


# **Rôles de CCR5 et de CXCR4 dans et hors de l'infection par VIH-1**



**Pr Pierre Corbeau  
Institut de Génétique Humaine, CNRS UPR1142  
Laboratoire d'Immunologie, CHU de Nîmes, CHU de Montpellier**

# Chapitre 1

## CCR5, principal corécepteur du VIH-1

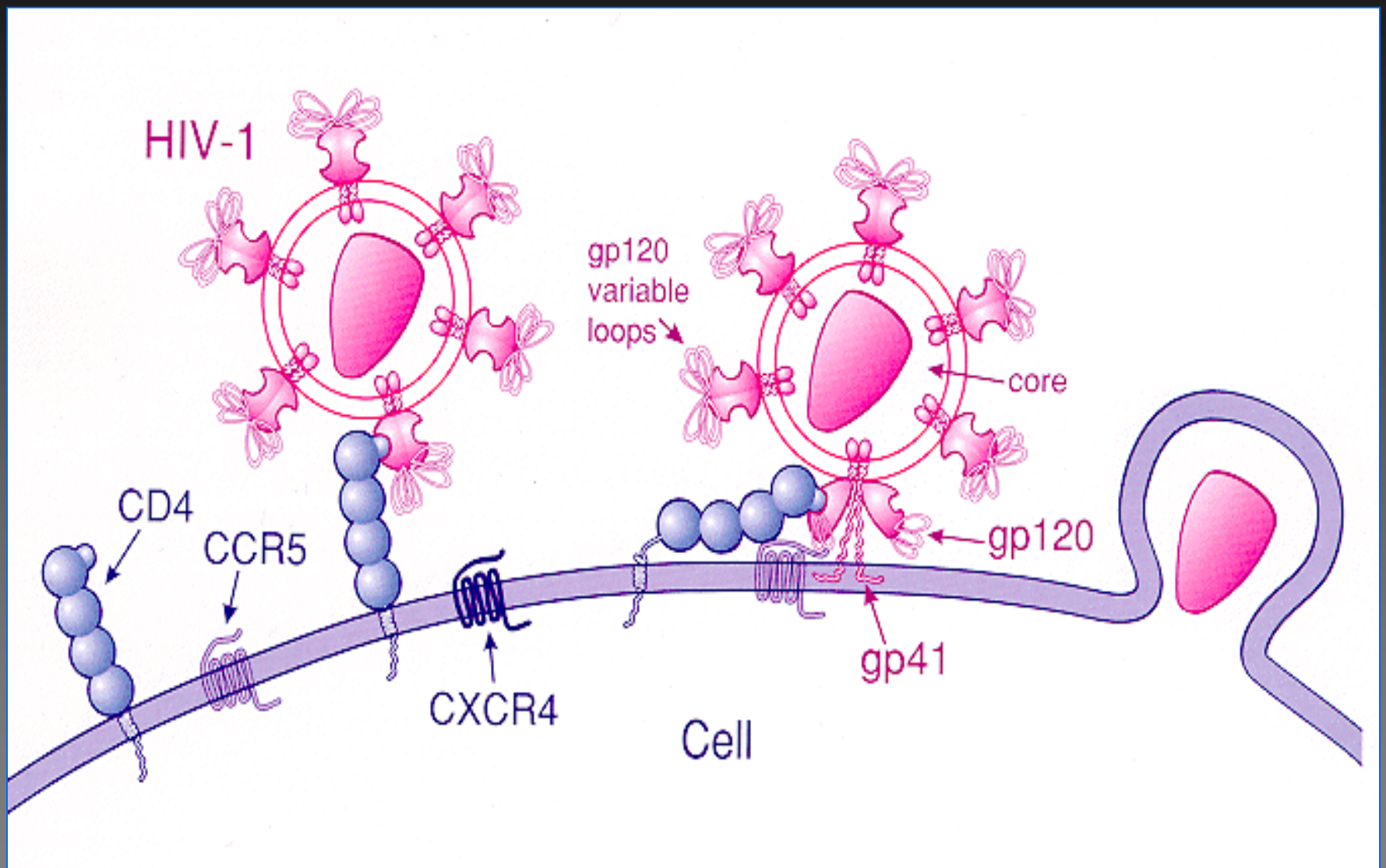


**1983: découverte du VIH-1**

**1984: CD4 principal récepteur**

**1996: CXCR4 et CCR5 corécepteurs**

# Entrée du VIH-1



# Souches VIH-1 R5 et X4

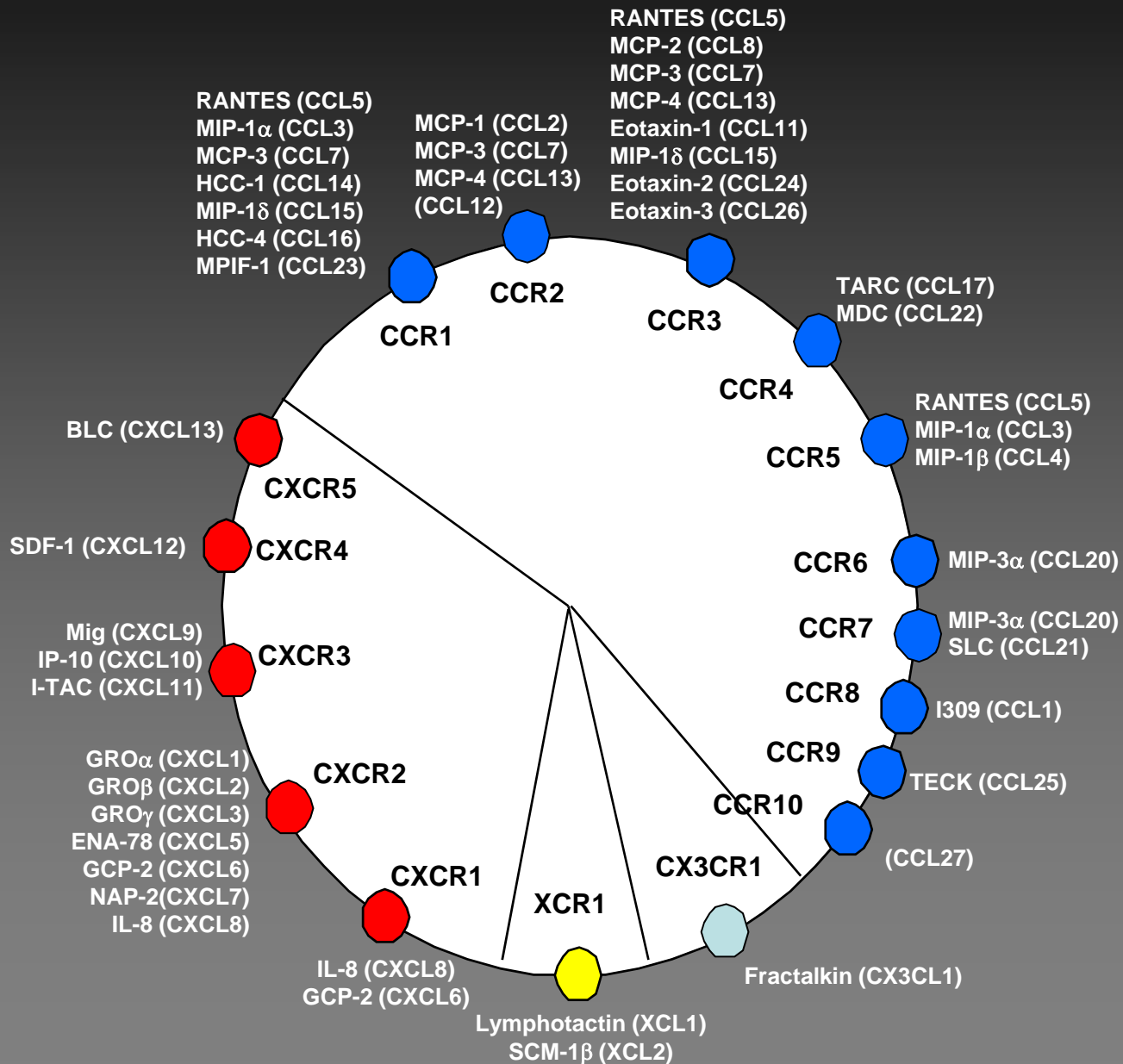
Phénotype	Corécepteur	Tropisme	Cyto-patho- genicité	Présence
R5	CCR5	T4 Macrophages	+	Toujours
X4	CXCR4	T4 Lignées T	++	± à stade avancé

# **Chapitre 2**

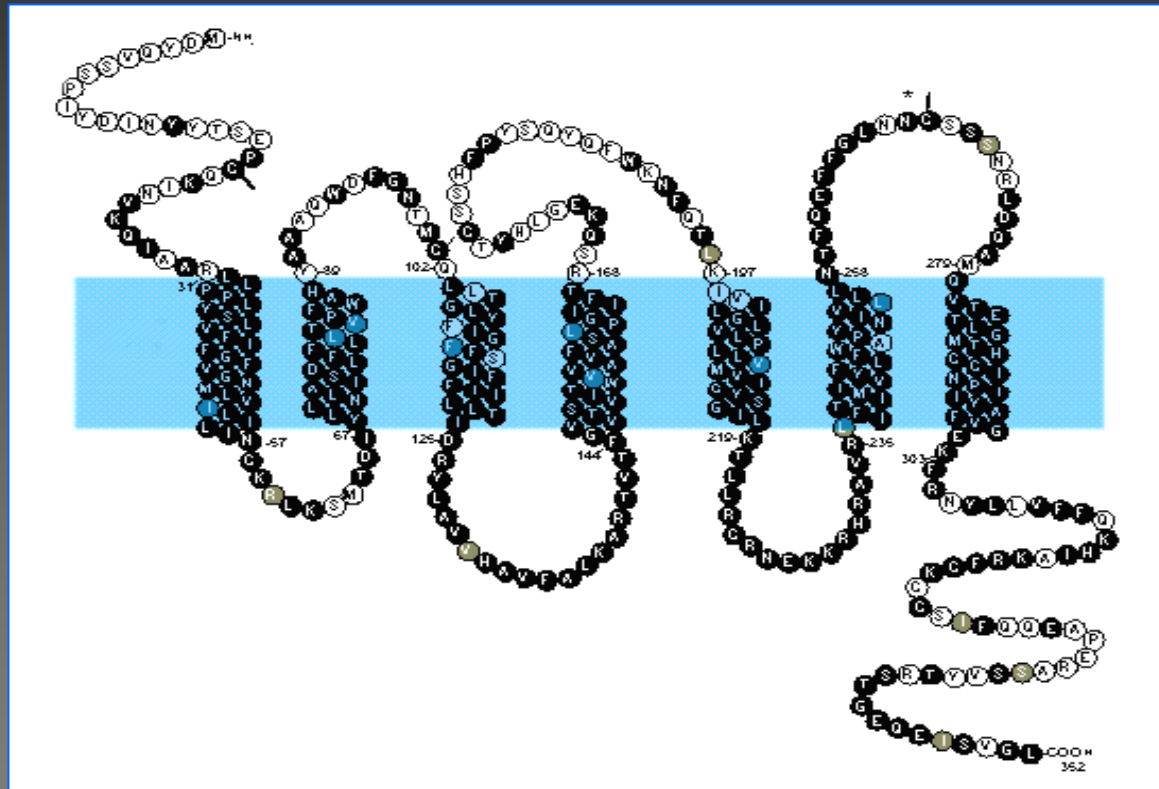
## **CCR5: structure, signalisation, expression**



# Chimiokines et récepteurs de chimiokines



# Structure des récepteurs de chimiokines



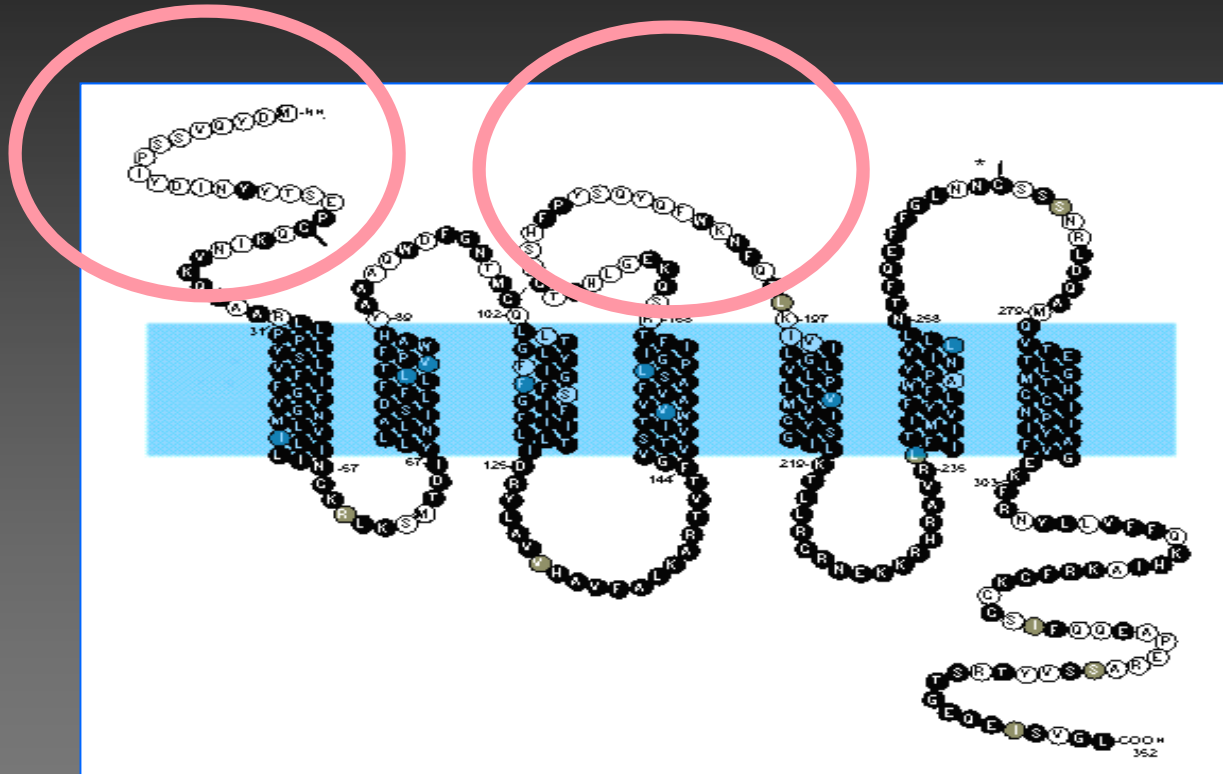
<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol3no3/smith.htm>

Récepteurs à 7 régions transmembranaires couplés aux protéines G

# Sites de fixation des chimiokines et du VIH-1

Partie N-terminale

2<sup>ème</sup> boucle extracellulaire



NB: variabilité du site de fixation sur CCR5 entre souches virales

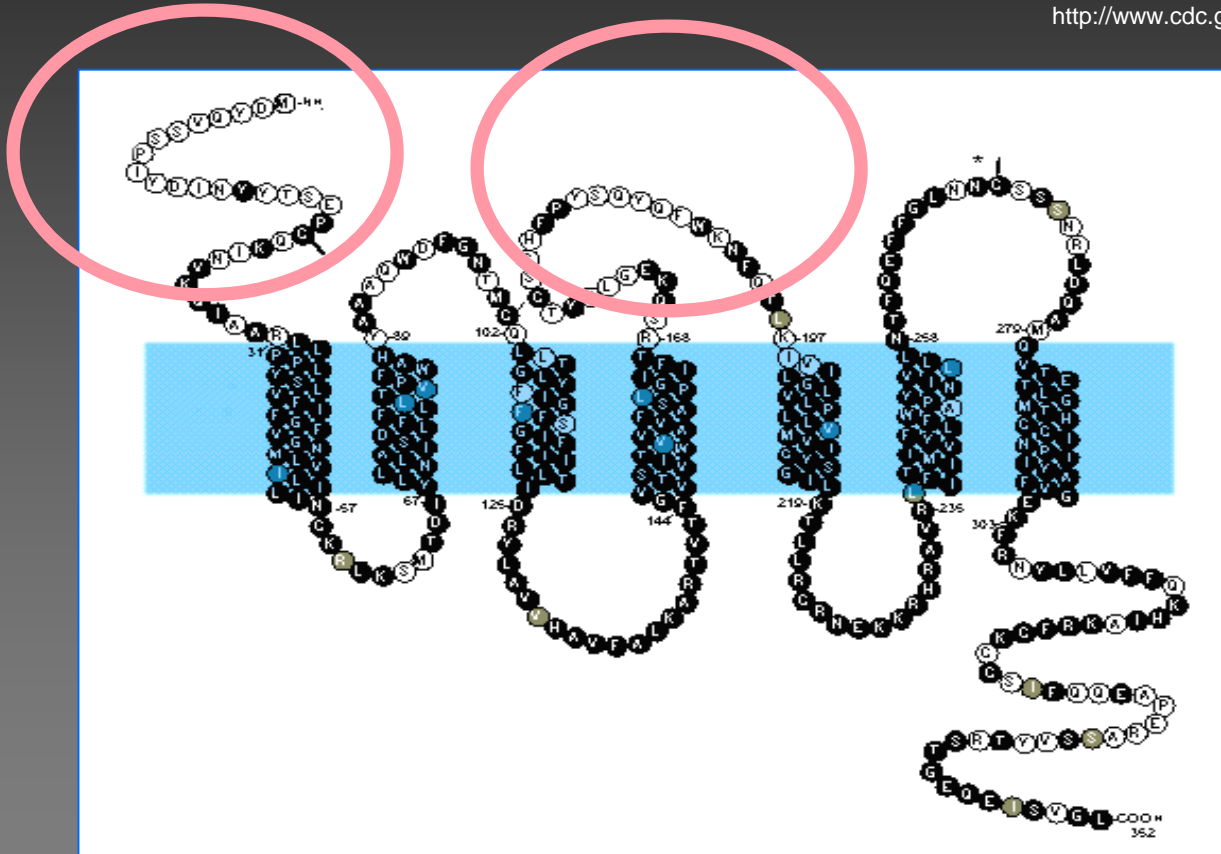
# Chimiokines liant CCR5

MIP-1 $\alpha$  (CCL3)

