


Rôles immunologiques des corécepteurs du VIH-1 dans et hors de l'infection



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

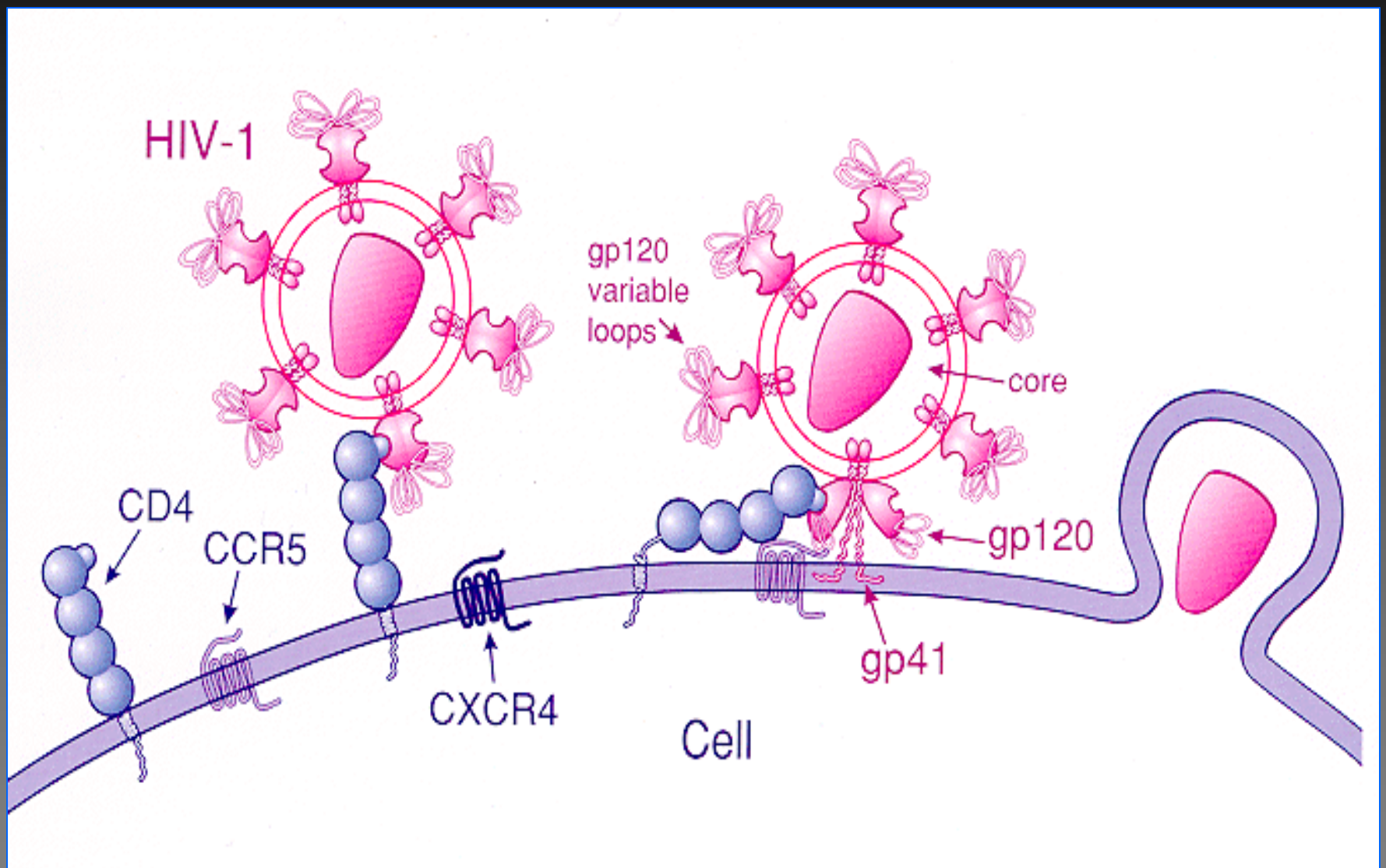


