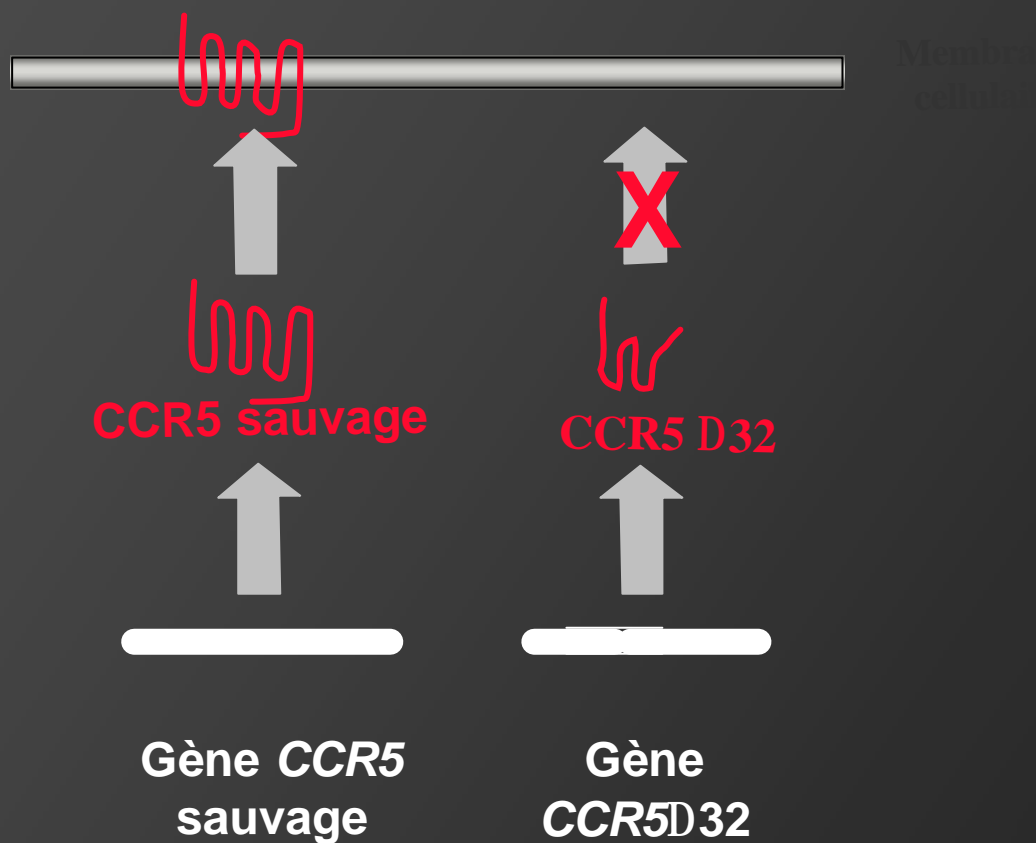


Structure et fonctions des récepteurs de chimiokines



Expression et activation des intégrines
Polymérisation de l'actine \rightarrow chimiotactisme
Flux calcique, radicaux O_2 , lipides bioactifs
Exocytose des granules intracytoplasmiques
Production de cytokines, prolifération

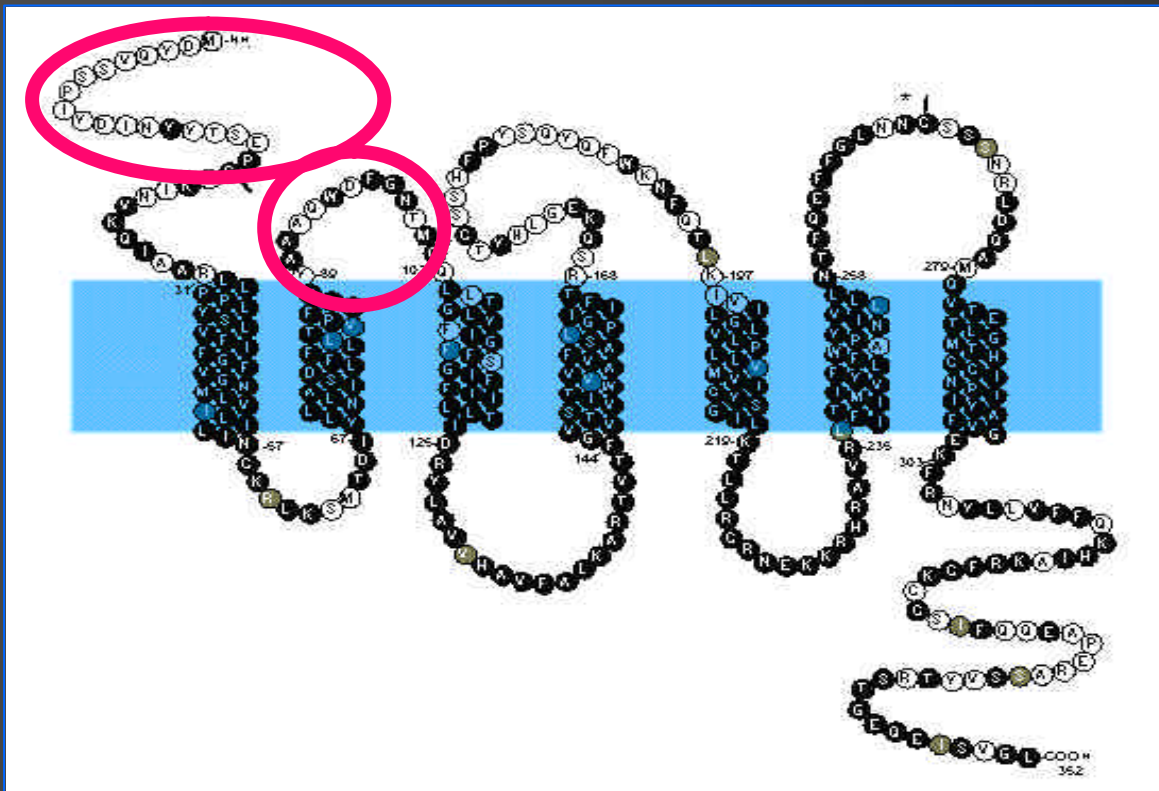
Absence d'expression membranaire de CCR5D32



Phénotype R5/X4

Phénotype	Corecepteur	Tropisme	Cytopathogénicité	Présence
R5	CCR5	T4 Macrophages	+	Toujours
X4	CXCR4	T4 Lignées T	++	(Fin)

Site de liaison de la gp120 à CCR5



- 5 à 6 molécules CCR5 / virion
- Variabilité inter-souches
- Chevauchement avec le site de fixation des chimiokines

Cellules exprimant CCR5

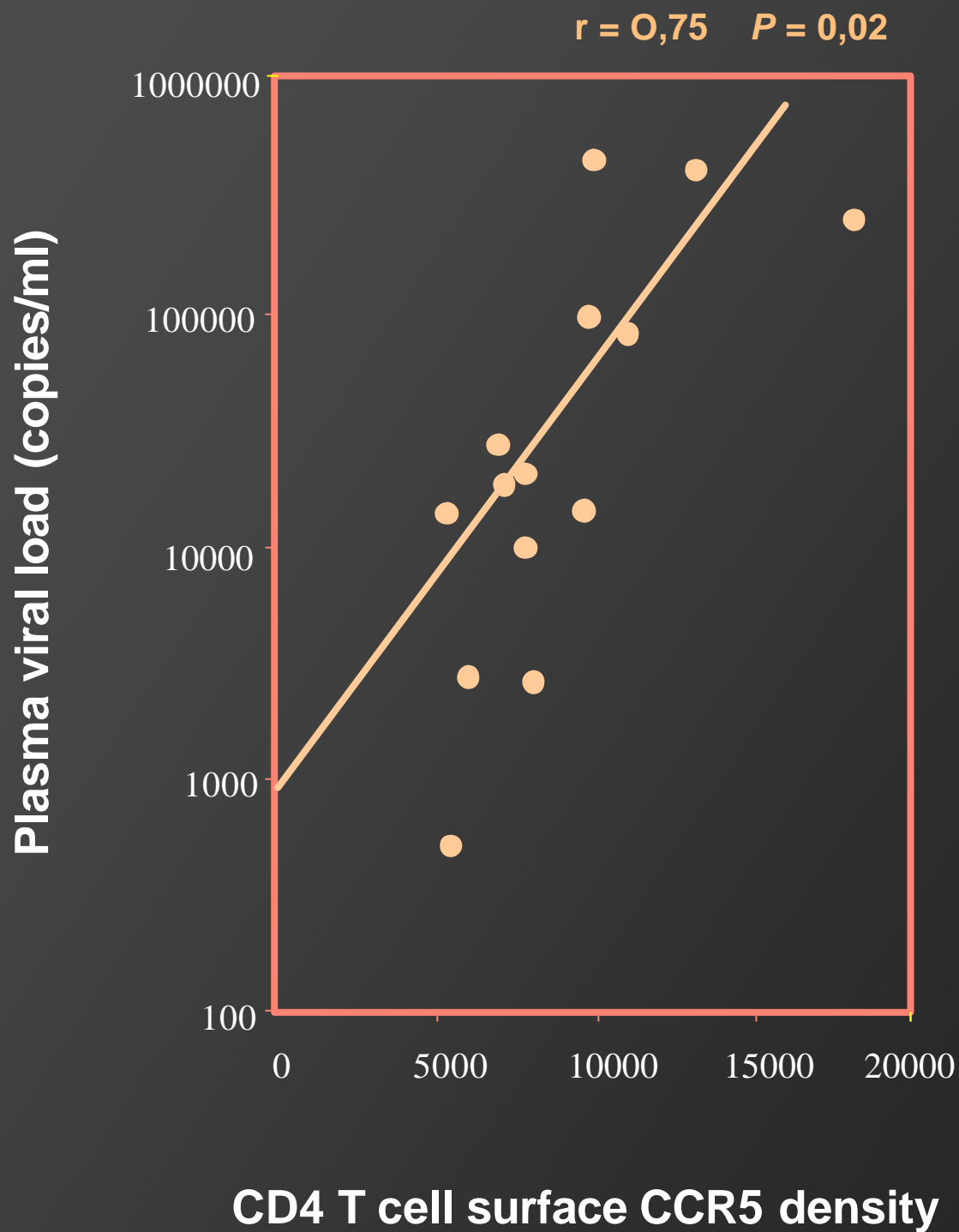
- **cellules T, notamment T CD4+**
surtout mémoire TH1
- **monocytes / macrophages**
- **cellules dendritiques**
- **neurones, astrocytes, cellules microgliales**
- **cellules épithéliales**
- **cellules endothéliales**
- **cellules musculaires lisses des vaisseaux**