MIP-1 $\beta$  (CCL4)

RANTES (CCL5)

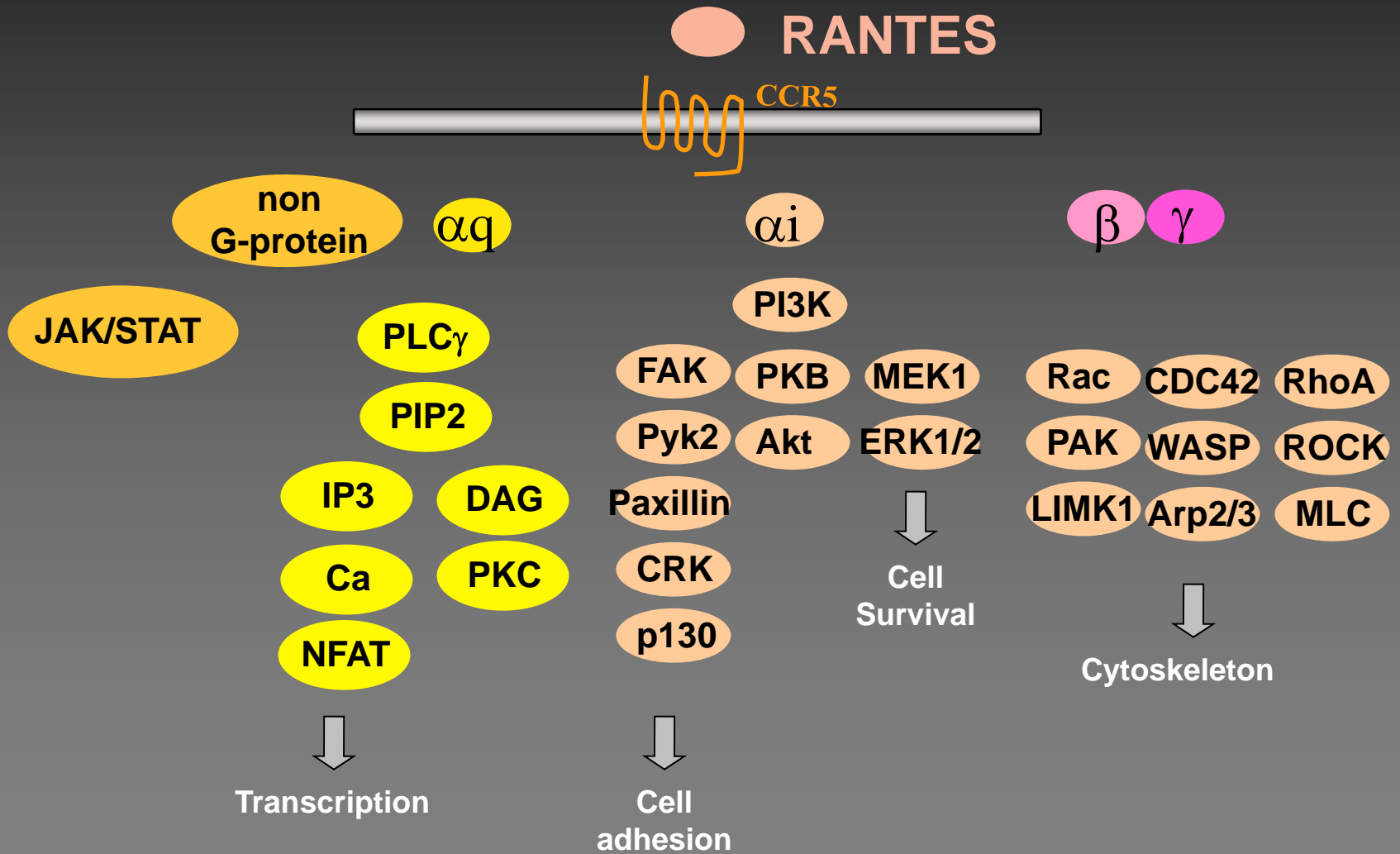
<http://www.cdc.gov./ncidod/eid/vol3no3/smith.htm>