1983: découverte du VIH-1

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

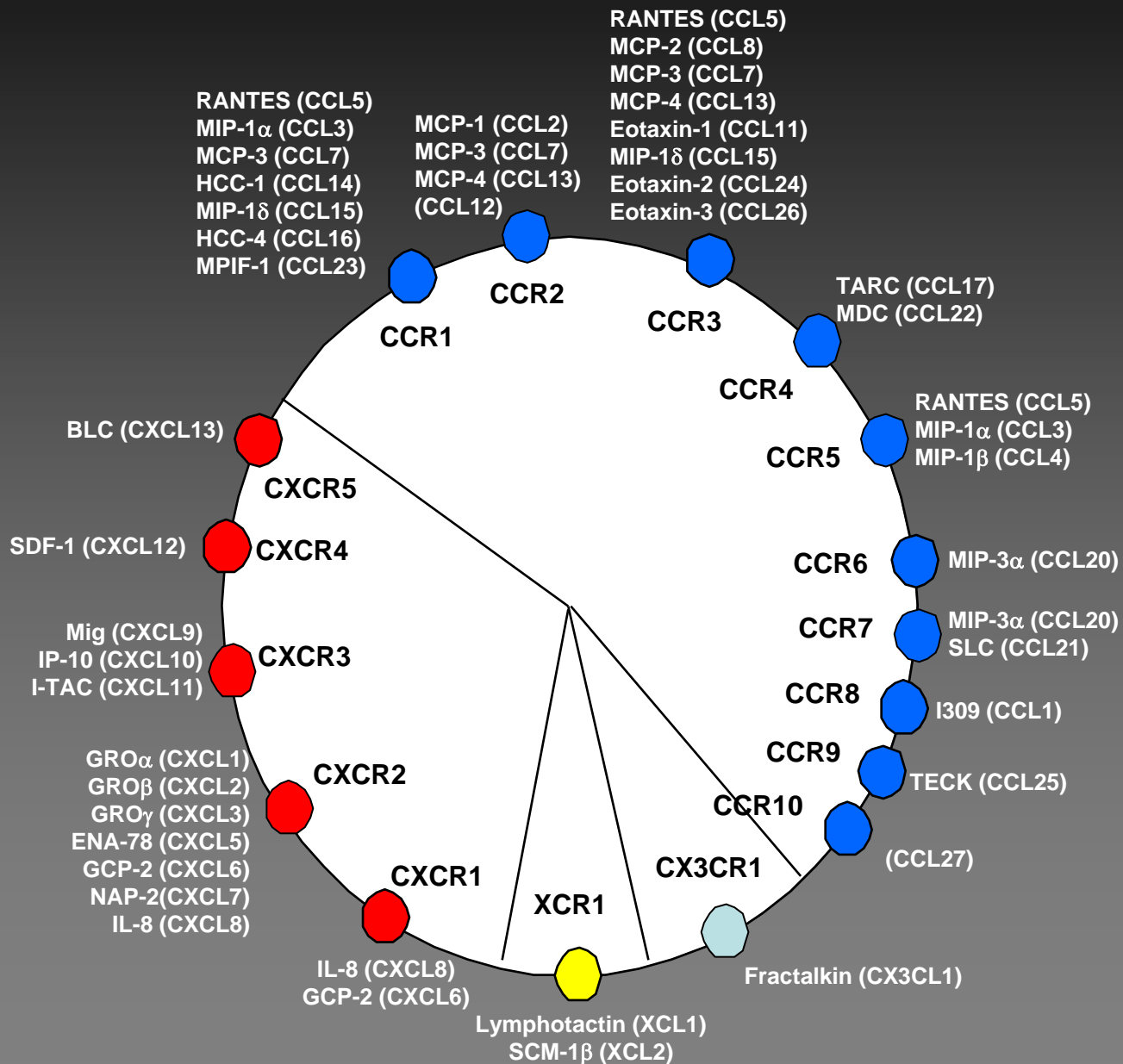
Cibles cellulaires, pathogénicité et date d'apparition différentes