Expression membranaire de CCR5

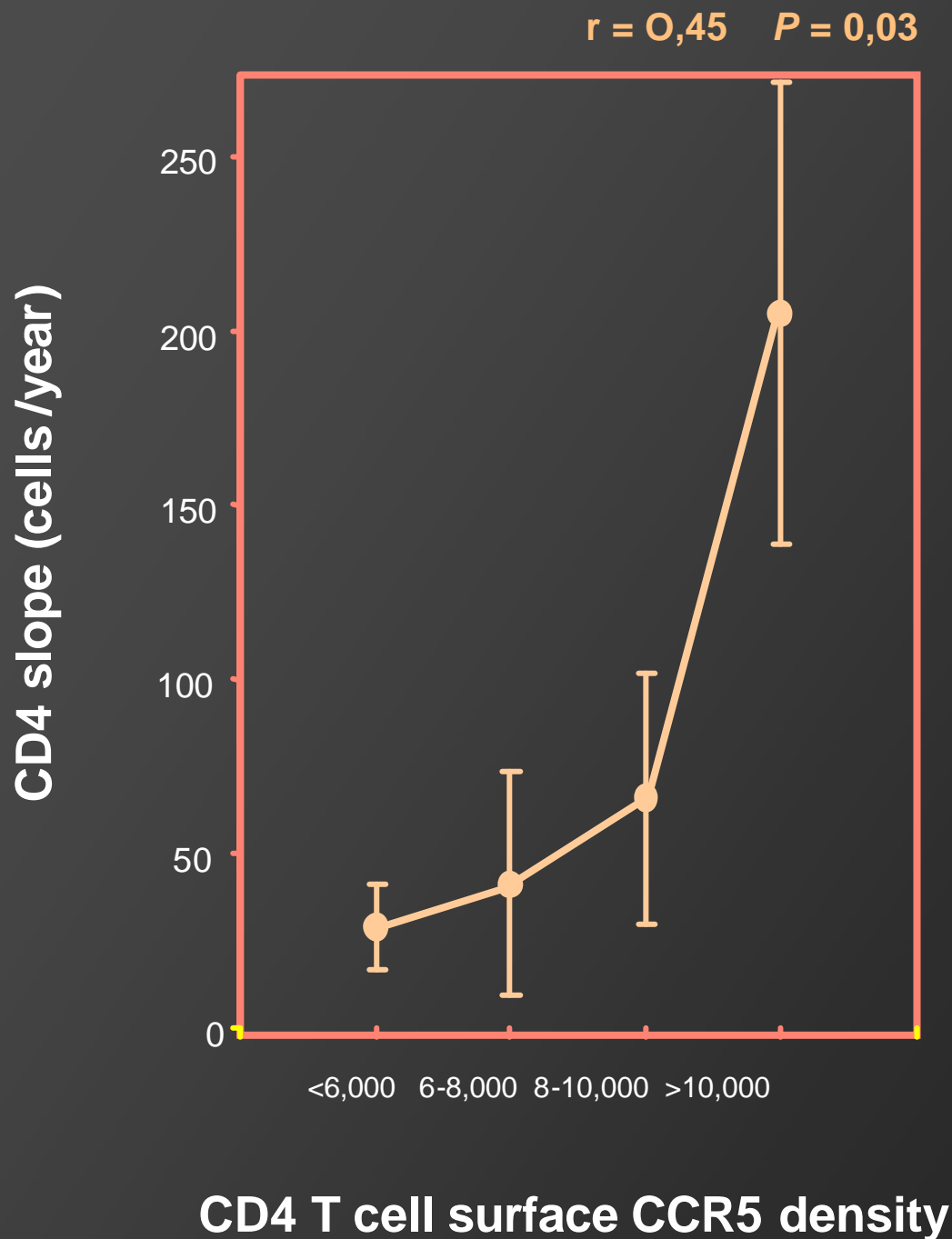
- CCR5 associé aux « lipid rafts » et à CD4

- T CD4+: 4.000 à 24.000 molécules / cellule

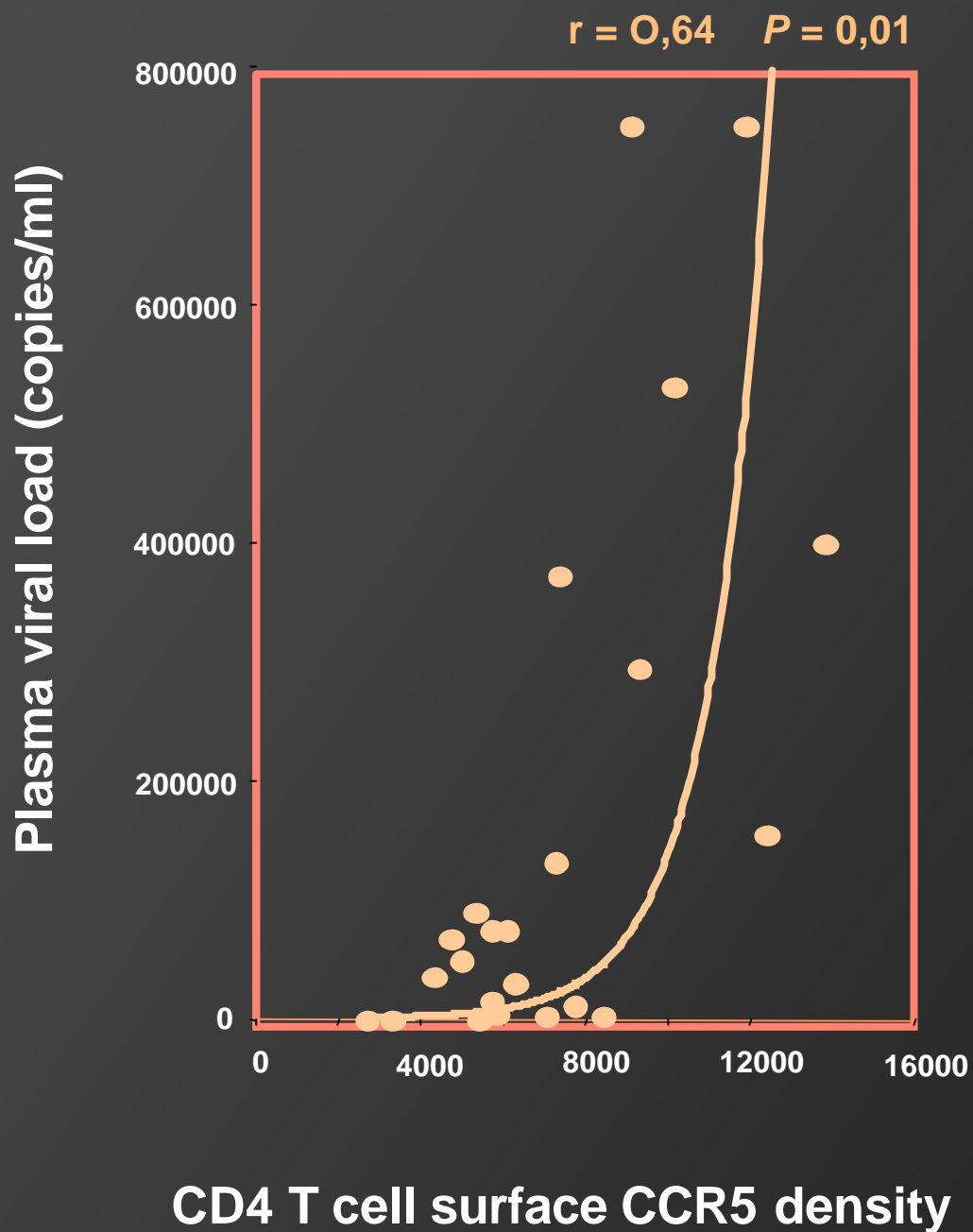
Corrélation entre expression de CCR5 et virémie