→ les chimiokines liant CCR5 inhibent la fixation du VIH-1

→ la plupart des antagonistes de CCR5 inhibent la fixation des chimiokines

# Activation cellulaire via CCR5



# Cellules de l'organisme exprimant CCR5

---

## Cellules immunitaires:

Lymphocytes T CD4+

Lymphocytes T CD8+

Monocytes, Macrophages

Cellules dendritiques

## Cellules nerveuses:

Neurones

Astrocytes

Cellules microgliales

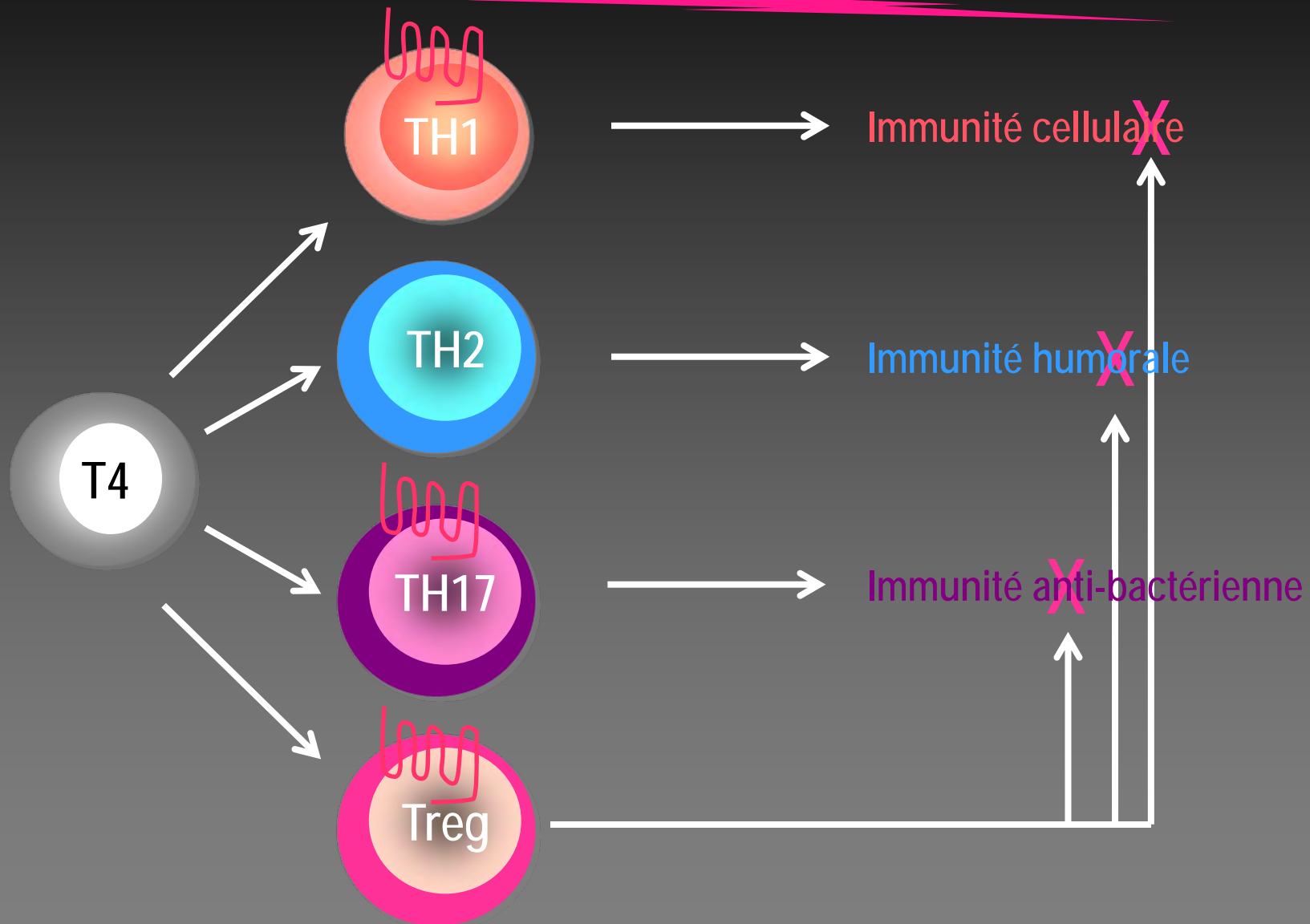
Cellules épithéliales

Cellules endothéliales

Fibroblastes

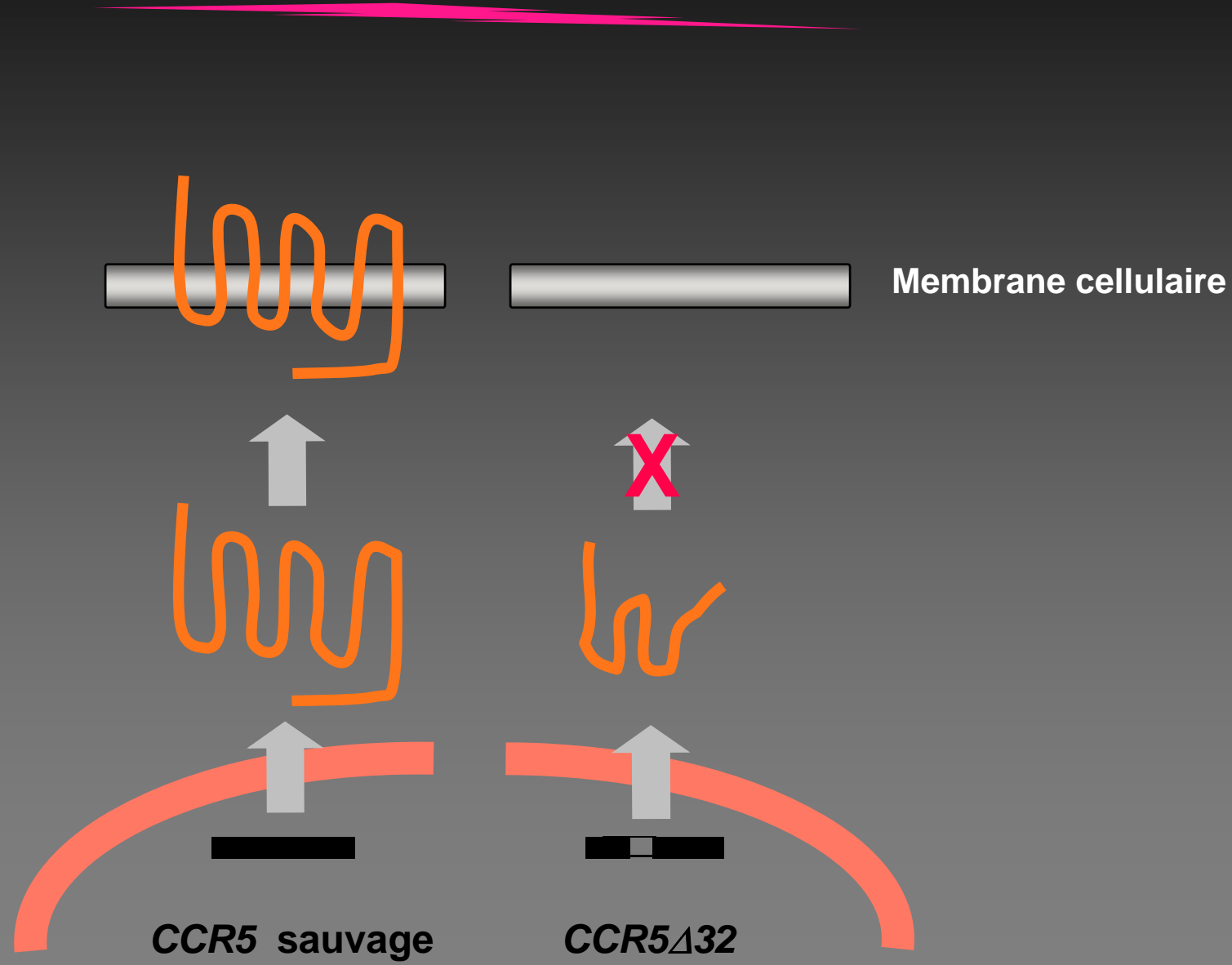
Cellules musculaires lisses

# Expression de CCR5 sur les sous-populations T4

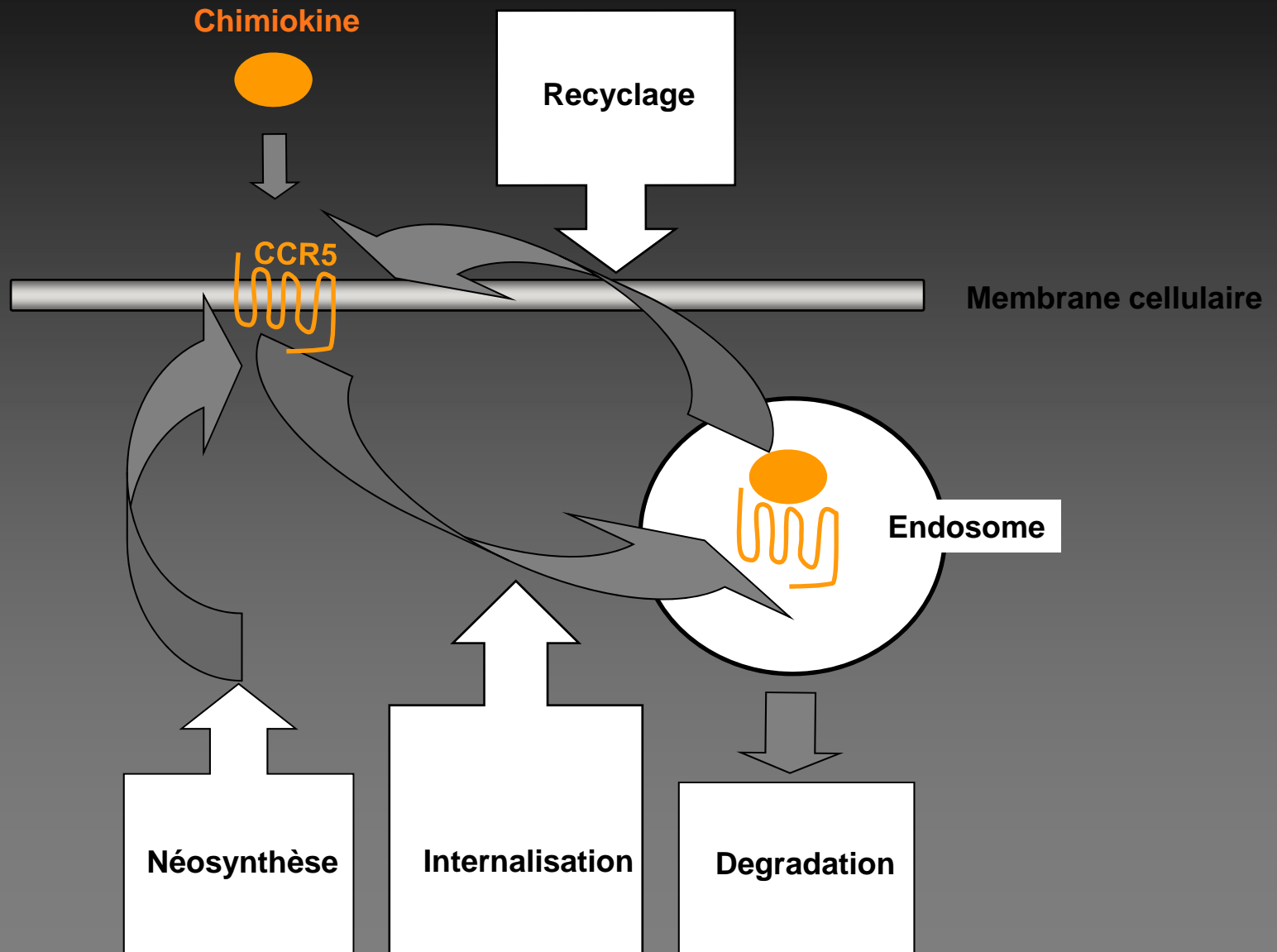


CCR5 présent sur tous les T4 effecteurs sauf les TH2

# Le mutant CCR5 $\Delta 32$ n'est pas exprimé à la surface cellulaire



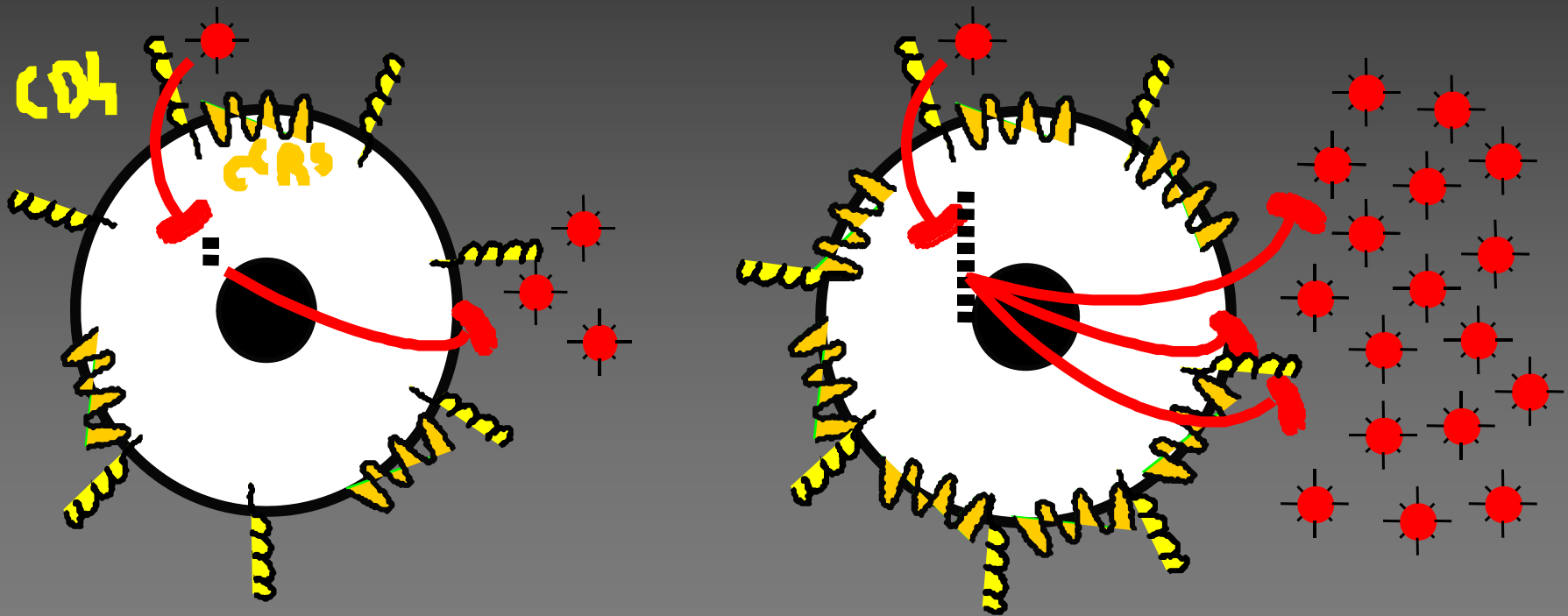
# Expression membranaire de CCR5



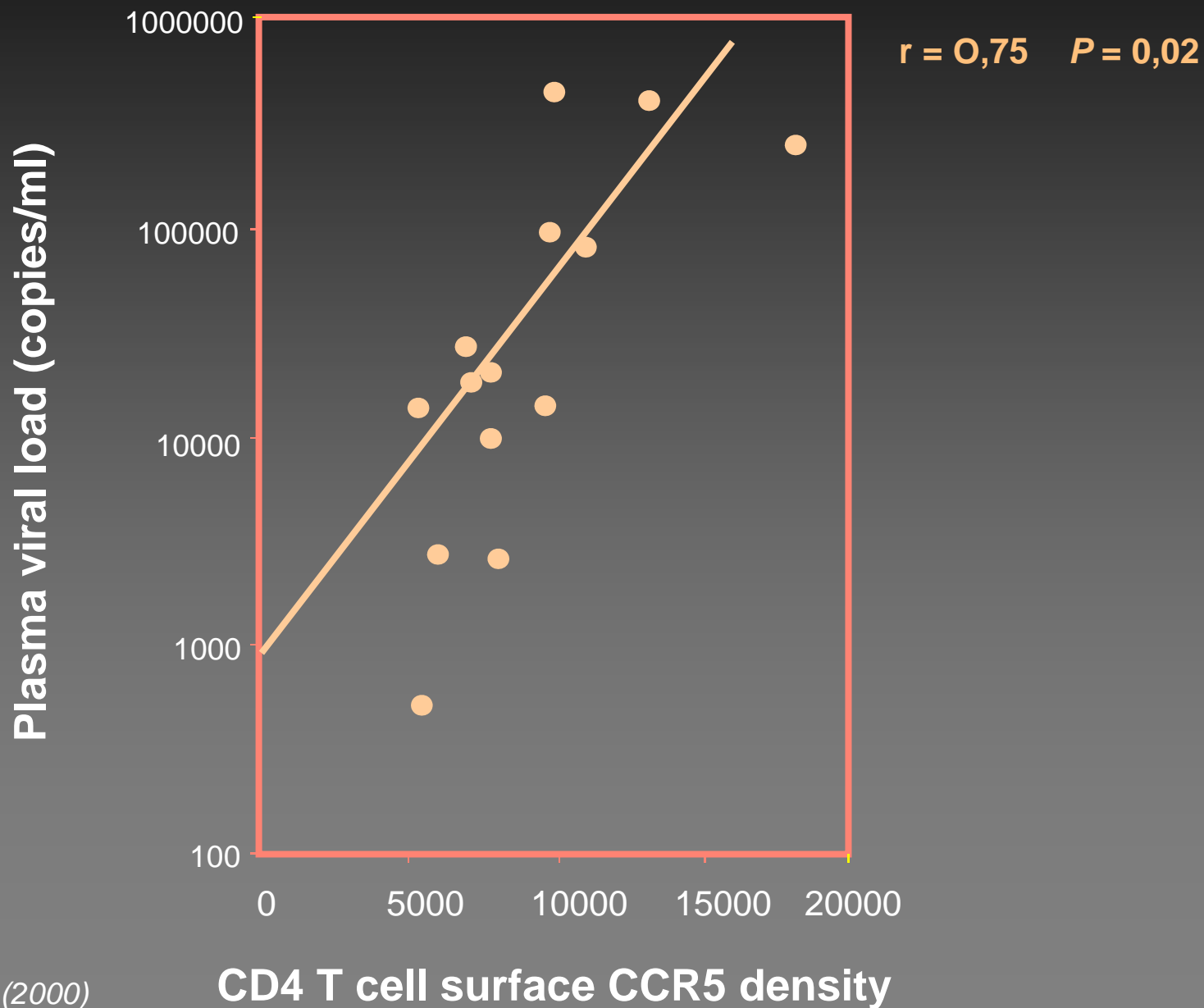
Une régulation multifactorielle

# La densité en corécepteur CCR5 à la surface des cellules T CD4+ détermine la productivité virale

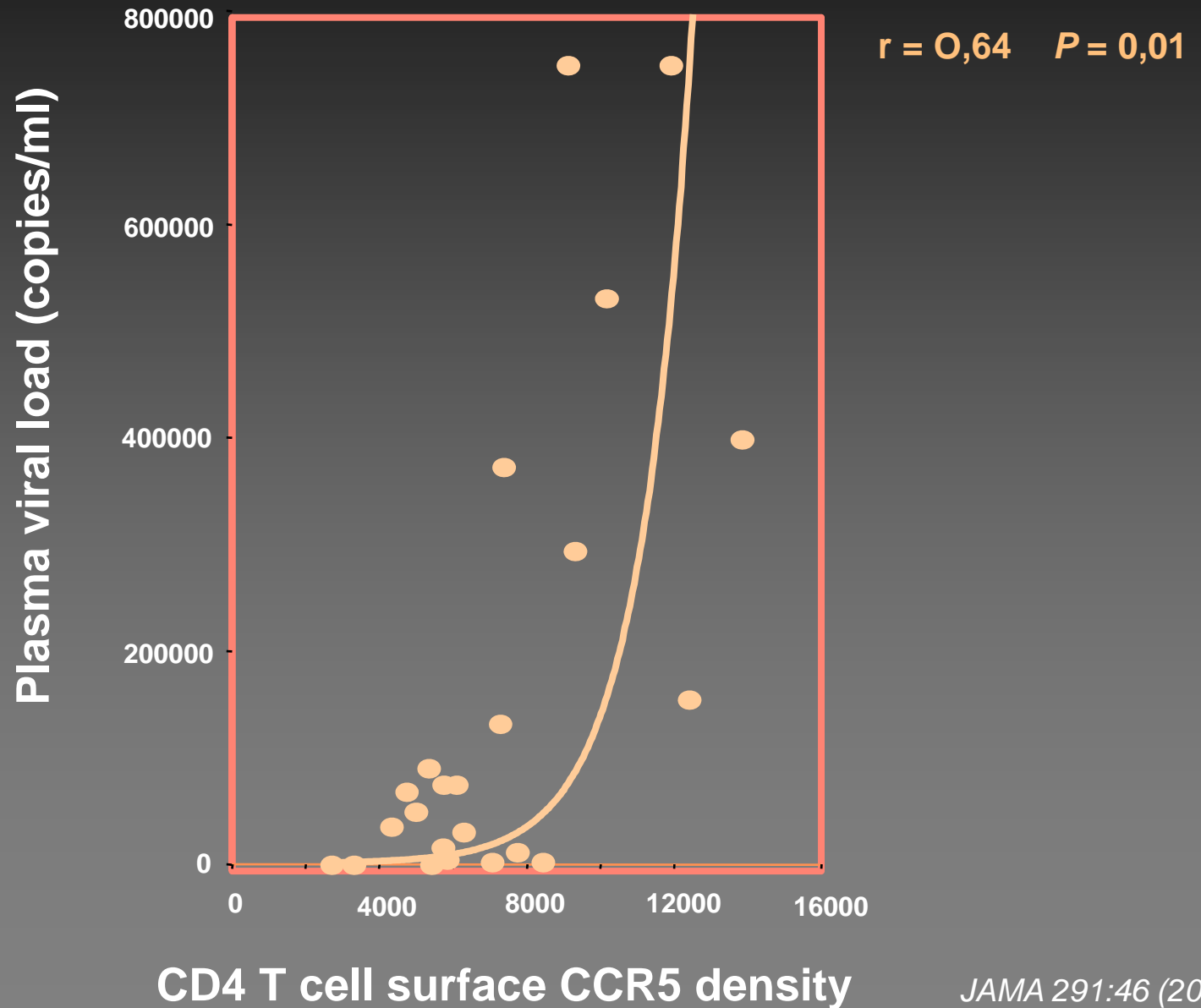
---



# La charge virale est corrélée au niveau d'expression de CCR5 sur les T4

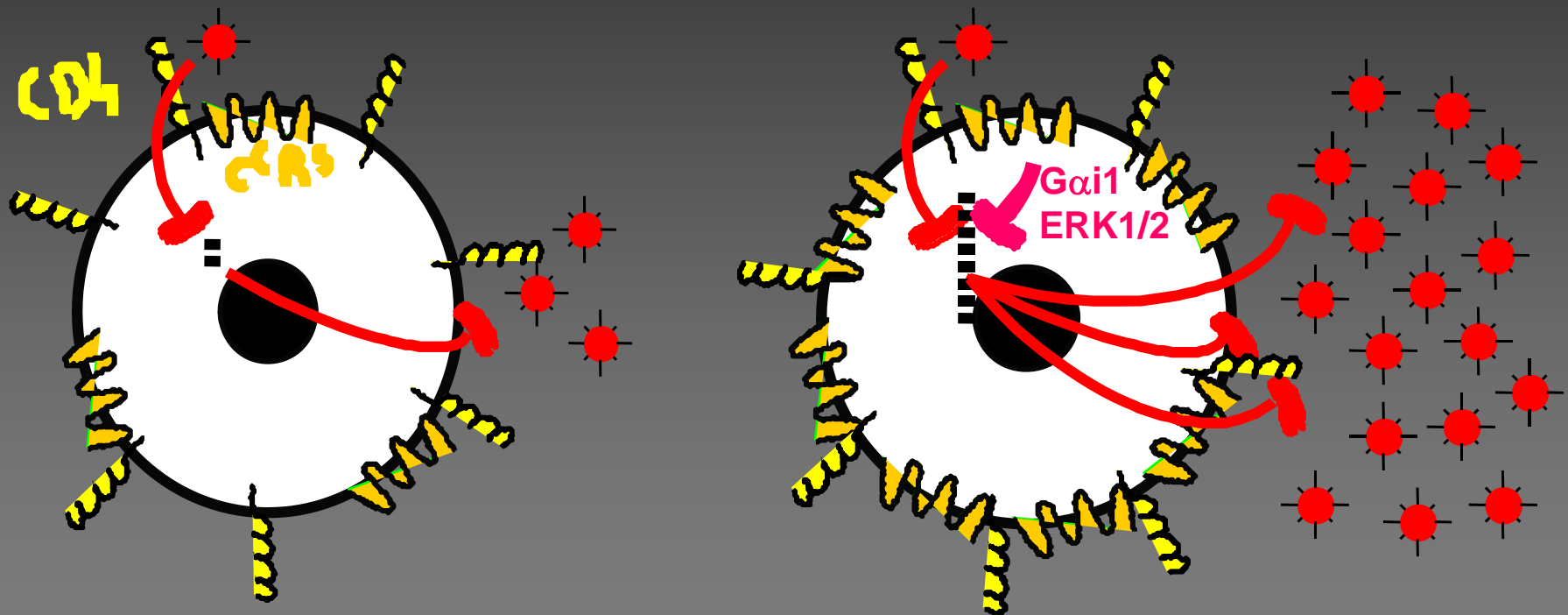


# Le rebond viral est corrélé au niveau d'expression de CCR5 sur les T4



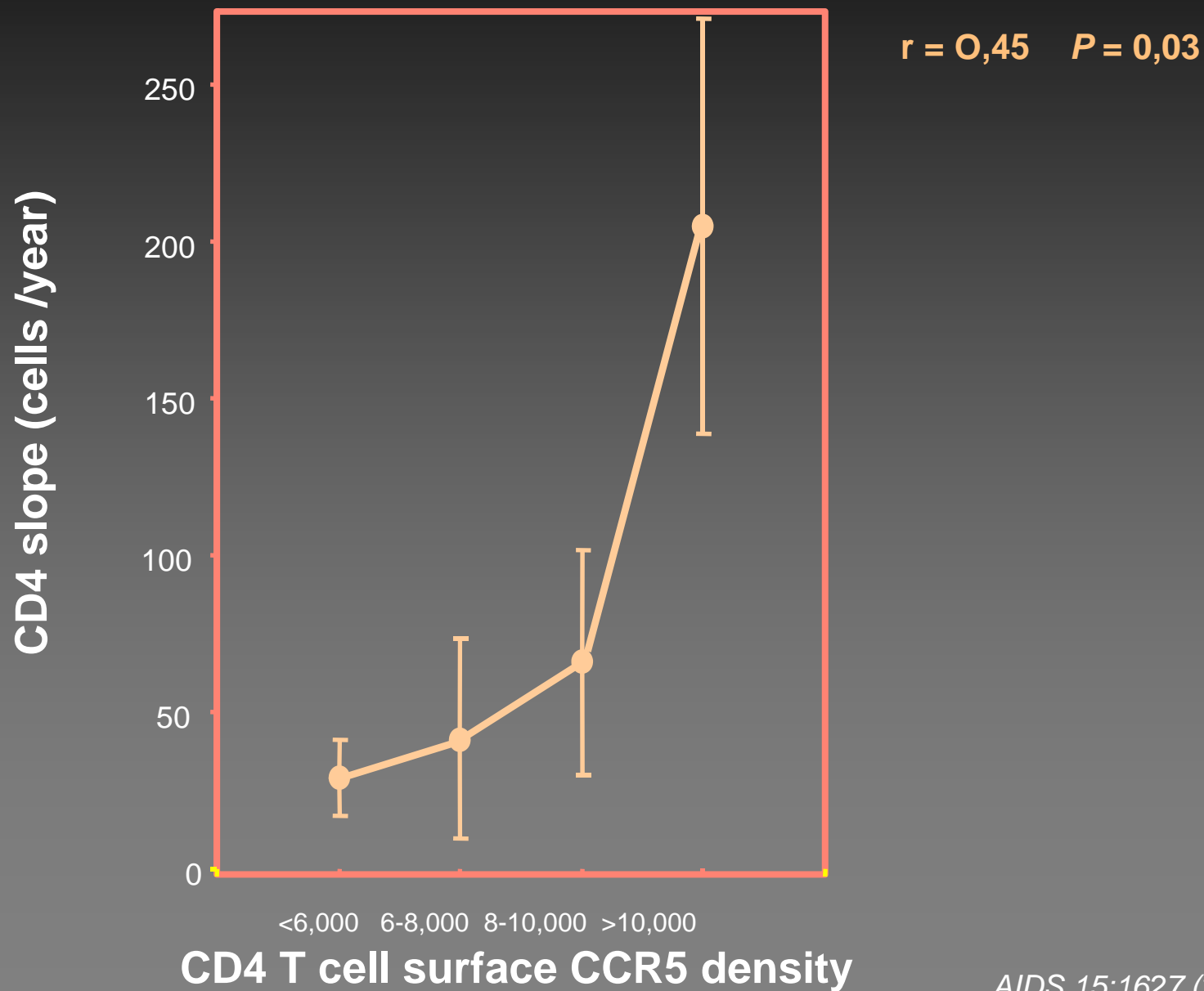
# La niveau d'expression de CCR5 sur les T4 détermine via $G\alpha i1$ and ERK1/2 l'efficacité de la transcription inverse

---



*PNAS* 99:15590 (2002)  
*J. Virol.* 79:7938 (2005)  
*AIDS* 20:1369 (2006)  
*AIDS* 22:1569 (2008)

# La progression est corrélée au niveau d'expression de CCR5 sur les T4





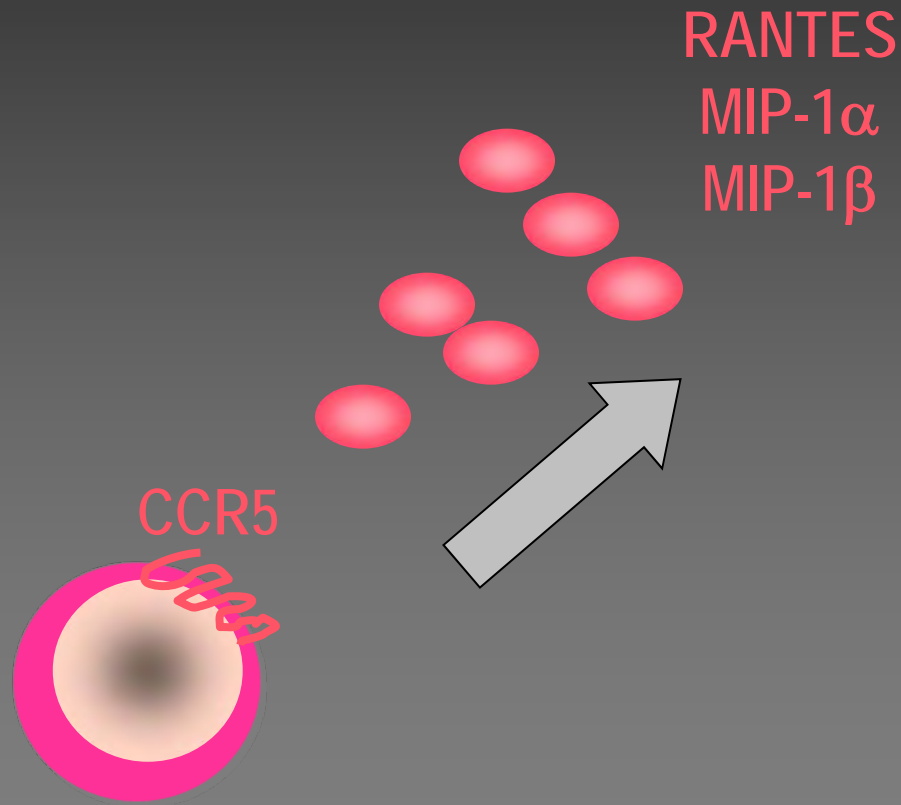
# **Chapitre 3**

## **Rôles physiologiques de CCR5**



# CCR5, récepteur de chimiokines

---