Chapitre 2

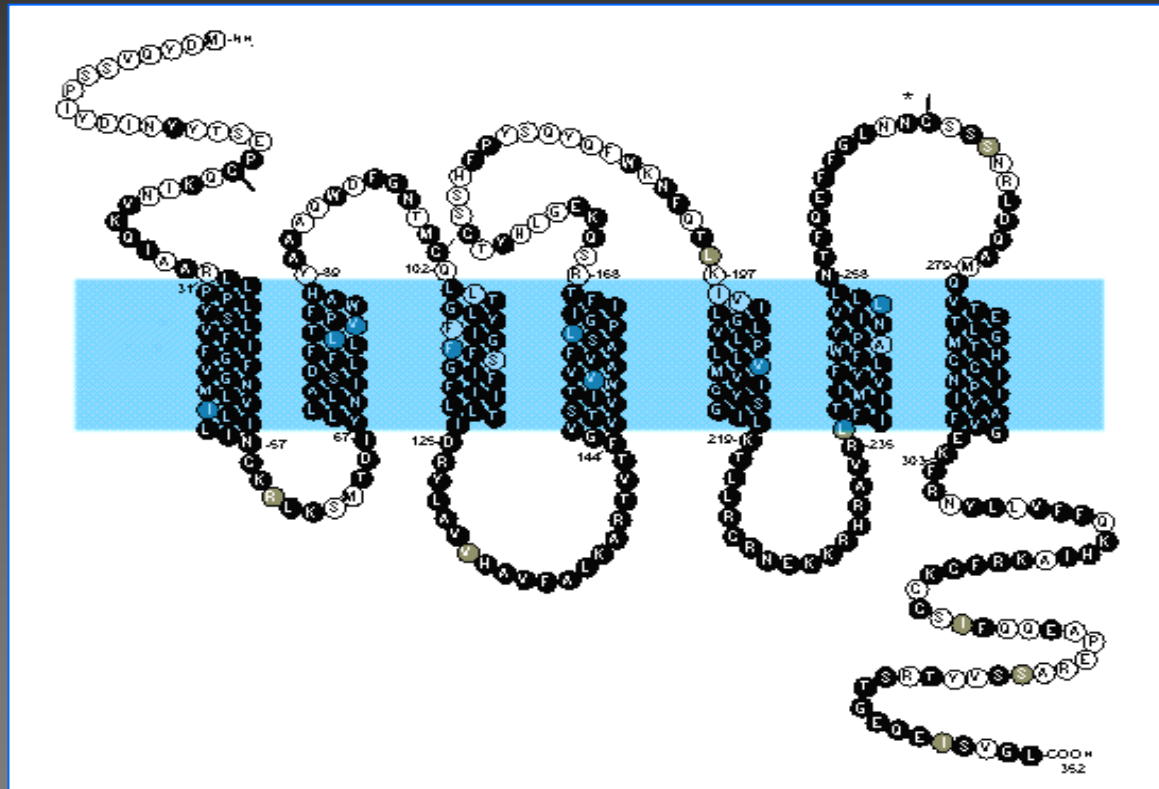
CCR5: structure, signalisation, expression



Chimiokines et récepteurs de chimiokines



Structure des récepteurs de chimiokines



Membrane cellulaire

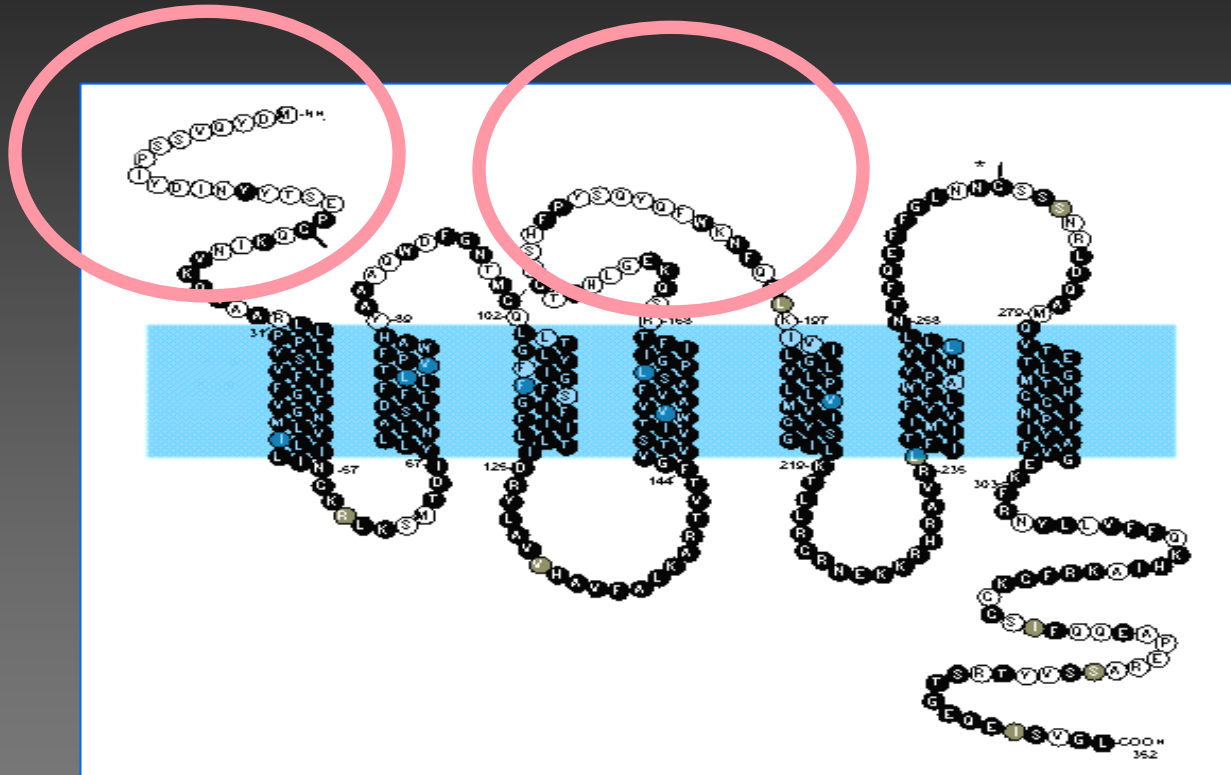
<http://www.cdc.gov./ncidod/eid/vol3no3/smith.htm>