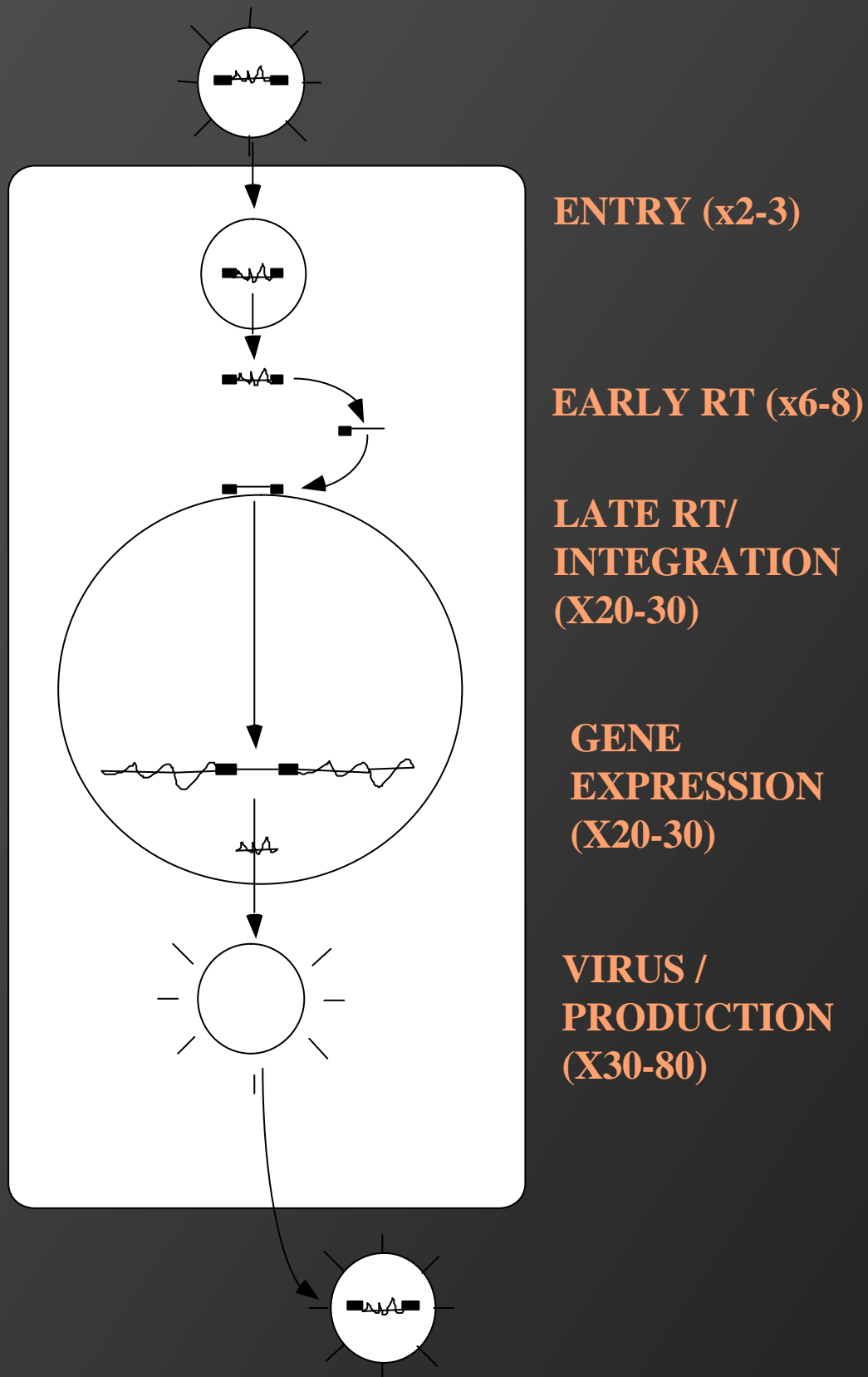
Corrélation entre expression de CCR5 et évolution

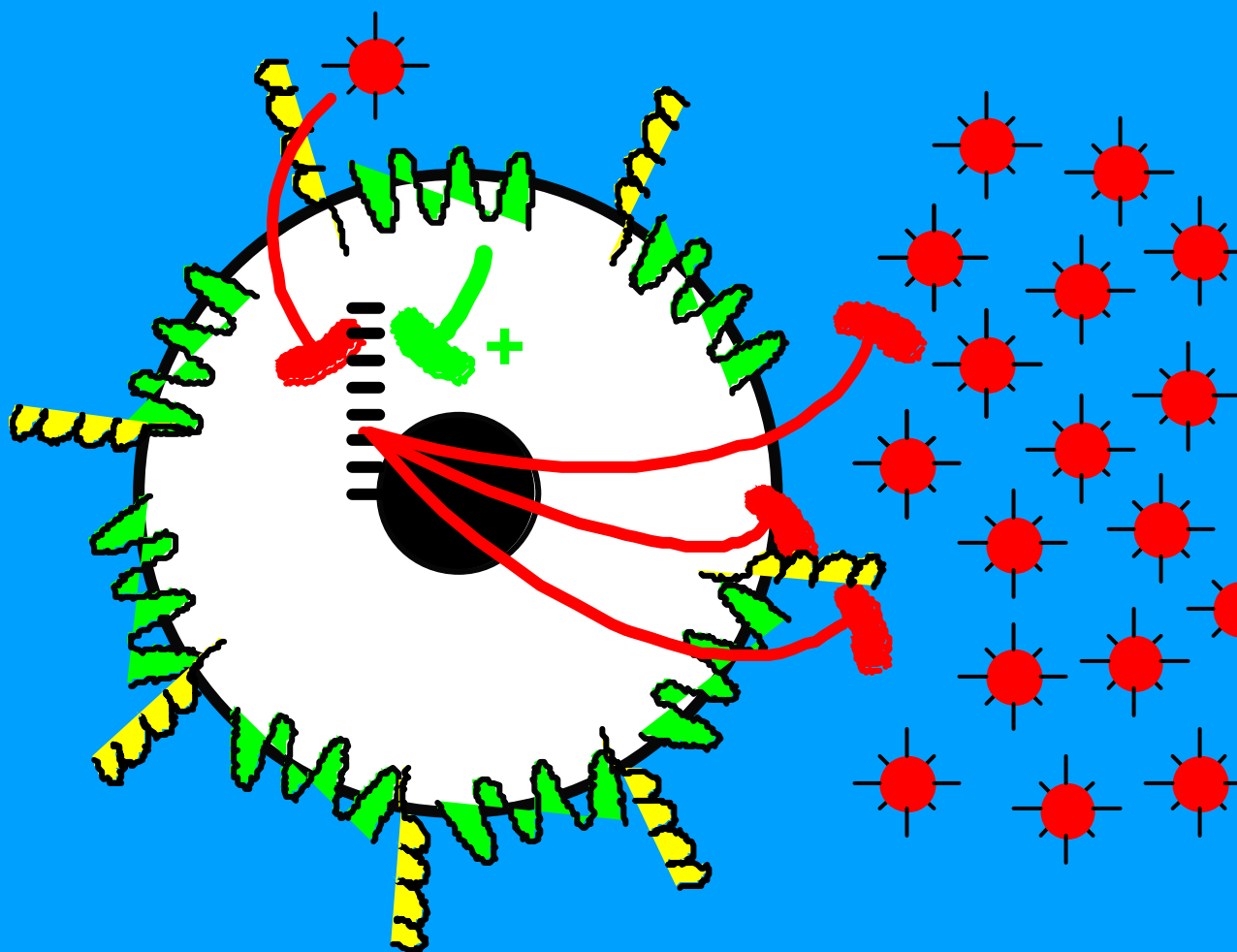
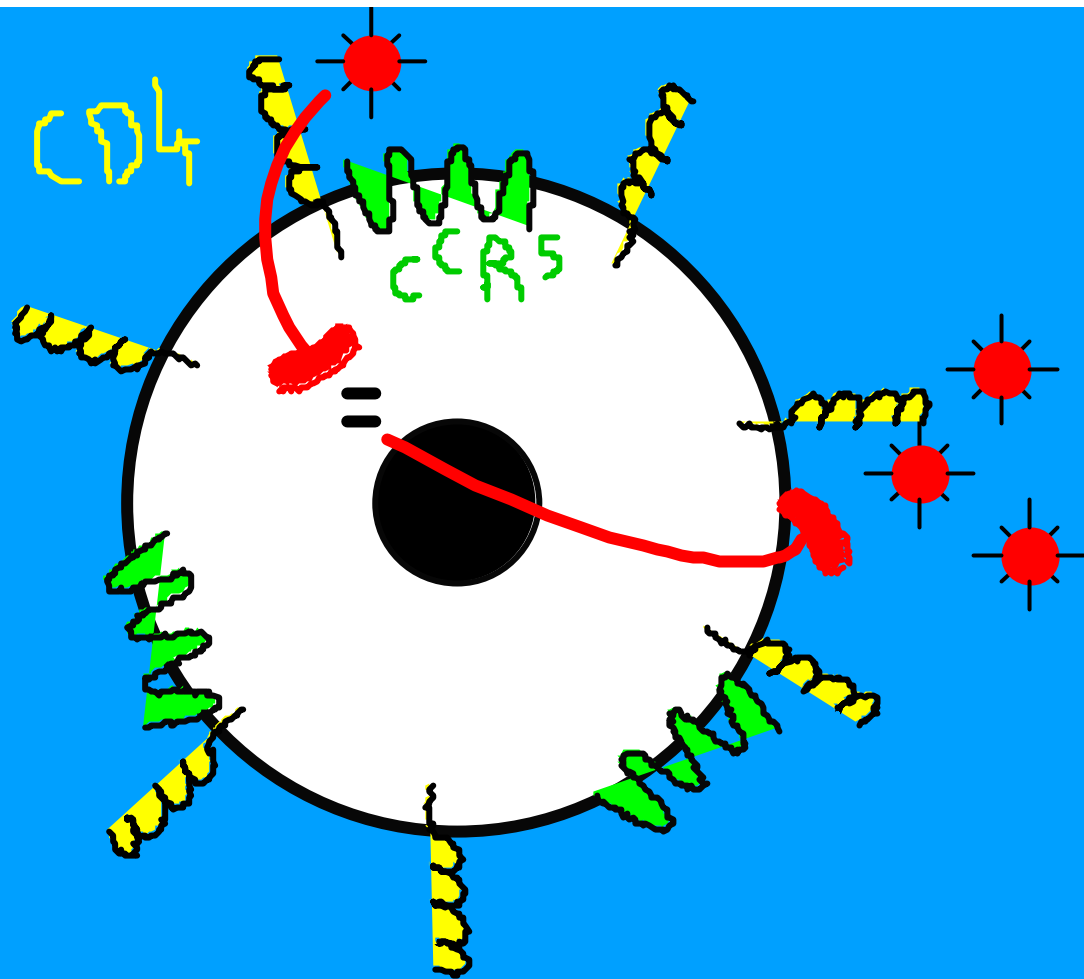