# Rôle de CCR5 dans l'immunité anti-infectieuse

---

Rôles  
positifs

- Listeria
- Toxoplasma
- Cryptococcus
- Influenza A
- Herpes simplex 2
- Trypanosoma
- Chlamydia

- RSV
- West Nile fever, Tickborne encephalitis virus
- HCV ?

→ **Complication de vaccination contre la fièvre jaune ?**  
(J. Infect. Dis. 198(4):500, 2008; AIDS 23(4):542, 2009)

**CCR5 intervient dans la défense contre plusieurs agents infectieux**

# Rôle de CCR5 dans l'immunité anti-infectieuse

---

Rôles  
négatifs

- Paludisme cérébral
- Choc endotoxinique
- Démyélinisation/coronavirus
- Cardiomyopathie de la maladie de Chagas

CCR5 joue un rôle pathogène dans certaines infections

# Autres rôles pathogènes de CCR5

---

## Maladies auto-immunes:

- Polyarthrite rhumatoïde
- Sclérose en plaques
- Diabète de type I
- Colites

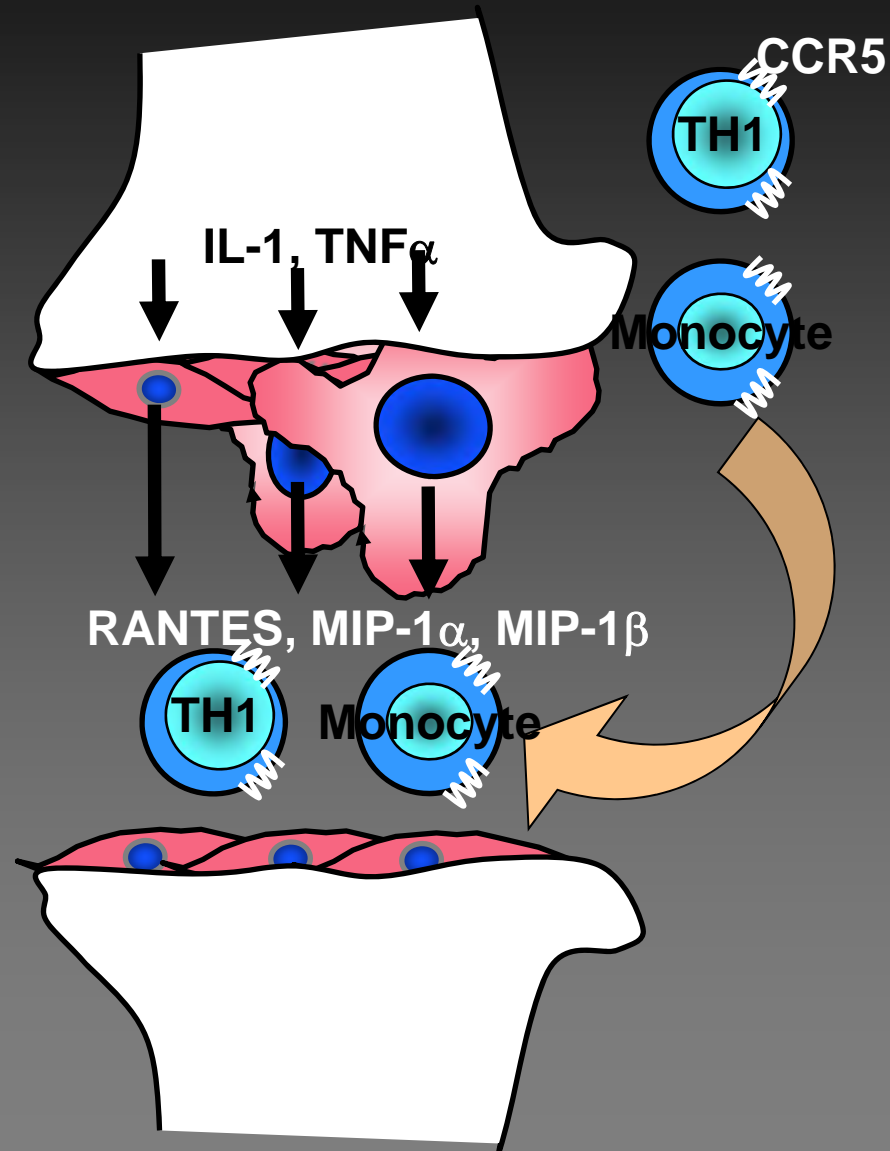
Rejet de greffe

-

Athérosclérose

CCR5 joue un rôle néfaste dans plusieurs maladies

# Rôle de CCR5 dans la polyarthrite rhumatoïde



CCR5 permet le recrutement de cellules de l'immunité dans les articulations

# Rôle de CCR5 dans l'athérosclérose

---

- Recrutement des monocytes dans la plaque d'athérome
  - cellules spumeuses
- souris n'exprimant pas CCR5 font moins d'athérosclérose
- antagonistes de CCR5 réduisent la formation de plaque

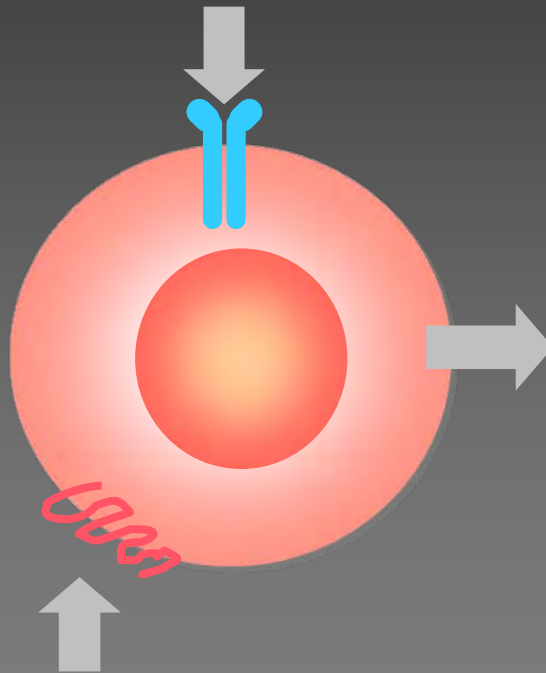
# Rôle de CCR5 dans le rejet de greffe

---

- Production de chimiokines liant CCR5 par le greffon
  - Infiltration de cellules CCR5+
- moins rejet chez  $\Delta 32/\Delta 32$

# CCR5, molécule de co-activation

Stimulation du récepteur de l'antigène  
= 1<sup>er</sup> signal

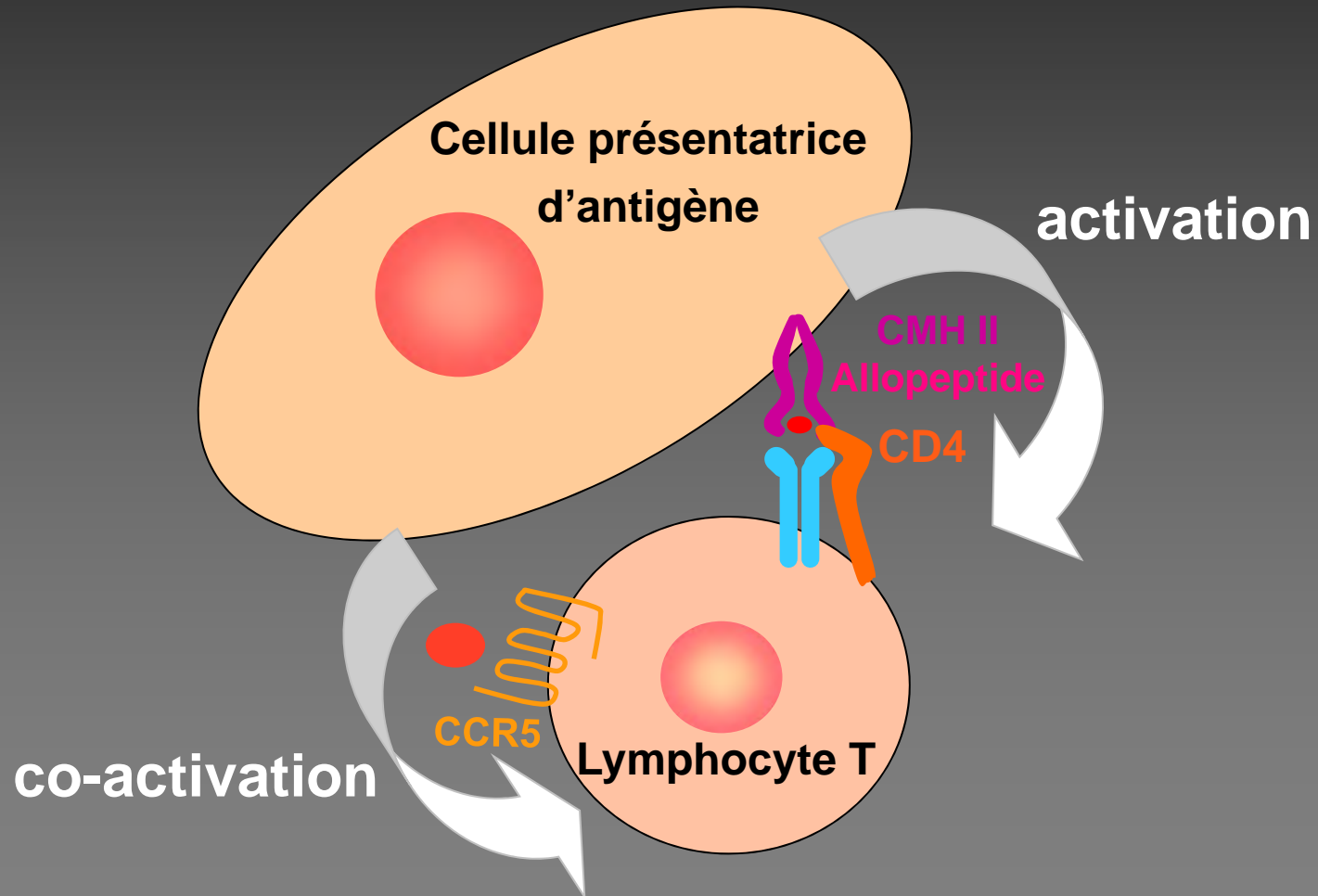


Production de cytokines  
Expression de molécules membranaires  
Division cellulaire