Des récepteurs à 7 régions transmembranaires

Sites de fixation des chimiokines et du VIH-1

Partie N-terminale

2^{ème} boucle extracellulaire



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

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

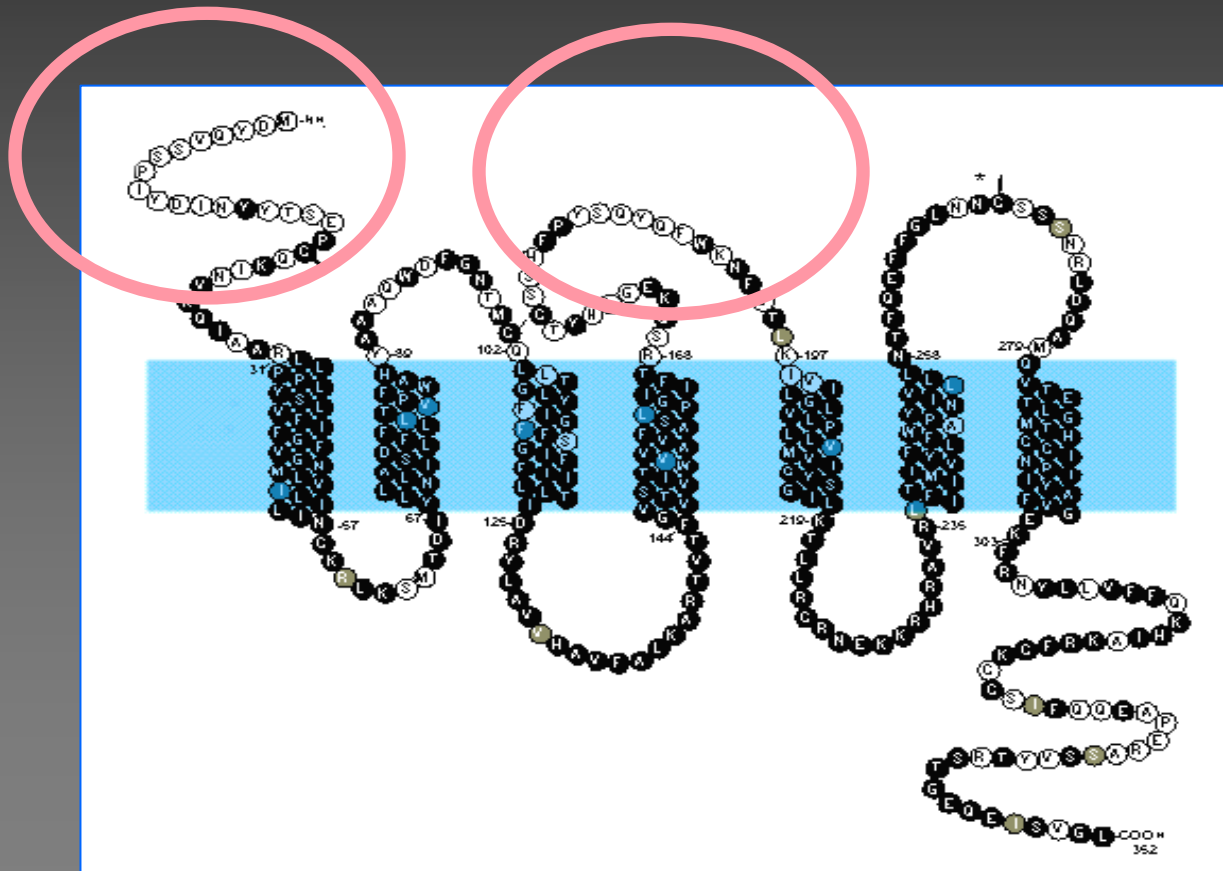
NB: variabilité du site de fixation sur CCR5 entre souches virales