Corrélation entre expression de CCR5 et rebond viral

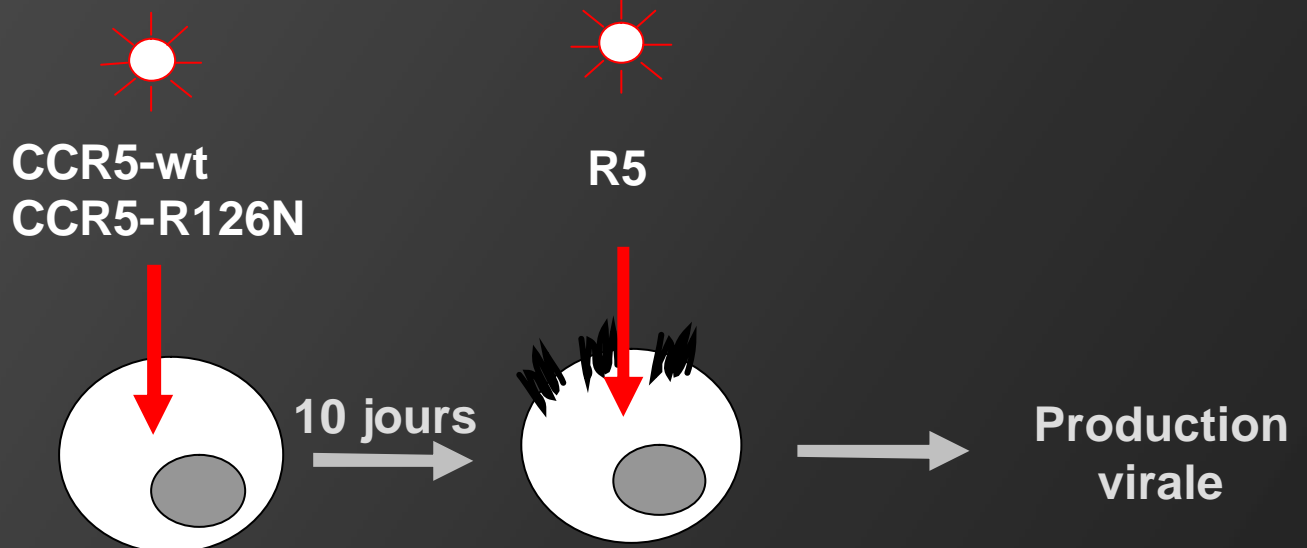
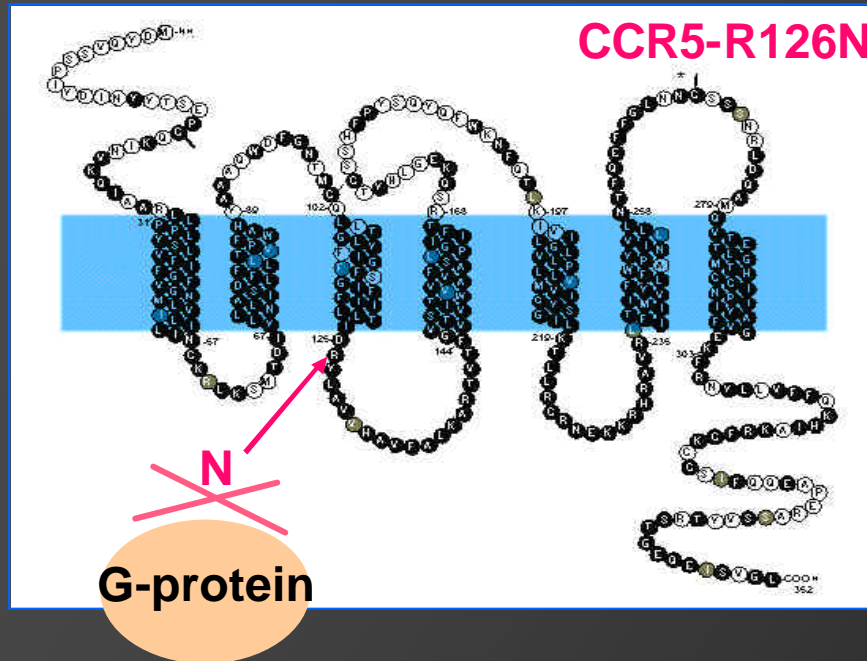


Effet de la densité membranaire en CCR5 sur le cycle de réplication du VIH-1

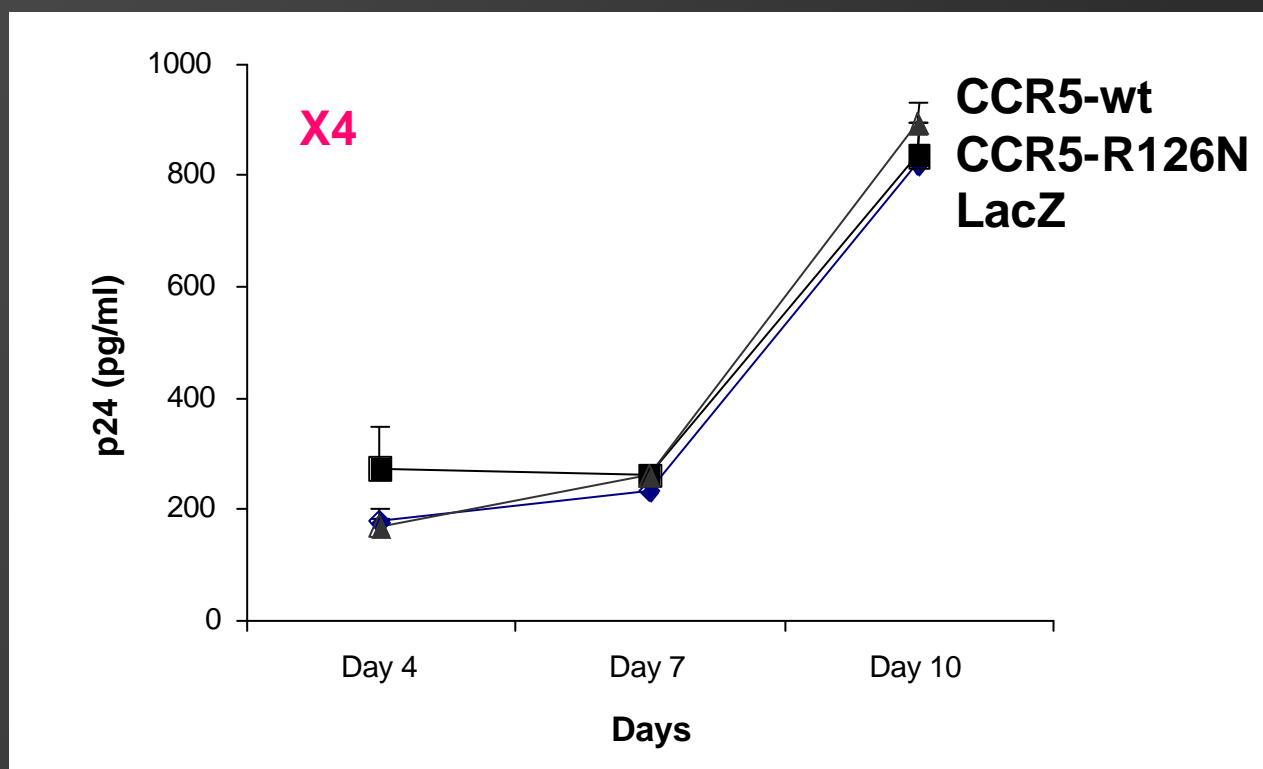
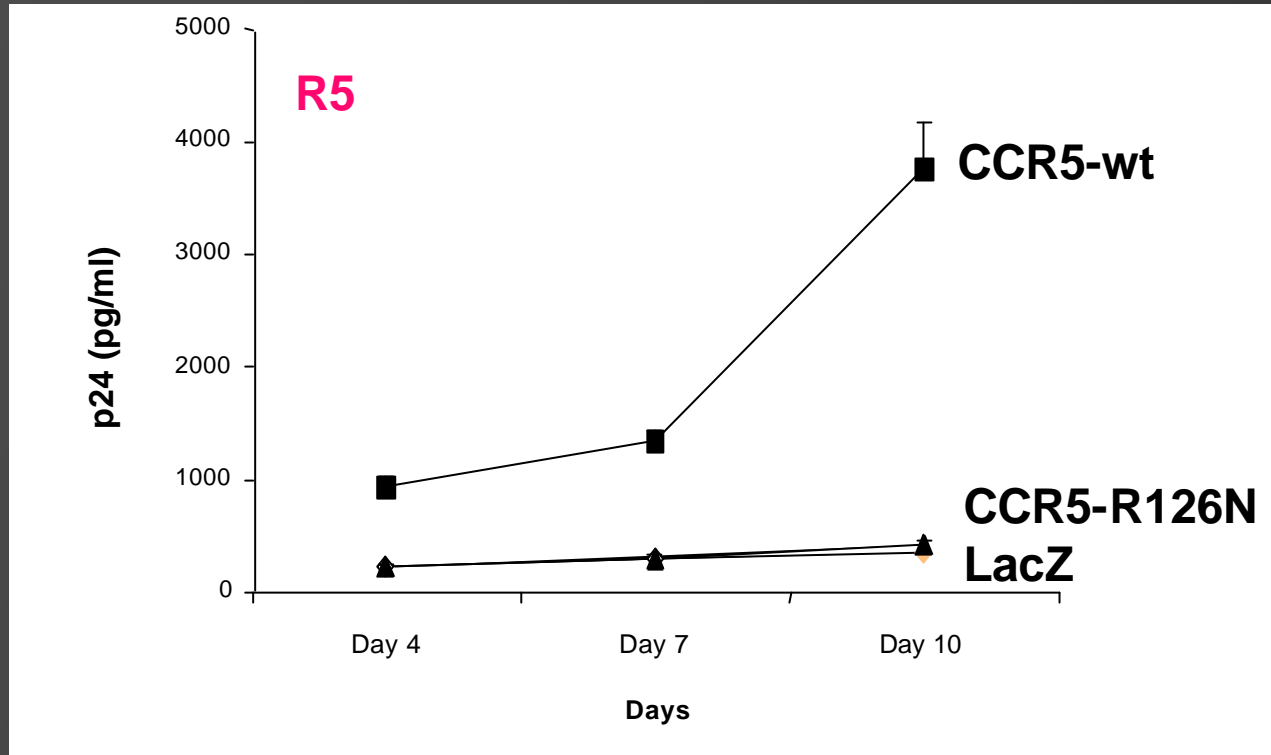