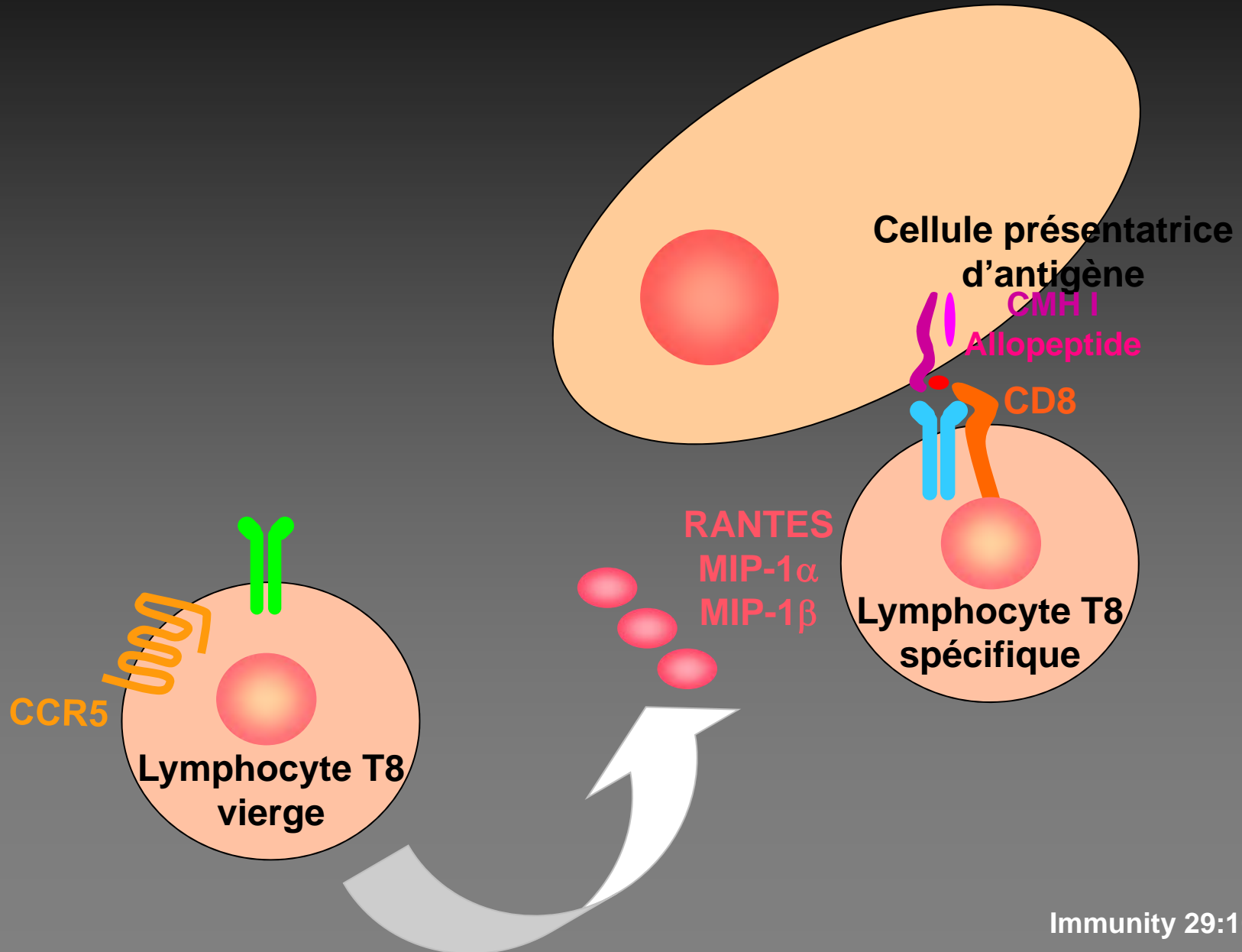
Stimulation de CCR5  
= signal de co-activation

# CCR5, molécule de co-activation

CCR5 recruté à la synapse immunitaire



## Rôles de CCR5: 2 - recrutement de T8



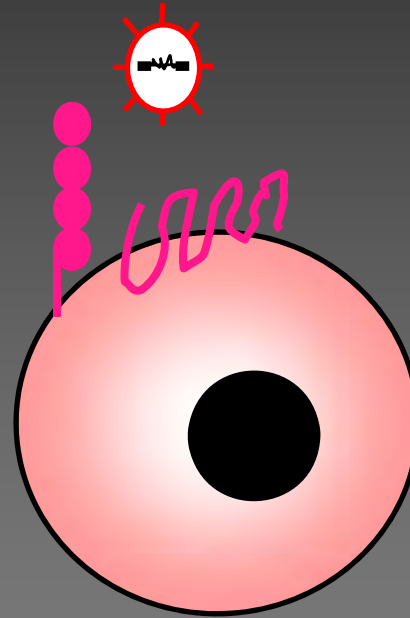
# **Chapitre 4**

## **Rôles de CCR5 dans l'infection par VIH-1**



# Rôles virologiques de CCR5 dans l'infection par VIH-1

Entrée du VIH-1



CCR5 joue un rôle dans l'entrée du VIH-1

# Rôles virologiques de CCR5 dans l'infection par VIH-1

## Activation de la cellule cible:

- > Entrée
- > Rétrotranscription
- > Traversée du cytoplasme
- > Activation génique



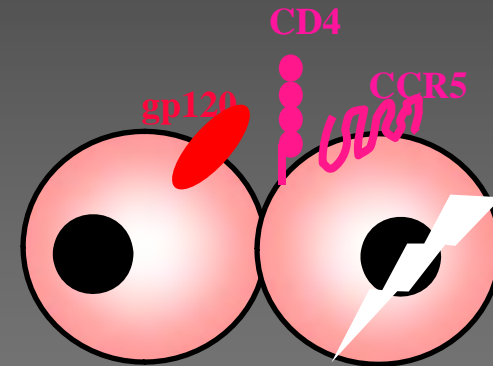
CCR5 joue un rôle dans la réplication du VIH-1

# Rôles virologiques de CCR5 dans l'infection par VIH-1

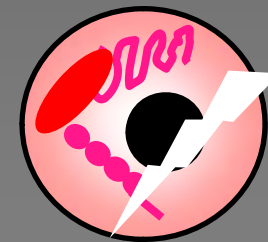
Apoptose/gp120



Formation de syncytia



Cytopathogénicité



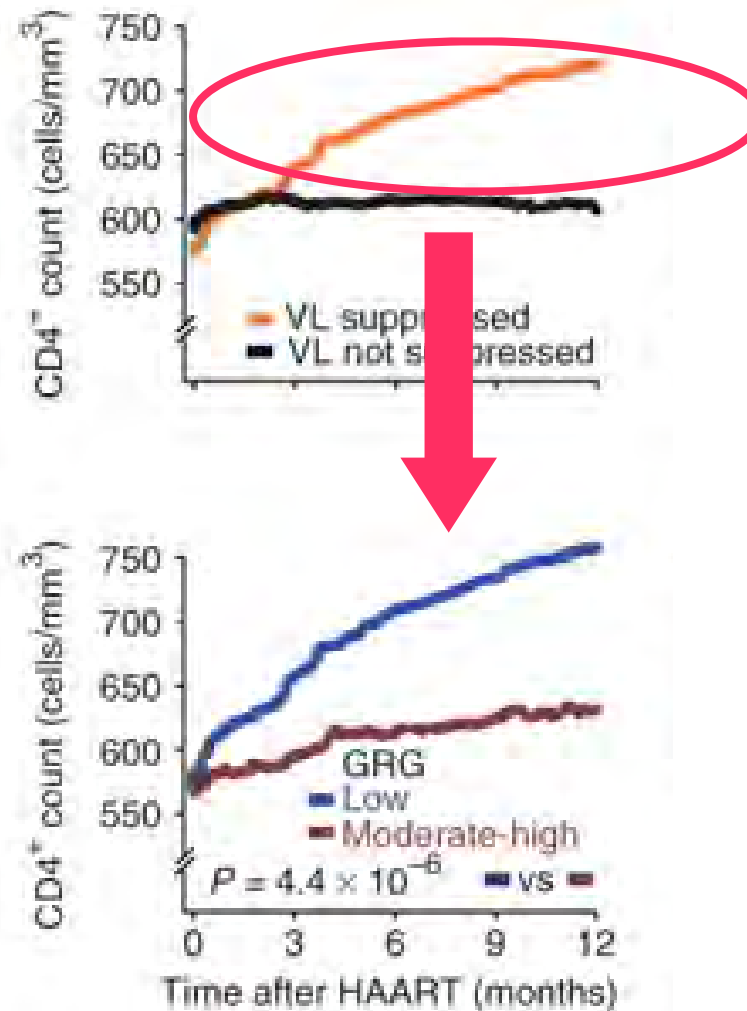
CCR5 joue un rôle dans la cytopathogénicité du VIH-1

# Rôle immunologique de CCR5 dans l'infection par VIH-1 ?

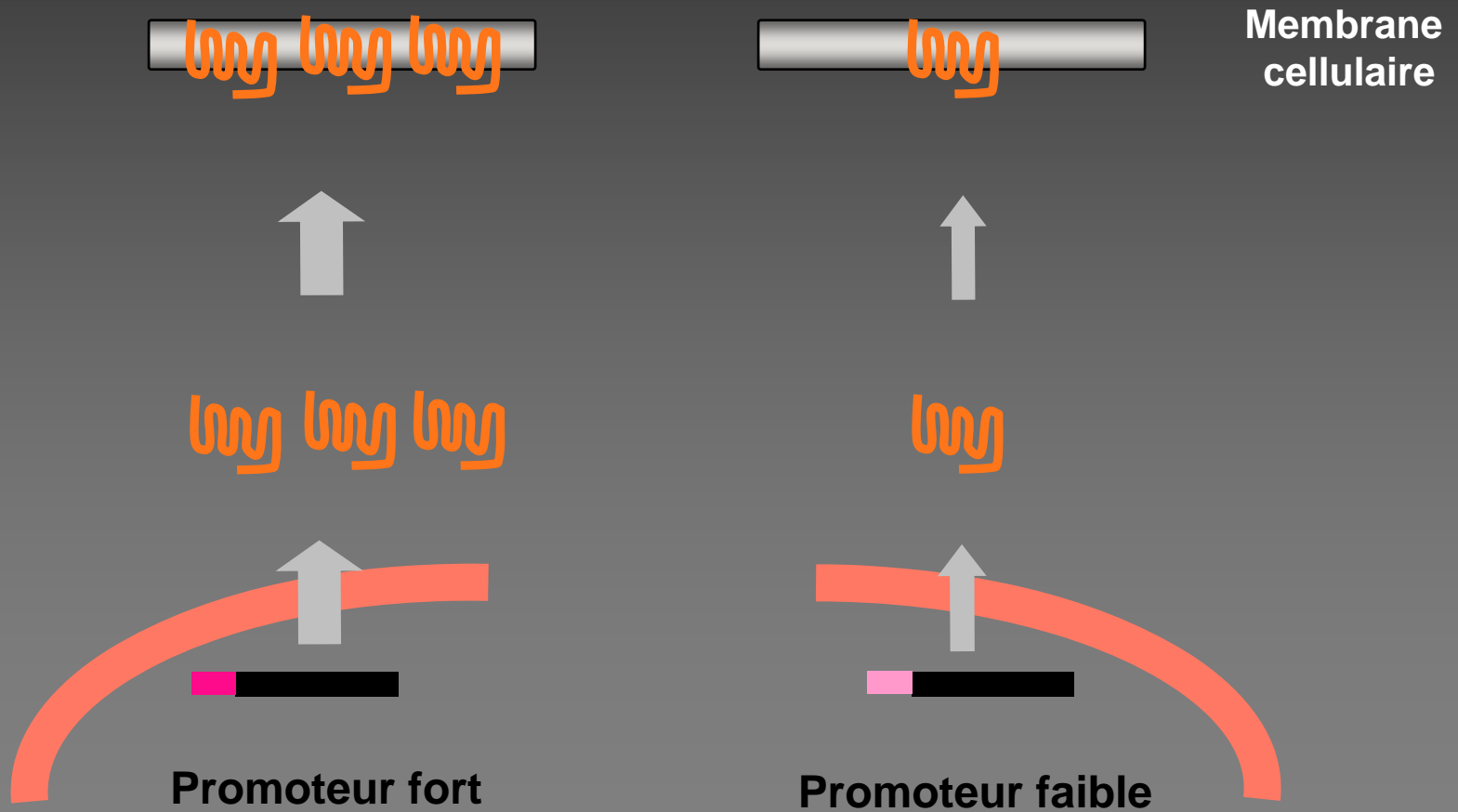
---

- CCR5 est impliqué dans l'**activation immunitaire**
  - l'activation immunitaire est la principale cause de disparition des T4
- CCR5, en plus de sa fonction de corécepteur viral, a-t-il une responsabilité directe dans la disparition des T4 ?

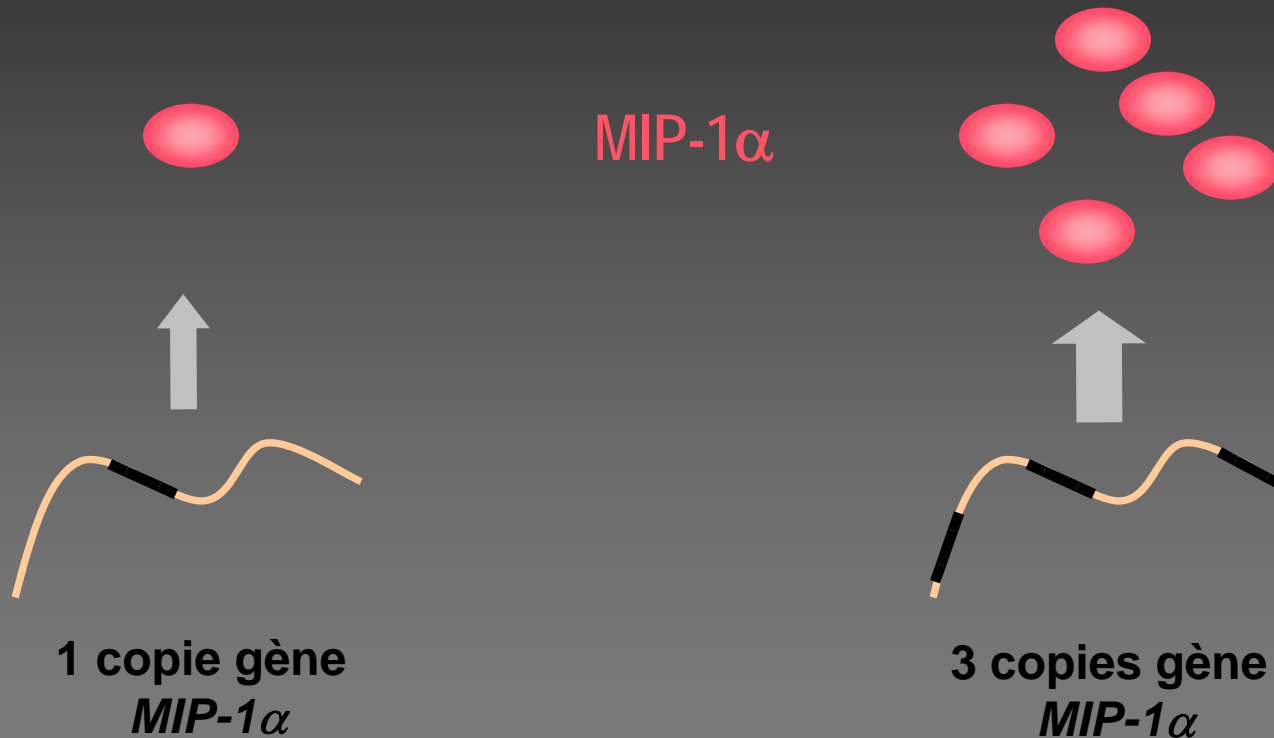
# Le génotype CCR5/CCL3L1 détermine la remontée des T4 indépendamment de la réponse virologique