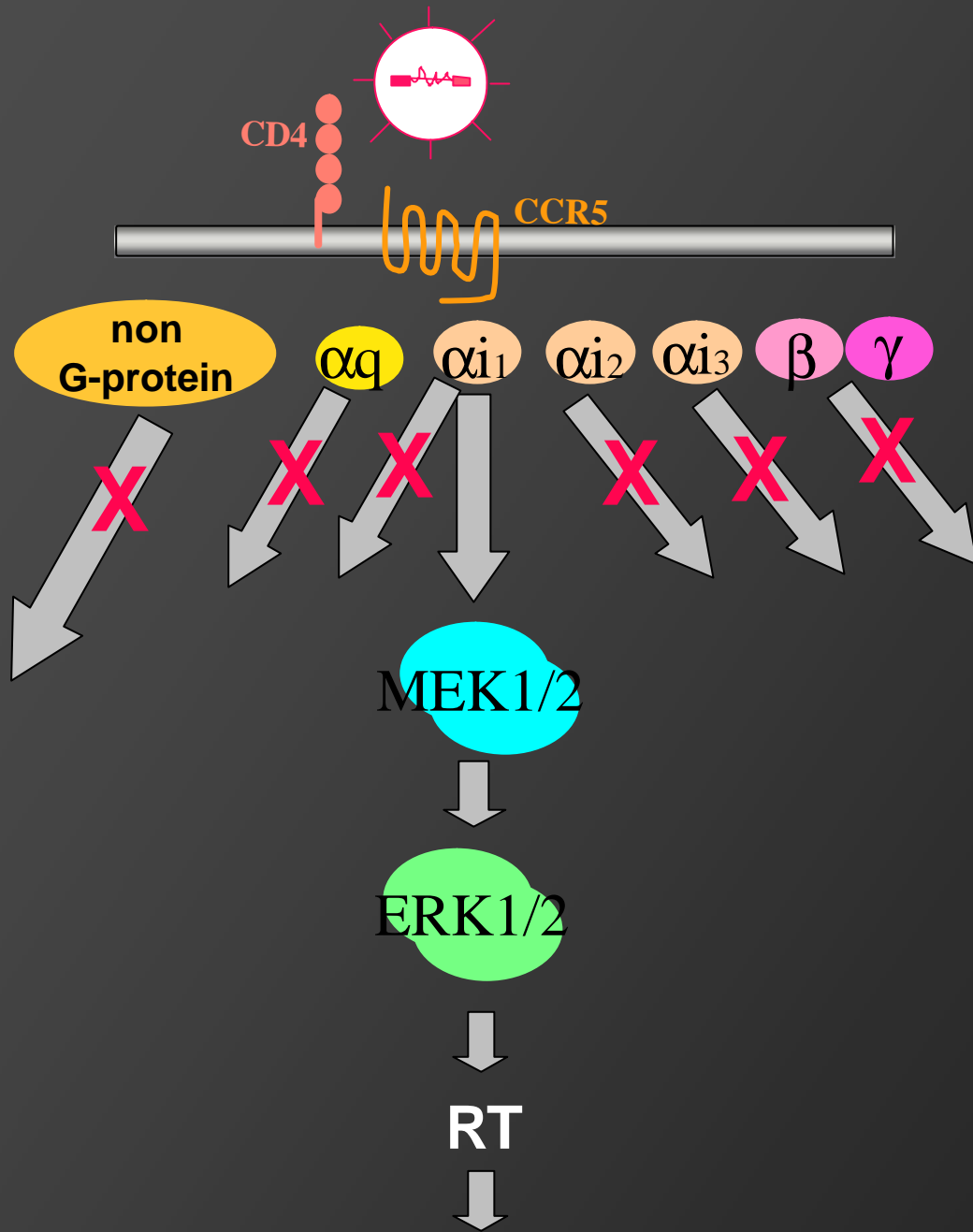
Transduction d'un CCR5 découplé des protéines G



La signalisation via les protéines G amplifie la réplication R5



La phosphorylation d'ERK1/2 active la réplication du VIH-1



Activation du cycle de réplication du VIH-1

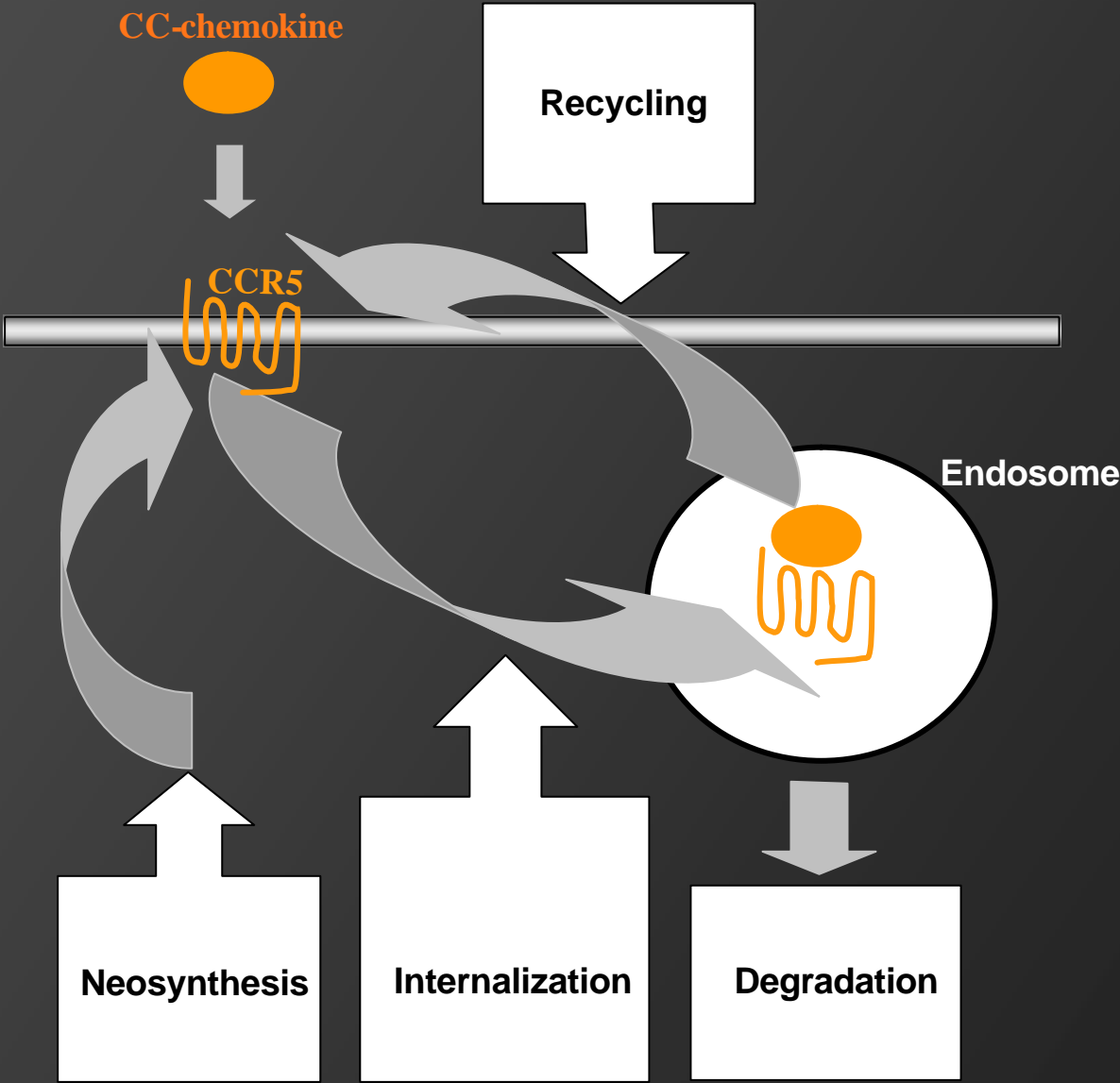
Expression membranaire de CCR5

- CCR5 associé aux « lipid rafts » et à CD4
- T CD4+: 4.000 à 24.000 molécules / cellule
- polymorphisme du promoteur de CCR5
- effet de l'activation cellulaire
- internalisation de CCR5 induite par ses ligands

Expression membranaire de CCR5

E
X
T
R
A
C
E
L
L
U
L
A
R

I
N
T
R
A
C
E
L
L
U
L
A
R

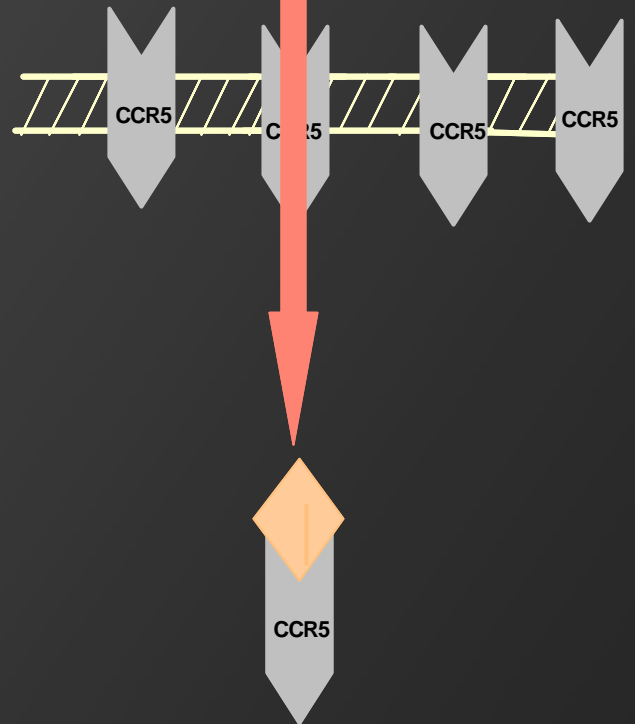
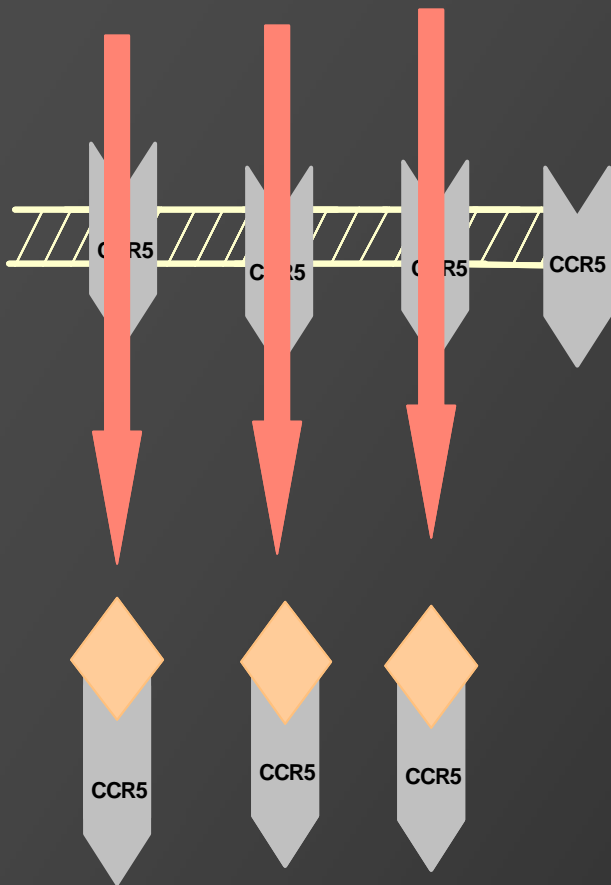


**Fort producteur
de RANTES**

**Faible producteur
de RANTES**



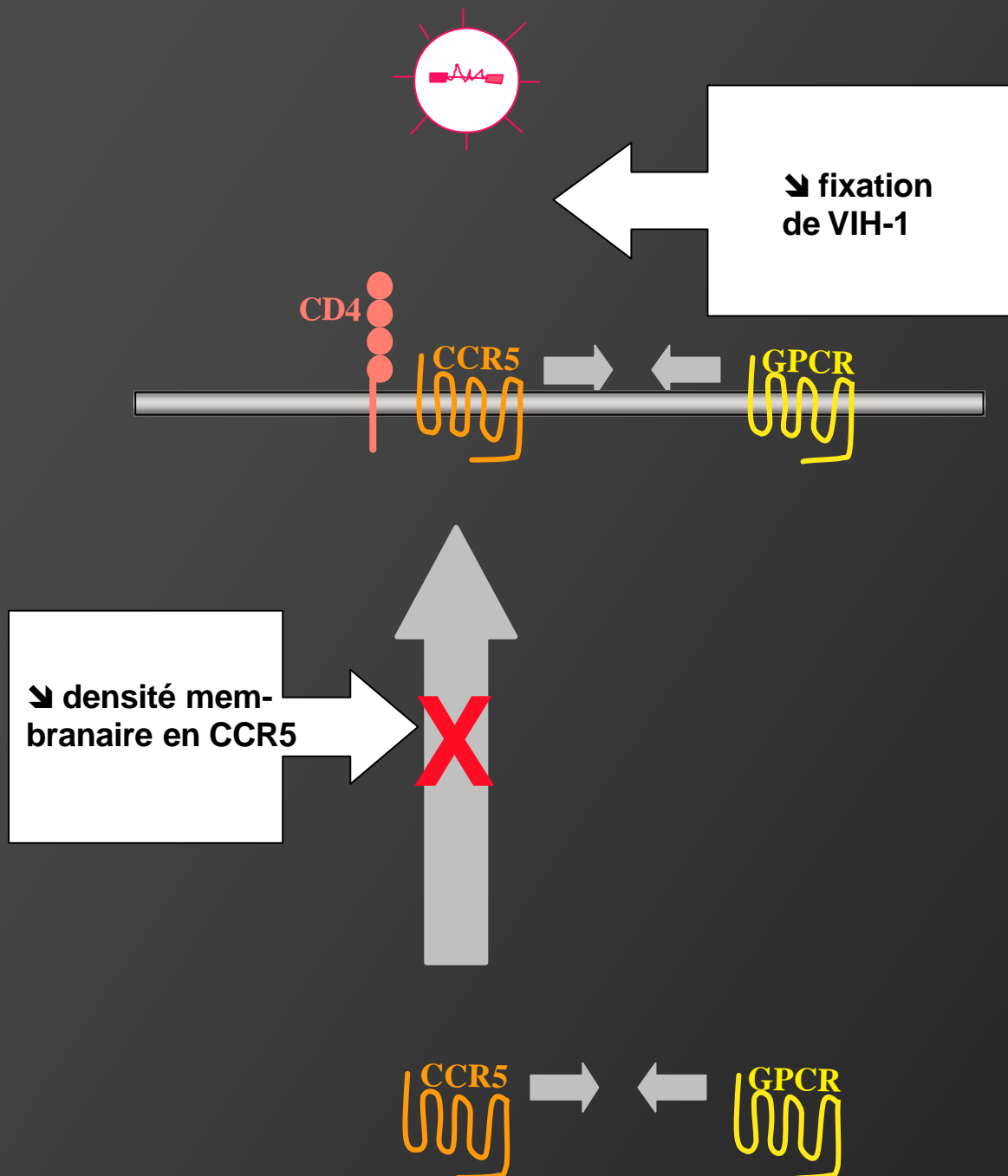
RANTES

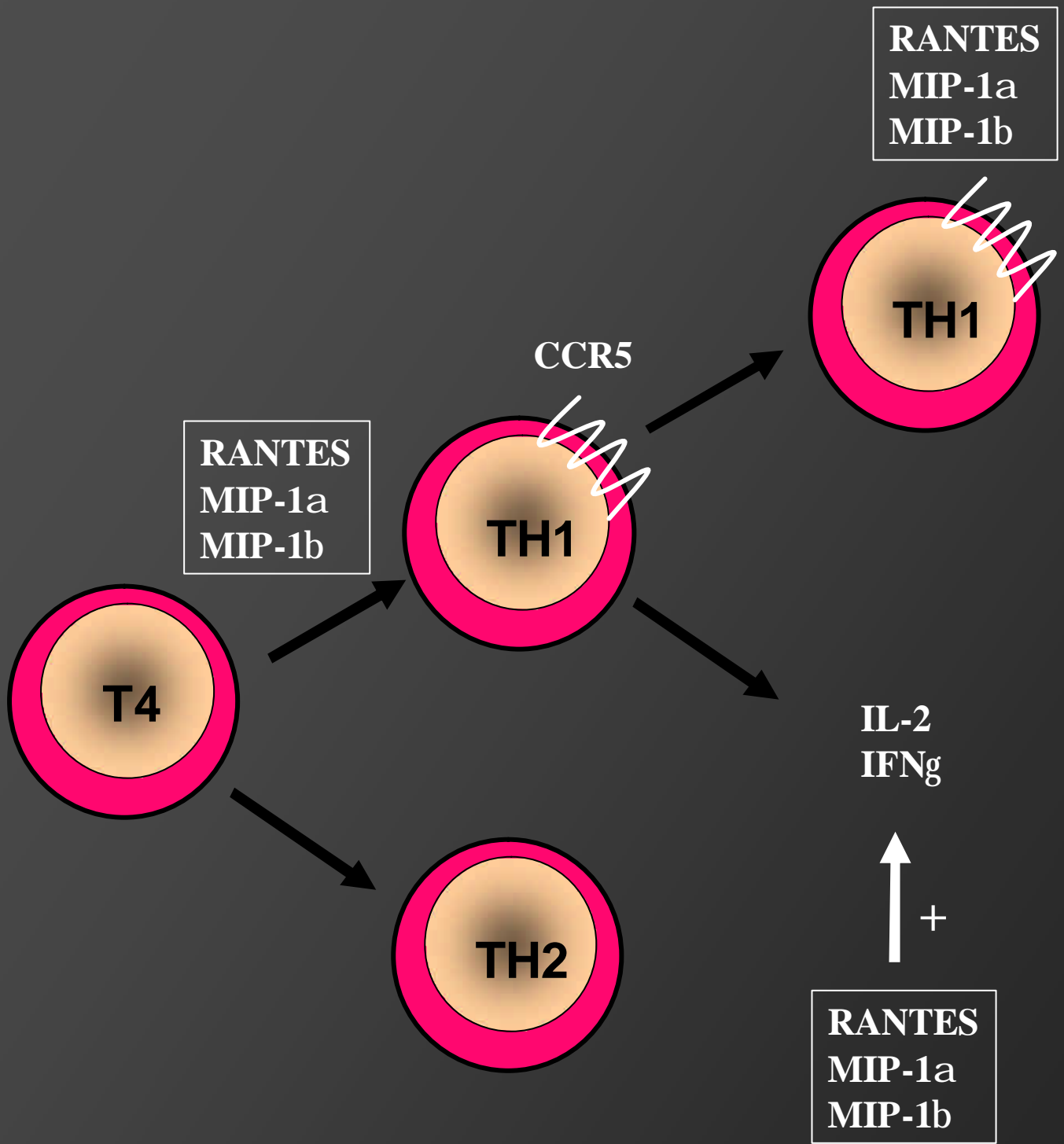


**Faible densité
membranaire en CCR5**

**Forte densité
membranaire en CCR5**

Expression membranaire de CCR5: Hétéro-dimérisation de CCR5





CCR5 et réponse TH1

Rôle bénéfique de CCR5 dans les pathologies infectieuses

- **Listeria monocytogenes (souris)**
déficit IL-1, IL-6 / macrophages ?
- **Cryptococcus neoformans (souris)**
déficit de recrutement cérébral des leucocytes
- **Toxoplasma gondii (souris)**
déficit de recrutement des T CD8+
- **Influenza A (souris)**
- **Respiratory syncytial virus (homme)**
association bronchiolite / mutations CCR5
- **West Nile fever (homme)**
OR = 4-8
- **HCV ? (homme)**