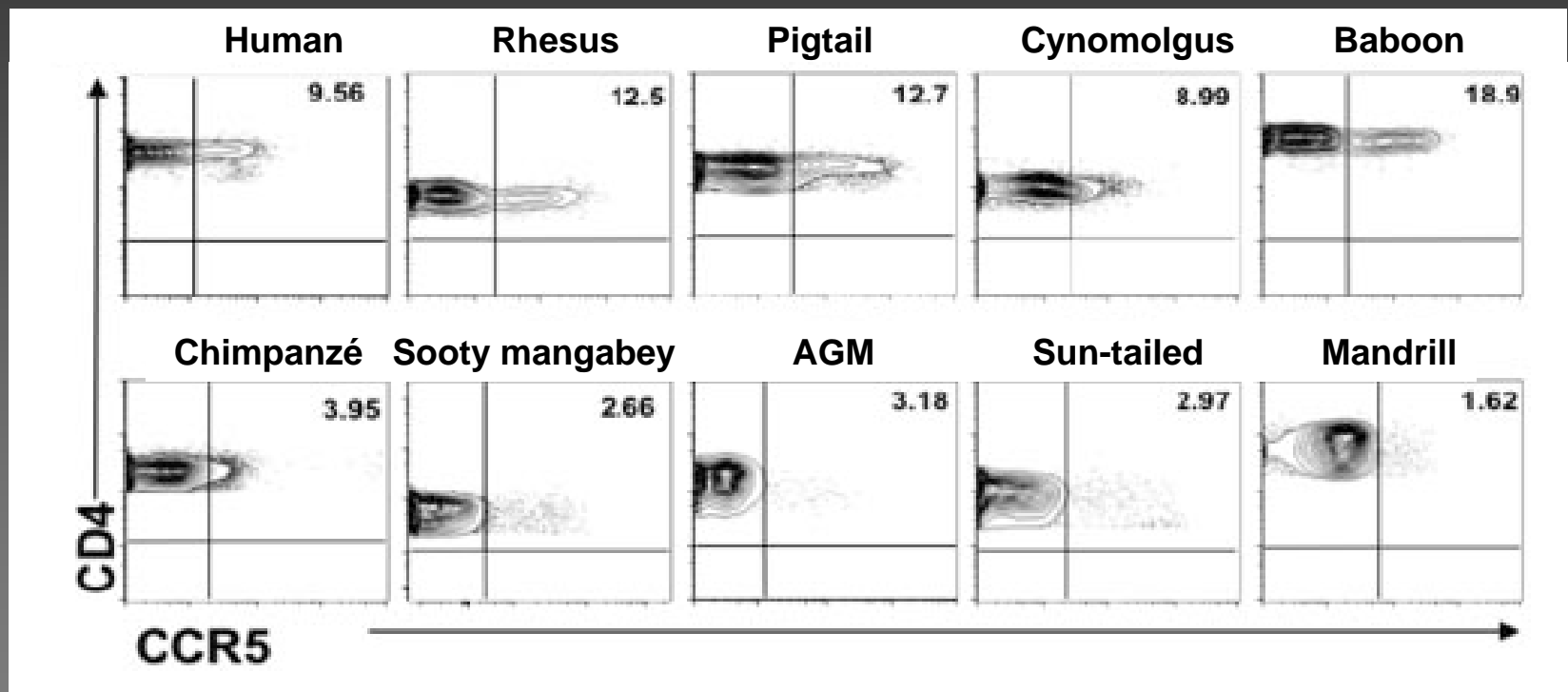
# Polymorphisme du promoteur de CCR5



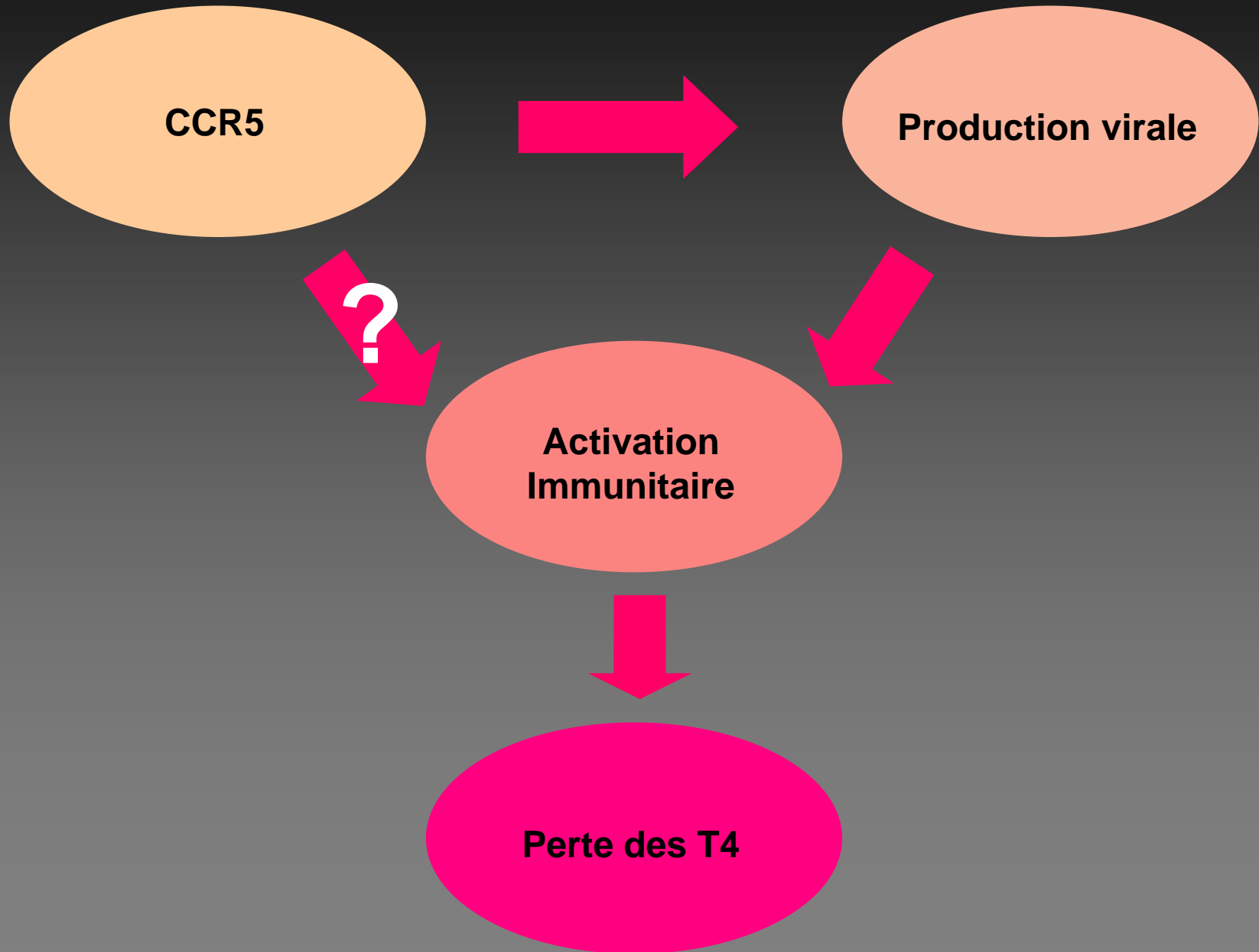
# Nombre de copies du gène *MIP-1α* et production de *MIP-1α*



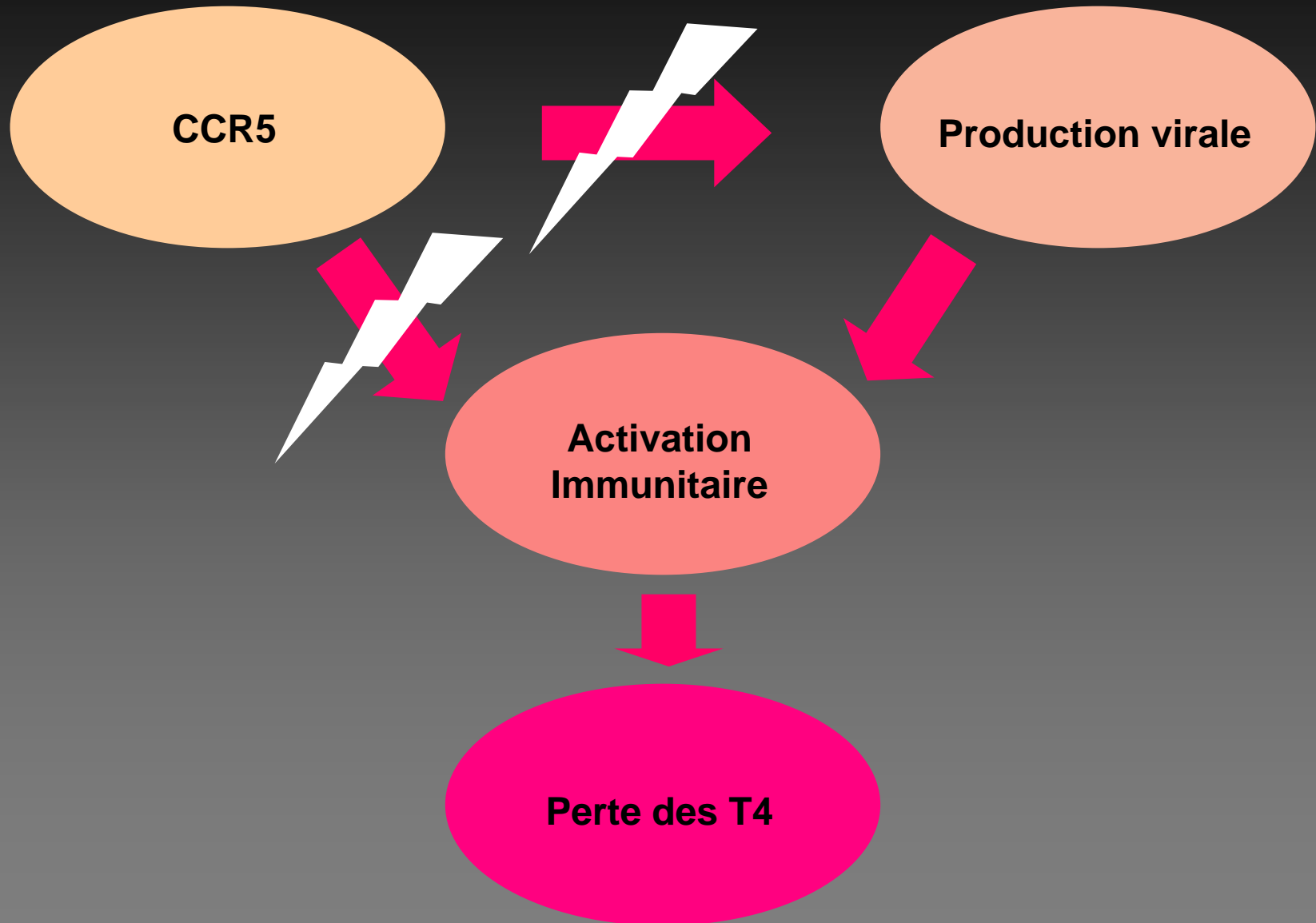
# Les singes ne développant pas de SIDA ont une faible expression de CCR5



# Hypothèse: rôle direct de CCR5 dans l'activation immunitaire

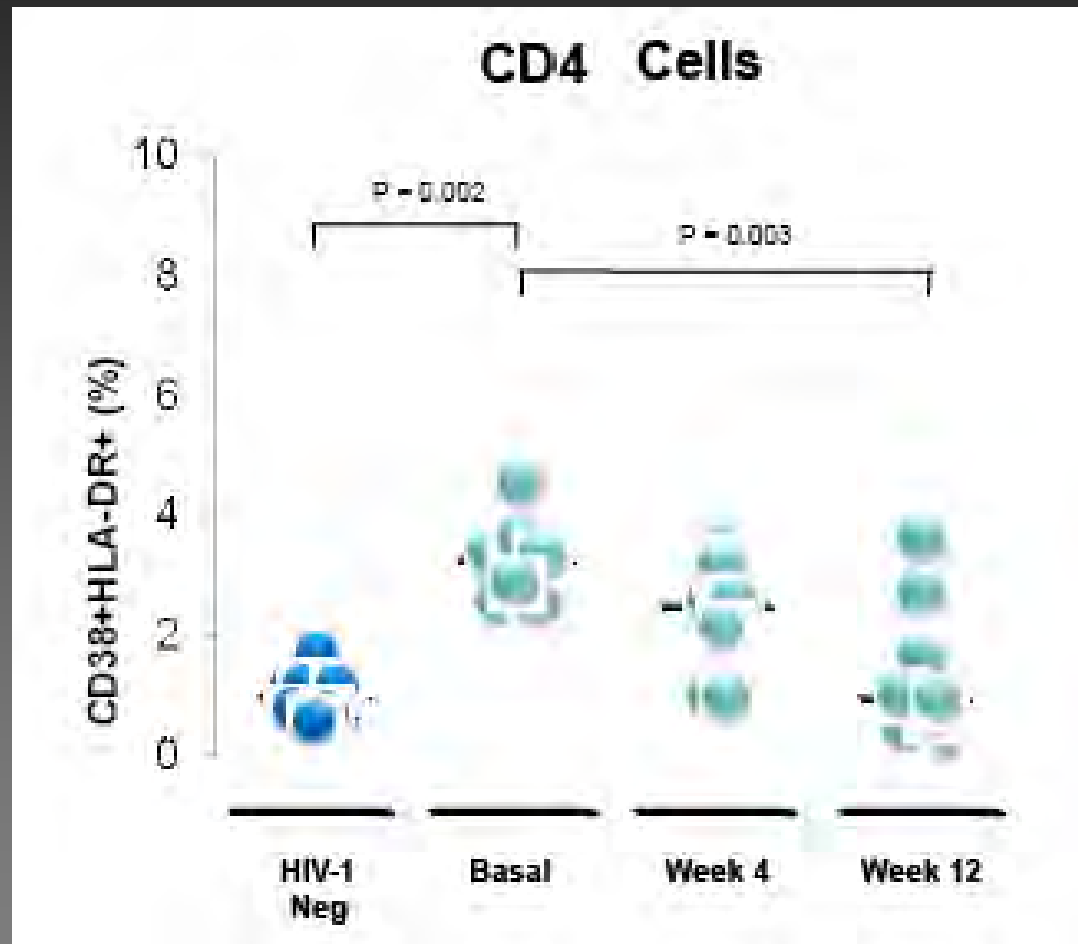


# Effets possibles des antagonistes de CCR5



Inhibition de l'activation immunitaire en plus de l'inhibition de la réplication virale ?