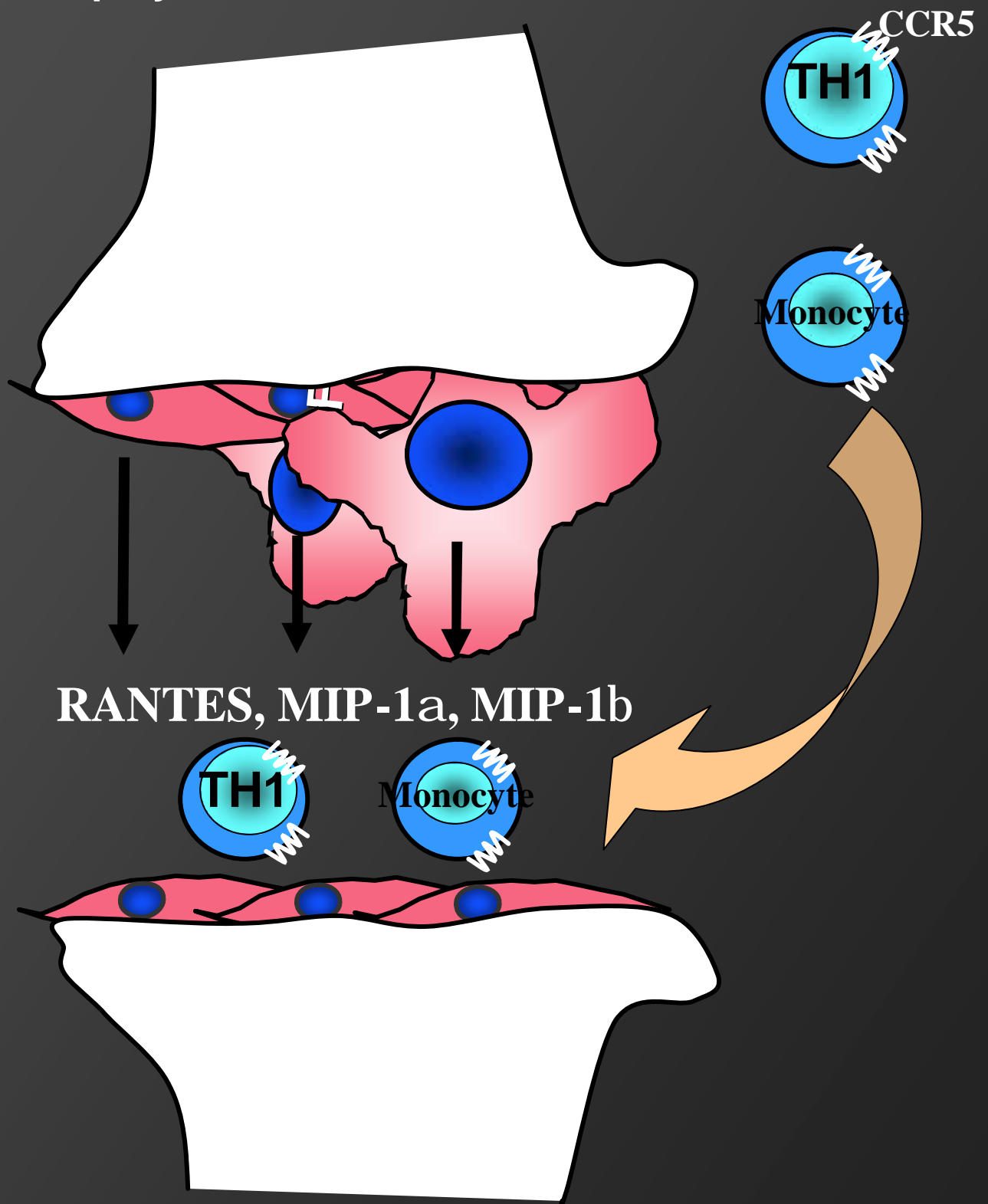
Rôle maléfique de CCR5 dans les pathologies infectieuses

- **paludisme cérébral (souris)**
déficit de recrutement cérébral des macrophages

- **endotoxémie au LPS (souris)**
déficit IL-1, IL-6 / macrophages ?

Rôle de CCR5 dans les pathologies non infectieuses

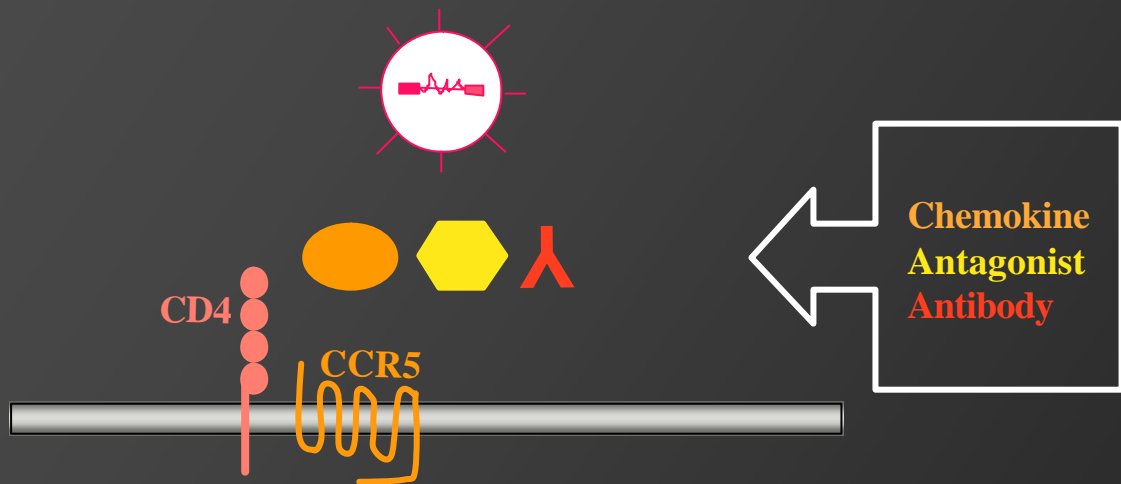
- maladies auto-immunes TH1:
 - sclérose en plaques
 - diabète de type I
 - polyarthrite rhumatoïde



Rôle de CCR5 dans les pathologies non infectieuses

- rejet de greffe
 - ↗ durée de vie du transplant rénal chez D32/ D32
- asthme
- cancer
 - ↘ durée de vie chez D32/D32 (CCR5 → p53)

Composés ciblant CCR5



Composés ciblant CCR5

- **dérivés de chimiokines**

 - AOP-RANTES, NNY-RANTES, PSC-RANTES**
 - nonakines**

- **anticorps monoclonaux anti-CCR5**

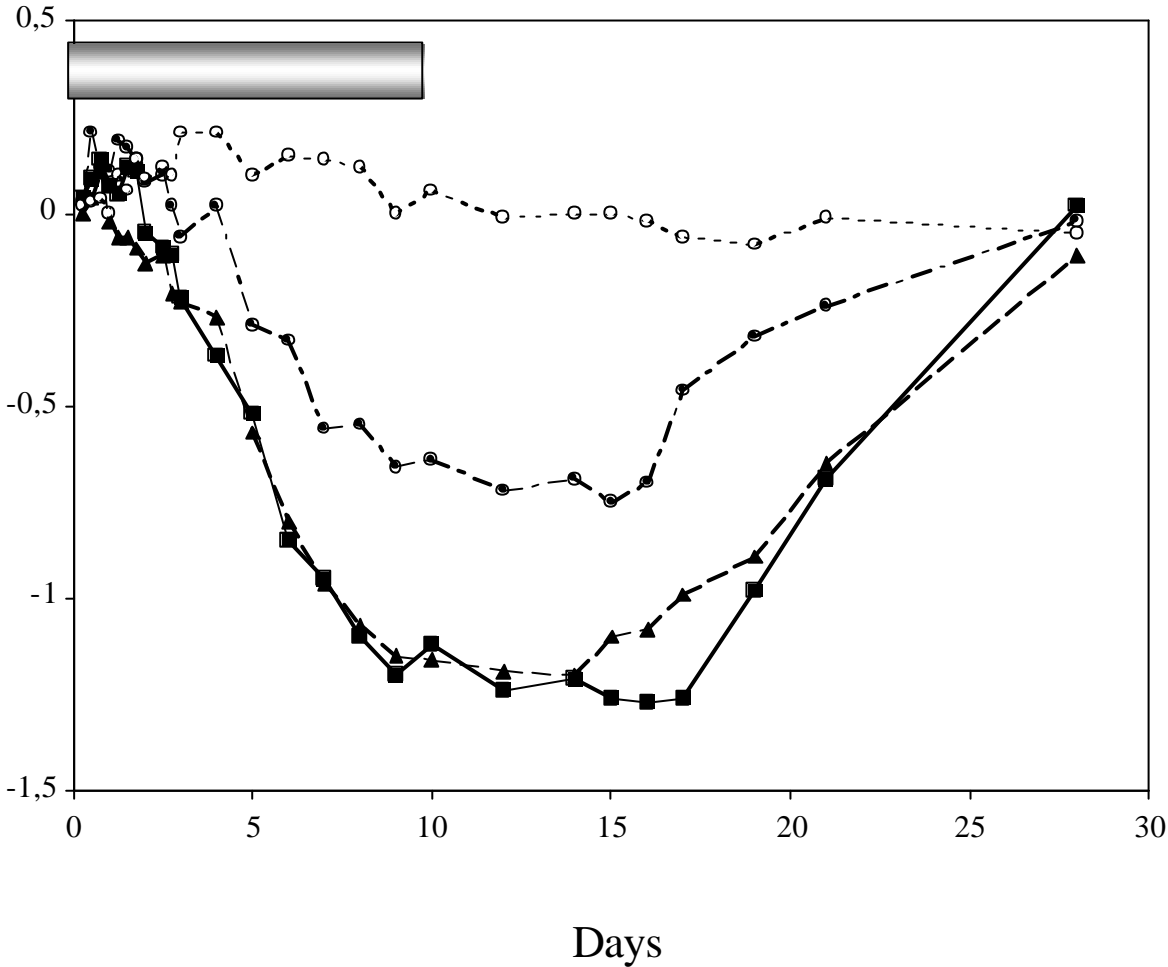
 - PRO140 humanisé**

- **antagonistes**

 - SCH-D (phase II/III)**

 - UK427,857 (phase II/III)**

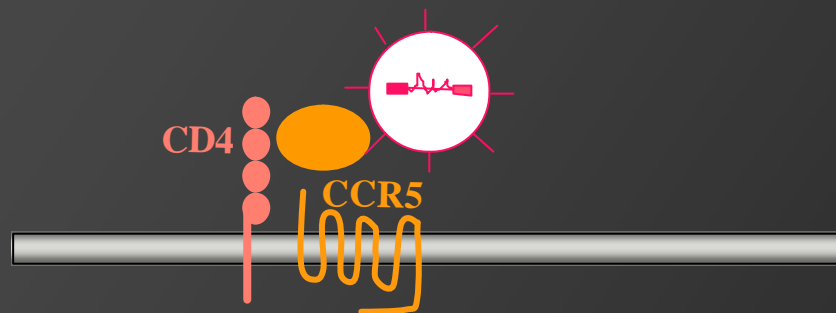
Effet anti-VIH d'un antagoniste de CCR5



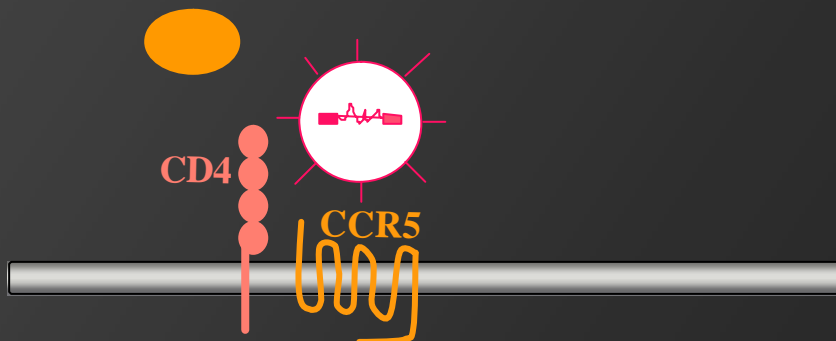
Effets secondaires potentiels des antagonistes de CCR5

1 - Résistance

- modification du site de fixation sur CCR5

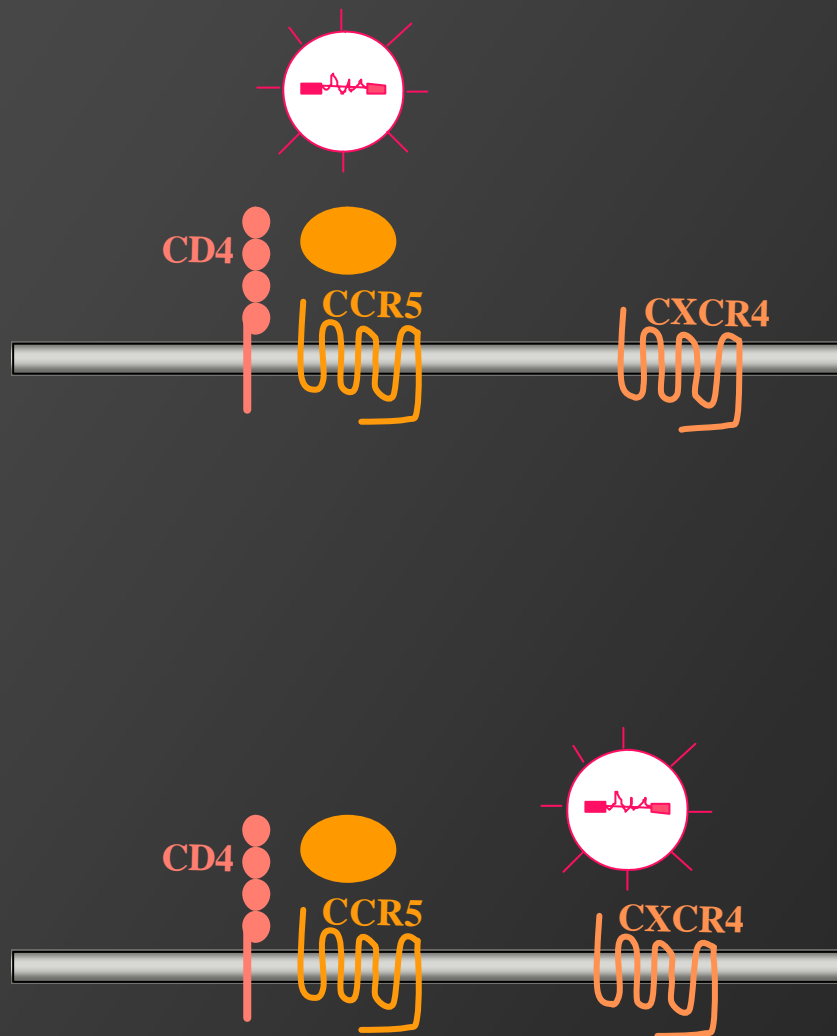


- augmentation de l'affinité pour CCR5



Effets secondaires potentiels des antagonistes de CCR5

2 - Commutation R5 → X4



Effets secondaires potentiels des antagonistes de CCR5

2 - Commutation R5 → X4

Argument pour :

- dérivé de RANTES induit l'apparition de X4 chez hu-PBL-SCID

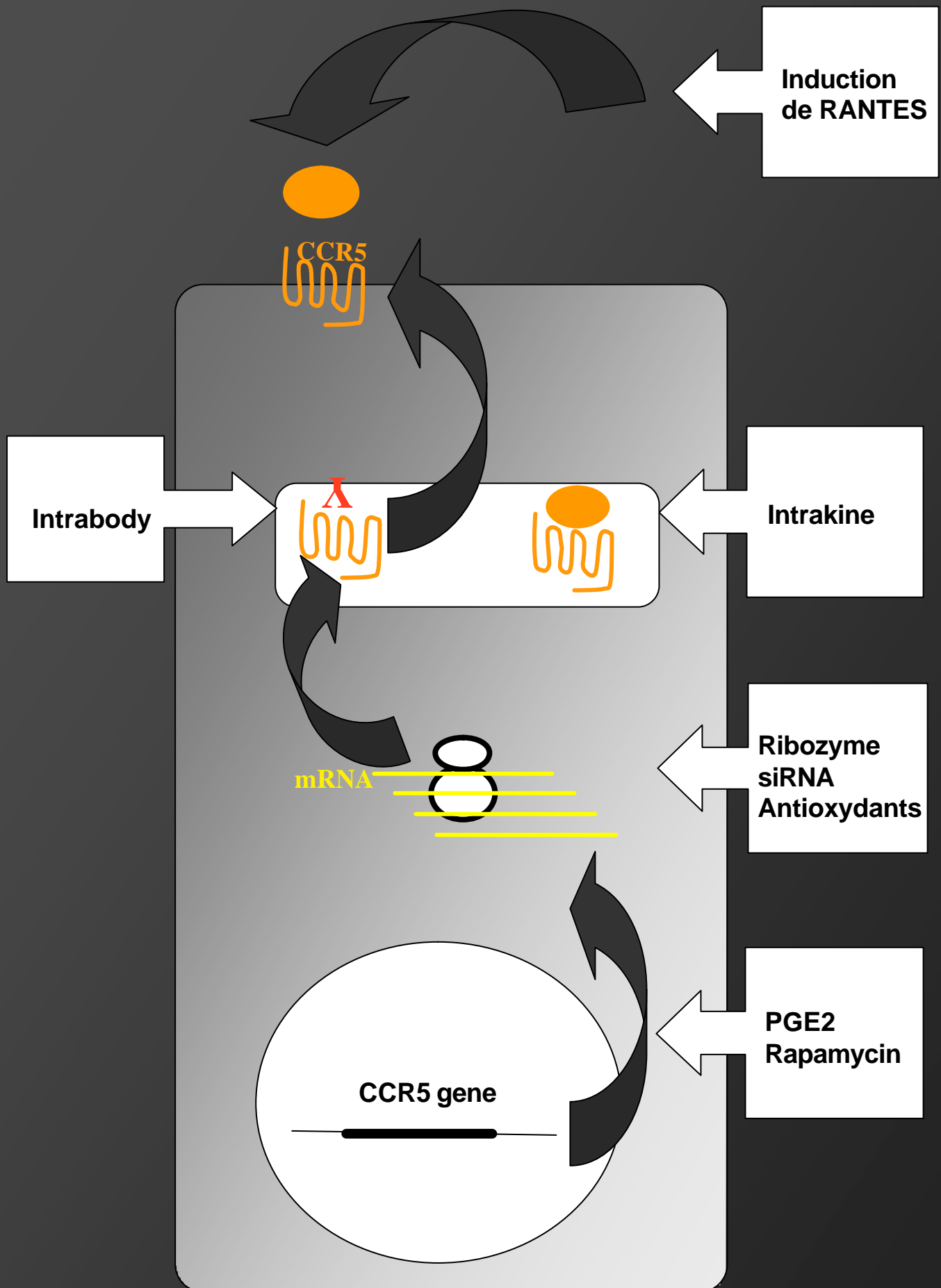
Arguments contre :

- chimiokine, anti-CCR5, antagonistes n'induisent pas l'apparition de X4 in vitro

- pas d'augmentation durable de la virémie X4 chez macaques co-infectés par R5 (SIV) et X4 (SHIV)

- émergence de R5X4 chez patients traités avec antagoniste phylogénétiquement différent de R5 circulant

Approches alternatives ciblant CCR5



Stratégies anti-CCR5