# Effet d'un antagoniste de CCR5 sur l'activation immunitaire

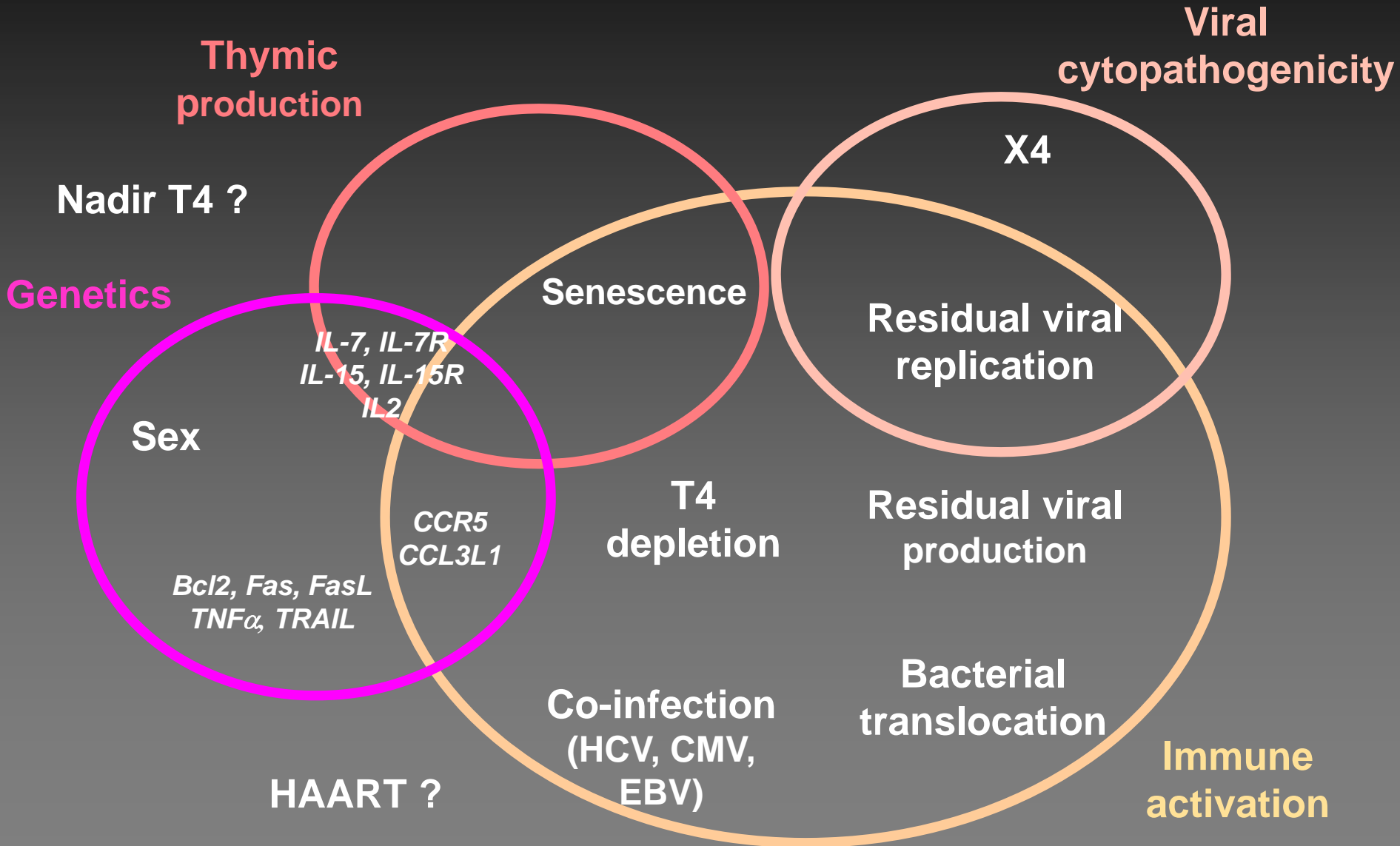


# Effet d'un antagoniste de CCR5 sur l'activation immunitaire

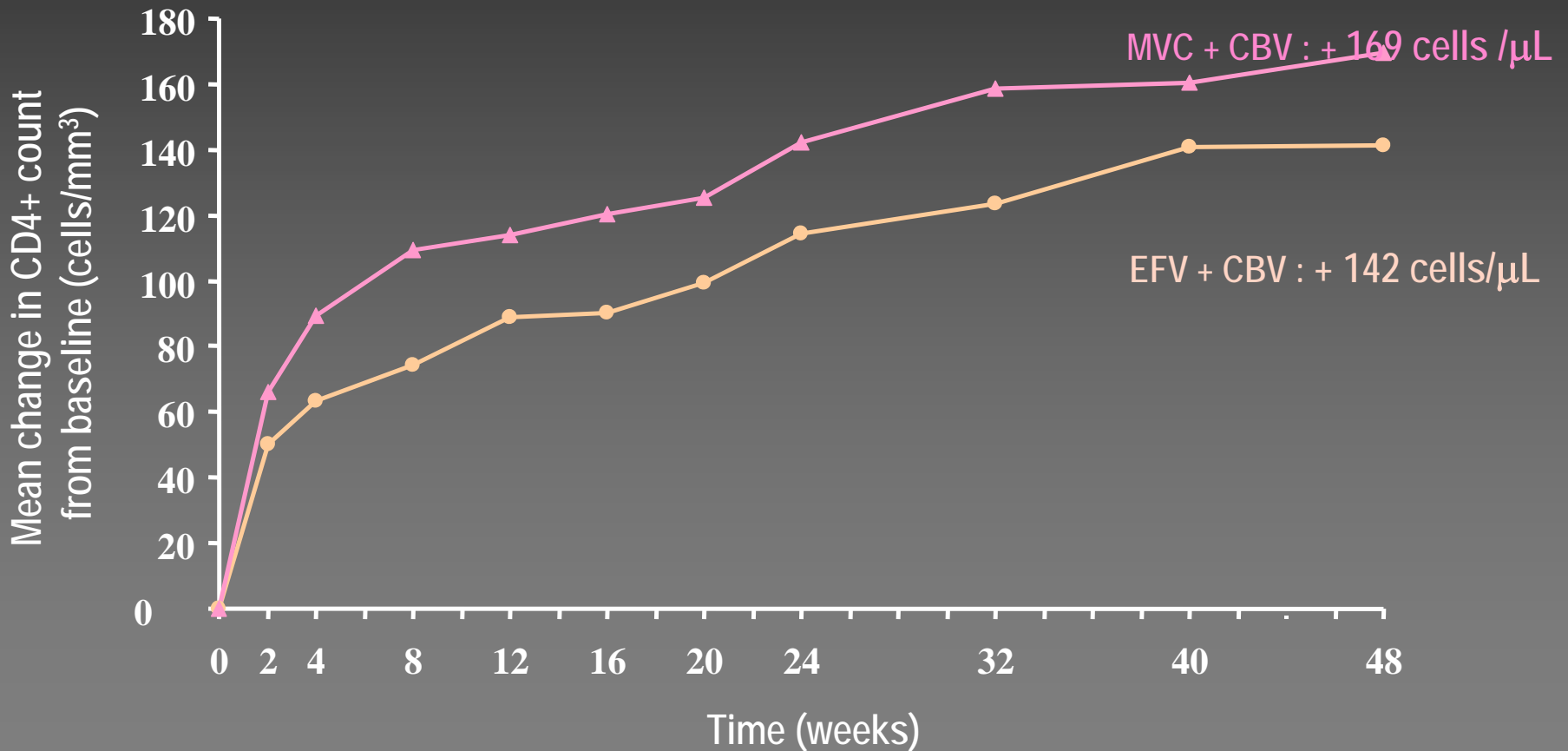
Table 2: Change to week 22/24 in T-cell Maturation Subsets, Immune Activation and Apoptosis

Immunologic marker	Baseline median (90% CI)	Change median (90% CI)	Baseline median (90% CI)	Change median (90% CI)
T-Cell Subsets	CD4+		CD8+	
Central memory (%CD45RA <sup>-</sup> , CCR7 <sup>+</sup> )	34.5 (32.3, 37.2)	-4.8 (-7.9, -1.9)	4.7 (3.9, 7.7)	-1 (-1.9, -0.5)
Naive (%CD45RA <sup>+</sup> , CCR7 <sup>+</sup> )	19.3 (16.5, 23.7)	-1.3 (-3, 0.3)	20.6 (13.4, 25.7)	-3.3 (-5.4, -1.7)
Effector (%CD45RA <sup>+</sup> , CCR7 <sup>-</sup> )	3.1 (2.6, 3.7)	0.7 (0, 0.9)	29.5 (26.2, 38.4)	2 (0.2, 6.6)
Effector memory (%CD45RA <sup>-</sup> , CCR7 <sup>-</sup> )	43.1 (38.2, 47.5)	5.8 (2.5, 10.6)	37.9 (29.6, 42.3)	2.5 (0.8, 6)
Immune Activation				
%HLA-DR <sup>+</sup> , CD38 <sup>+</sup>	5.3 (4.7, 6.3)	-1.3 (-1.8, -0.3)	8.7 (6.6, 11.8)	-1.4 (-2, -0.3)
%CD38 <sup>+</sup>	45.2 (39.3, 51.8)	-14.8 (-19.6, -9.3)	29.6 (24.3, 43.6)	-14.2 (-19.5, -8.7)
%CD37 <sup>+</sup>	6.5 (5.1, 10.1)	1.8 (1, 2.7)	35.3 (27.9, 46)	3.8 (1, 5.8)
%Ki67 <sup>+</sup>	2.9 (2.5, 3.8)	-1 (-1.5, -0.5)	0.9 (0.8, 1.2)	-0.1 (-0.3, 0.1)
Apoptosis				
%caspase3 <sup>+</sup>	1.7 (1.1, 2)	-1.1 (-1.4, -0.6)	1.1 (0.7, 1.4)	-0.7 (-0.9, -0.4)
%Bcl-2 <sup>-</sup>	1.7 (1.2, 2.3)	0.7 (0, 1.3)	1.3 (0.8, 2.2)	0.5 (-0.1, 0.8)

# Causes des non-réponses immunologiques



# Sur-gain en T4 sous antagoniste de CCR5



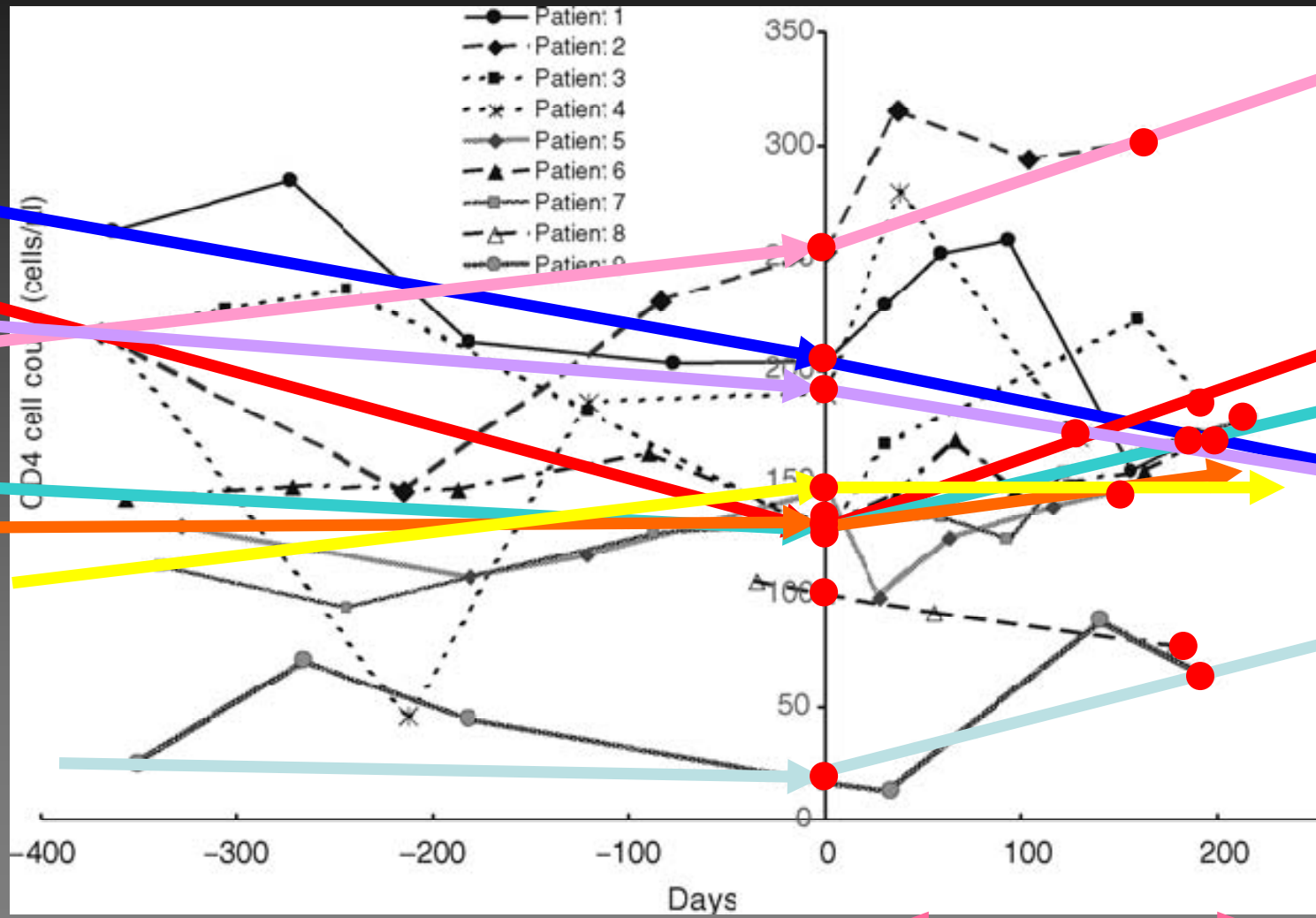
# Effet d'un antagoniste de CCR5 sur la restauration, immunitaire

	GEE <sup>*</sup> estimate (SE)	(90% CI)
Pre-MVC CD4 <sup>+</sup> slope	-0.5 (5.4)	(-9.4, 8.4)
Post-MVC CD4 <sup>+</sup> slope	24.7 (13.2)	(2.9, 46.4)
Difference (post-pre)	25.2 (14.1)	(2.1, 48.3)

Slope units are CD4<sup>+</sup> cells/ $\mu$ L/year

\*GEE=generalized estimating equations, SE=standard error

# Effet d'un antagoniste de CCR5 sur des non-répondeurs immunologiques



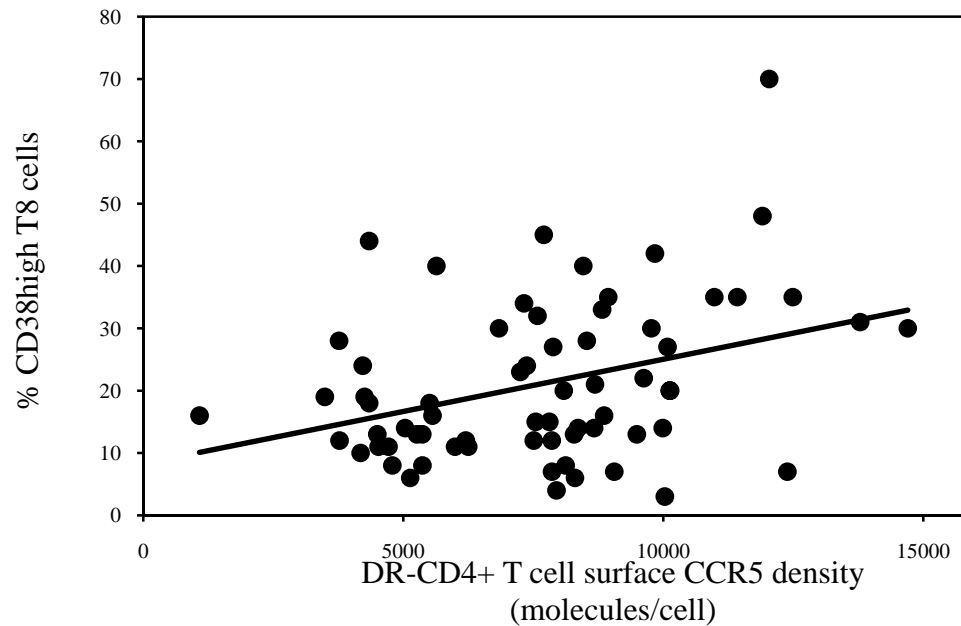
<50 copies, <250 T4 après 1 an de HAART

+ MARAVIROC

AIDS 23:1911, 2009

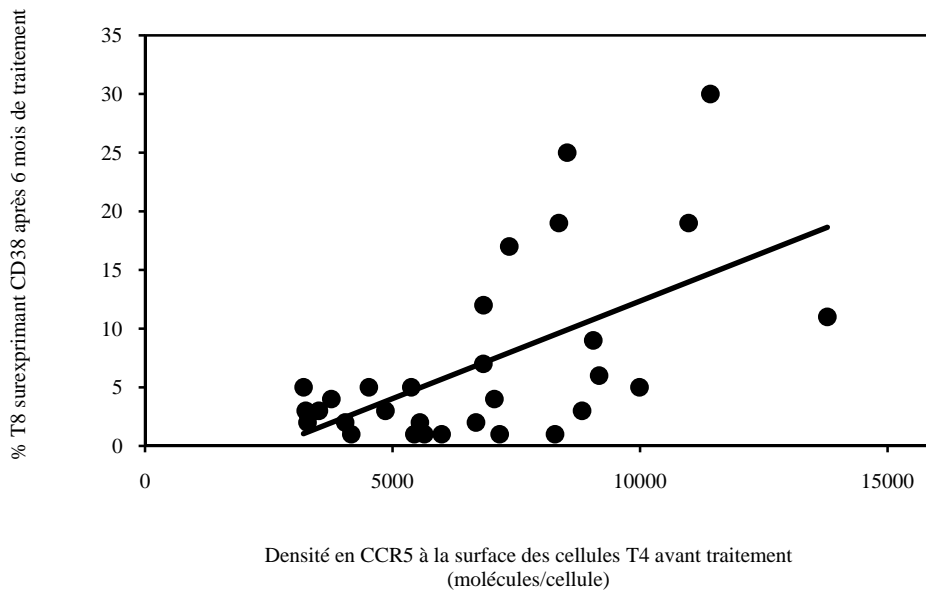
# Le niveau d'activation immunitaire est corrélé au niveau d'expression de CCR5

( $r = .356$ ,  $p = .003$ )



# Le niveau d'expression de CCR5 pré-thérapeutique prédit le niveau d'activation immunitaire résiduelle sous HAART

( $r = .584$ ,  $p < .001$ )



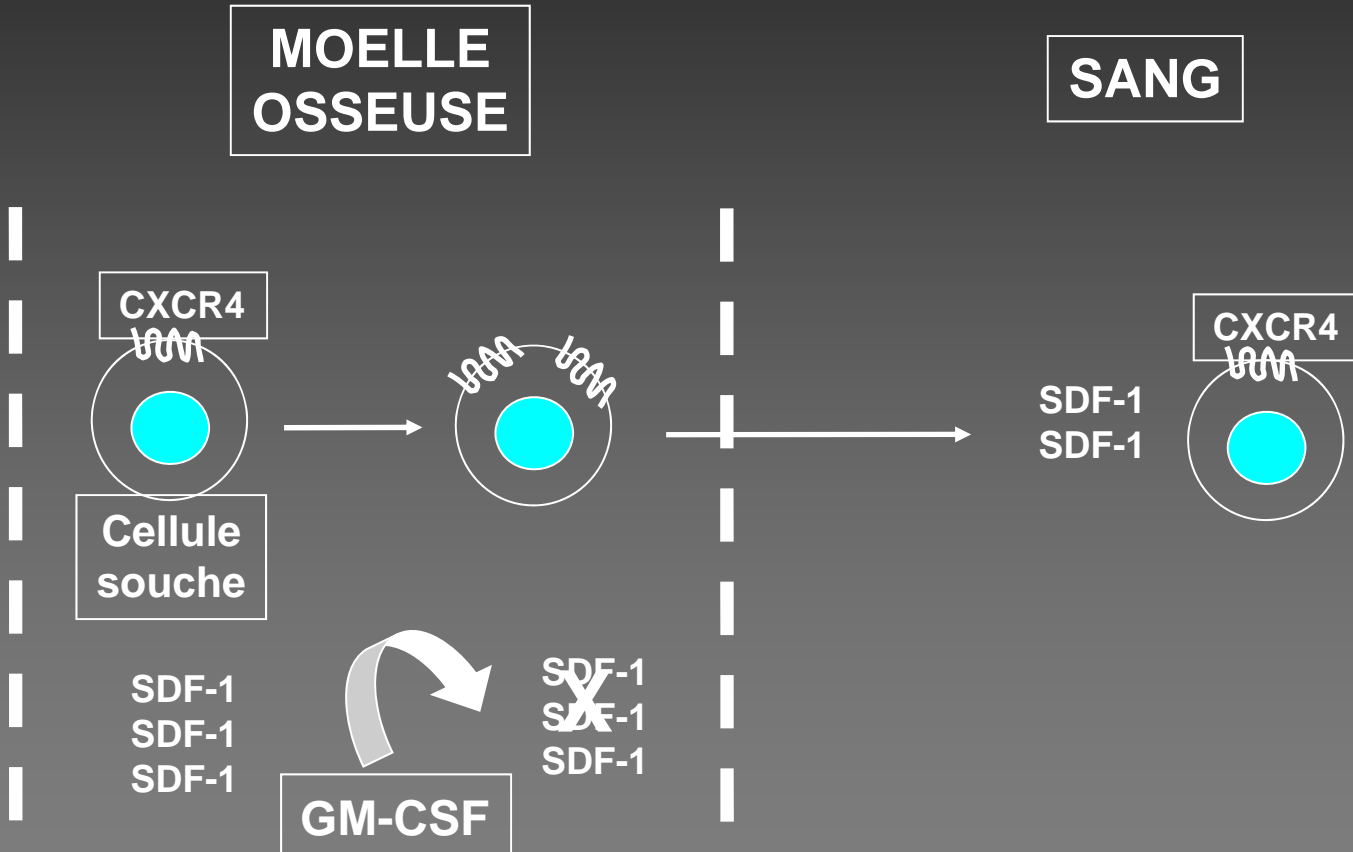
# Différences entre CCR5 et CXCR4

---

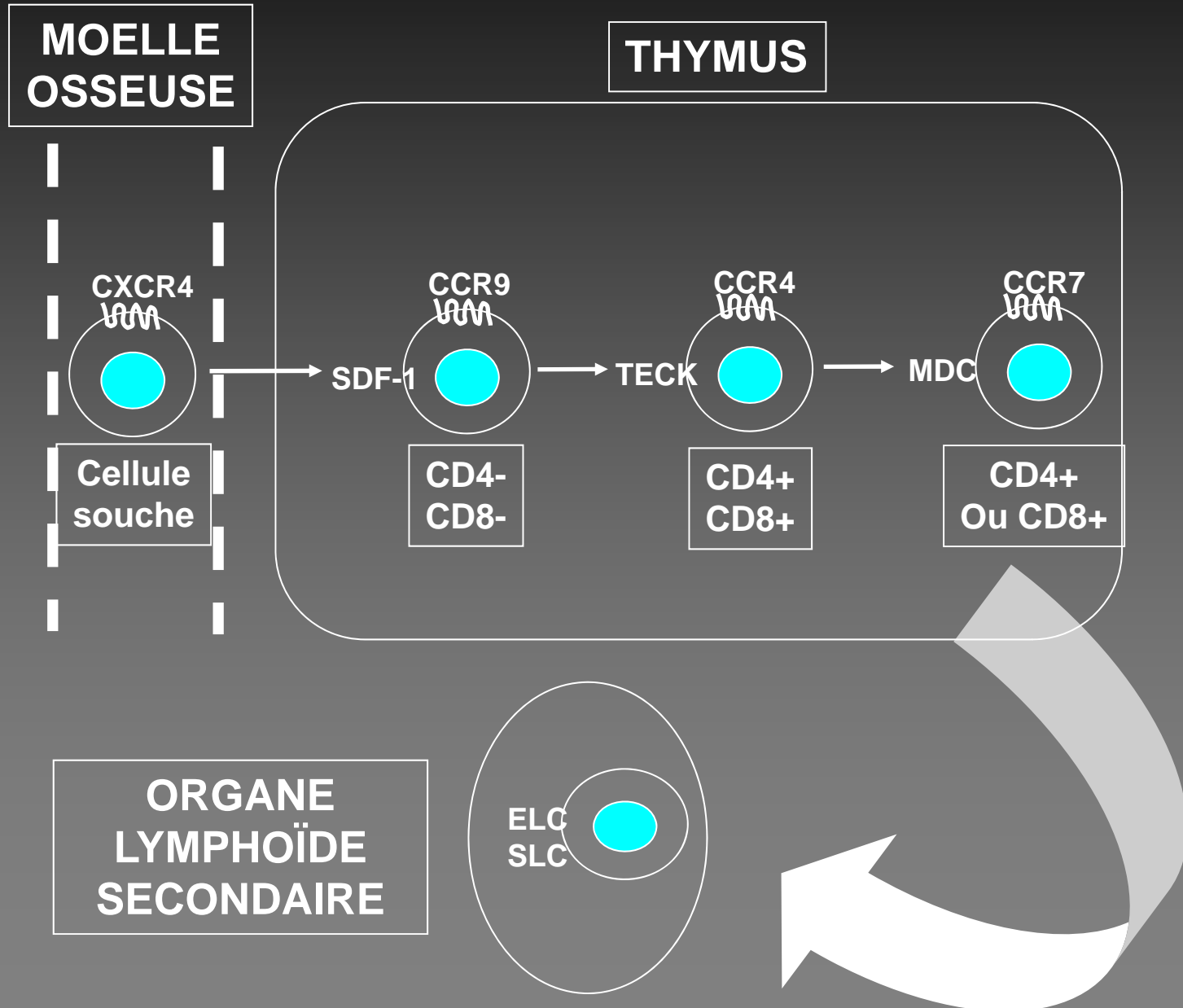
1 – Rôle physiologique constitutif de CXCR4/SDF-1

-> problème de l'utilisation d'antagonistes de CXCR4

# Chimiokines et myélémie



# Chimiokines et maturation T



# Différences entre CCR5 et CXCR4

---

2 – CXCR4 non associé à CCR5

3 – Densité en CXCR4 à la surface des T4 faible

4 – Affinité gp120-CXCR4 < affinité gp120-CCR5

-> prédominance des R5 ?

# **Rôles de CCR5 et de CXCR4 dans et hors de l'infection par VIH-1**



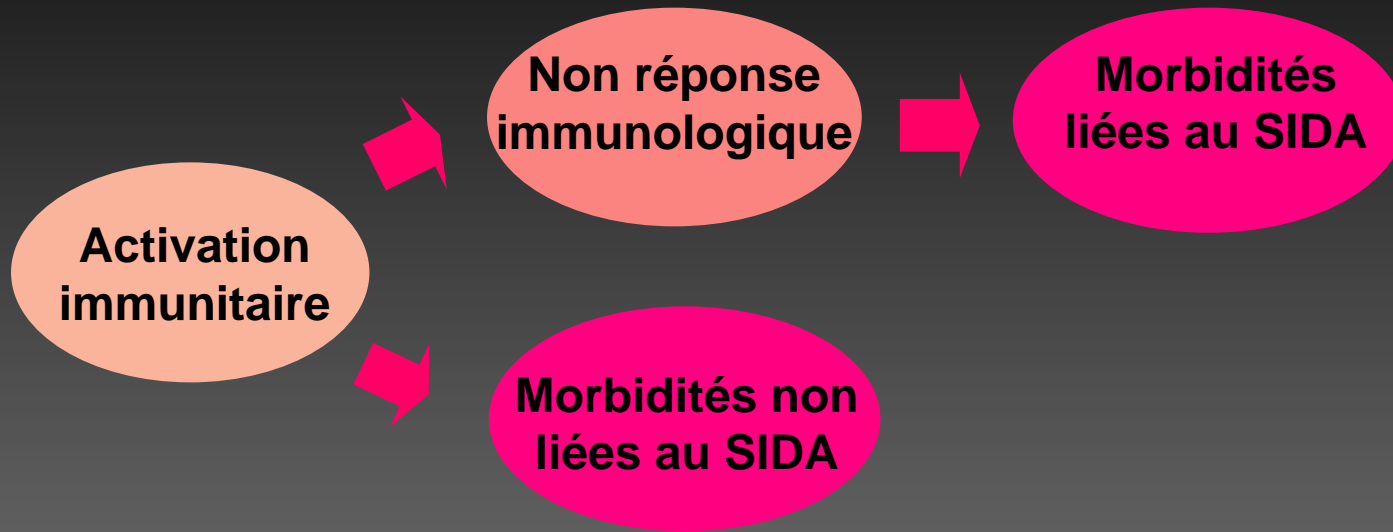
**Pr Pierre Corbeau  
Institut de Génétique Humaine, CNRS UPR1142  
Laboratoire d'Immunologie, CHU de Nîmes, CHU de Montpellier**

# Rôles de CCR5

---

- CCR5 est un récepteur de chimiokine impliqué dans de nombreuses pathologies
- CCR5 joue plusieurs rôles virologiques dans l'infection par VIH-1
  - effets virologiques des antagonistes de CCR5
- CCR5 est une molécule de co-activation
  - effet inhibiteur des antagonistes de CCR5 sur l'activation immunitaire ?
  - effet des antagonistes de CCR5 sur la restauration immunitaire ?
  - effet des antagonistes de CCR5 sur les morbidités non liées au SIDA ?
  - effet des antagonistes de CCR5 sur l'IRIS ?

# Conséquences de l'activation immunitaire résiduelle



Au-dessus de 200 T4 cells/ $\mu$ l, le risque de mort non liée au déficit immunitaire est supérieur au risque de mort liée au déficit immunitaire

J AIDS

44:179 (2007)

**Les pathologies non liées au SIDA sont corrélées à l'activation immunitaire**

**CRP, IL-6  
Fibrinogène  
sCD14  
%T8 CD38+**

PLOS Medicine 5(10):e203 (2008), CROI Abstract 335 (2010)  
CROI Abstract 725 (2010)  
CROI Abstract 303 (2010)  
CROI Abstract 306 (2010)

# Exemple du risque cardio-vasculaire

En partie indépendant des **facteurs de risque** classiques

AIDS 23(9):1059 (2009)

En partie indépendant de la **virémie**: risque chez répondeurs virologiques

CROI Abstract 708 (2010)

En partie indépendant des effets du **traitement**: observé chez elite controllers

AIDS 23(9):1059 (2009)

Lié à l'**activation immunitaire**

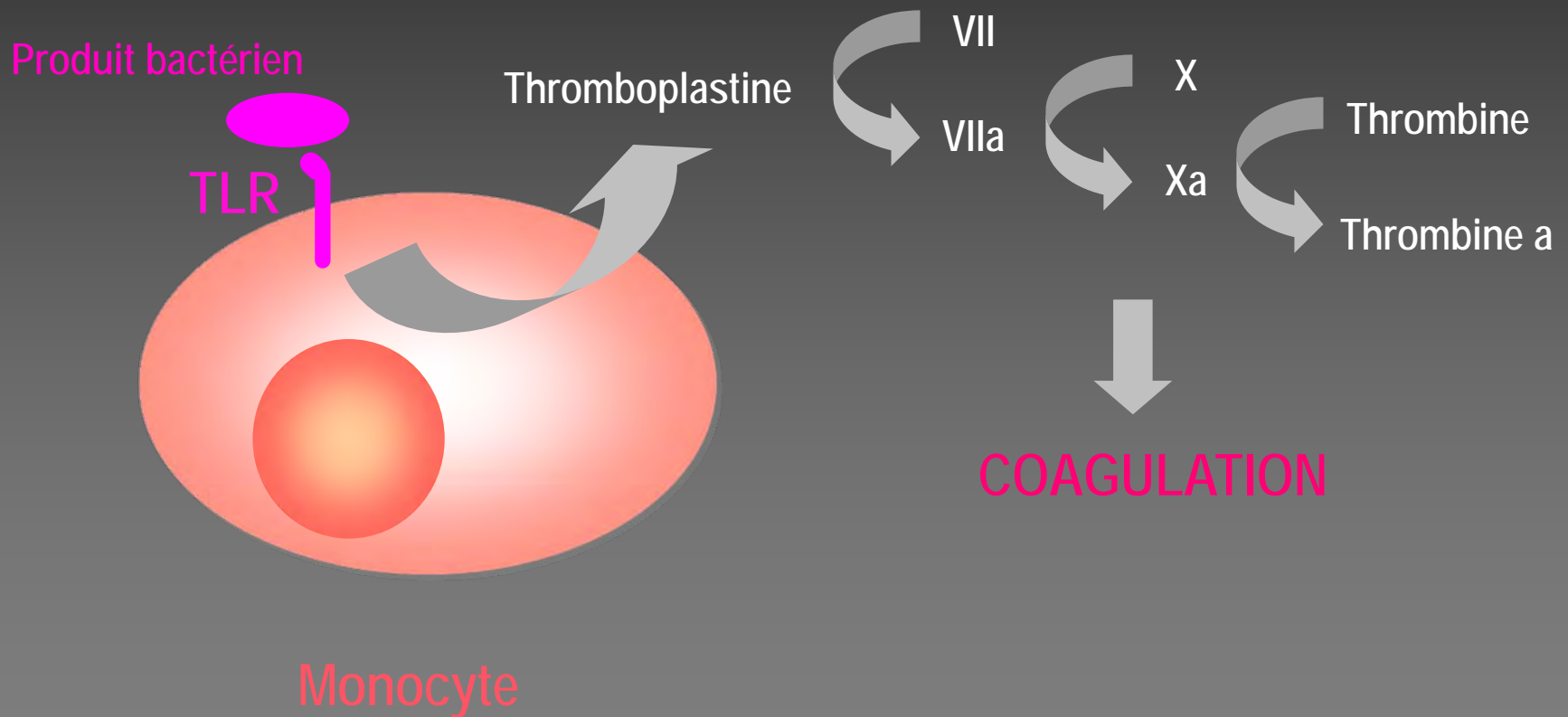
**CRP, IL-6**

CROI Abstract 702 (2010), CROI Abstract 702 (2010)

**% T4 HLA-DR+CD38+, % T8 HLA-DR+CD3**

CROI Abstract 709 (2010)

# L'activation immunitaire est pro-coagulante



# La morbidité non liée au SIDA est associée à l'activation immunitaire

Troubles neuro-cognitifs	↔	neopterin <sub>CSF</sub> , %T8 CD38 <sup>+</sup> <sub>CSF</sub> IL-6	AIDS 47:544 (2008) CROI Abstract 423 (2010)
Atteinte rénale	↔	RANTES <sub>u</sub> , MCP-1 <sub>u</sub>	CROI Abstract 736 (2010)
Atteinte hépatique	↔	sCD14	Gastroenterology 135:226 (2008)
Cancer du poumon	↔	TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$	AIDS 23:875 (2009)
Réduction lymphopoïèse	↔	SDF-1 $\alpha$ , IP-10, MIG	Forum ANRS Abstract 8 (2010)

# Au-delà de la réponse virologique, la réponse immunologique

---

**3 objectifs**



**Inhibition de la  
réplication virale**

**Restauration  
Immunitaire**

**Réduction de  
l'activation immunitaire**