Chimiokines liant CCR5

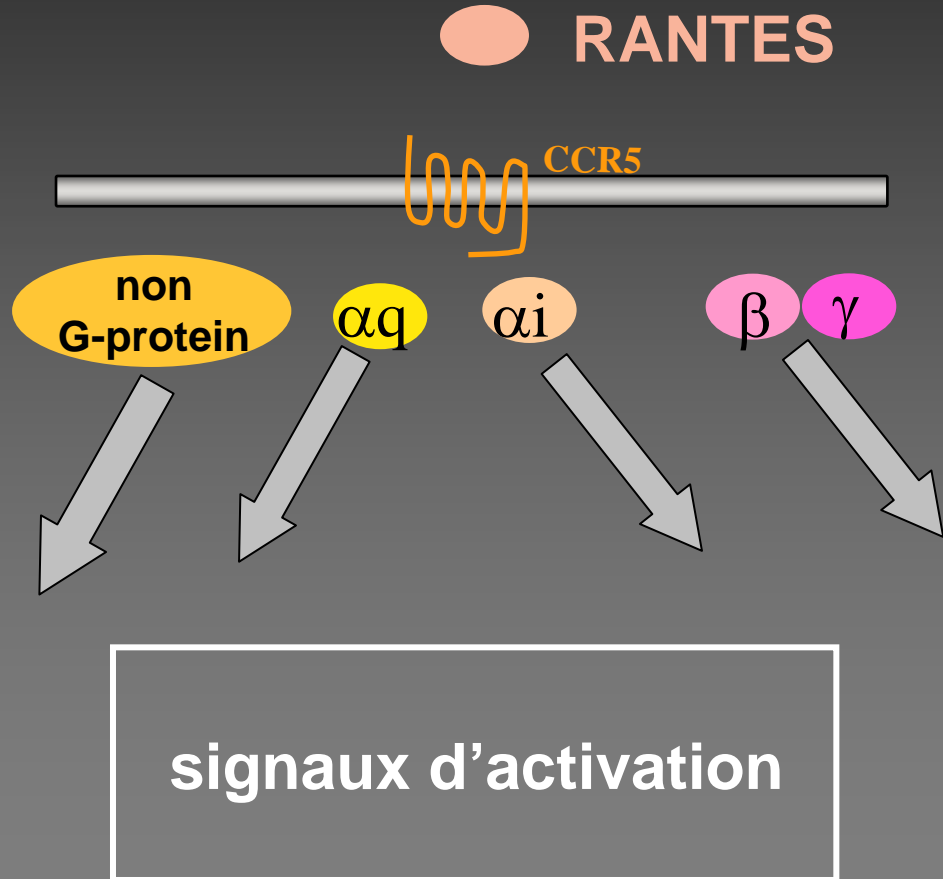
MIP-1 α (CCL3)

MIP-1 β (CCL4)

RANTES (CCL5)



CCR5 transmet des signaux par et en dehors des protéines G



Cellules de l'organisme exprimant CCR5

Cellules immunitaires:

Lymphocytes T CD4+

Lymphocytes T CD8+

Monocytes, Macrophages

Cellules dendritiques

Cellules nerveuses:

Neurones

Astrocytes

Cellules microgliales

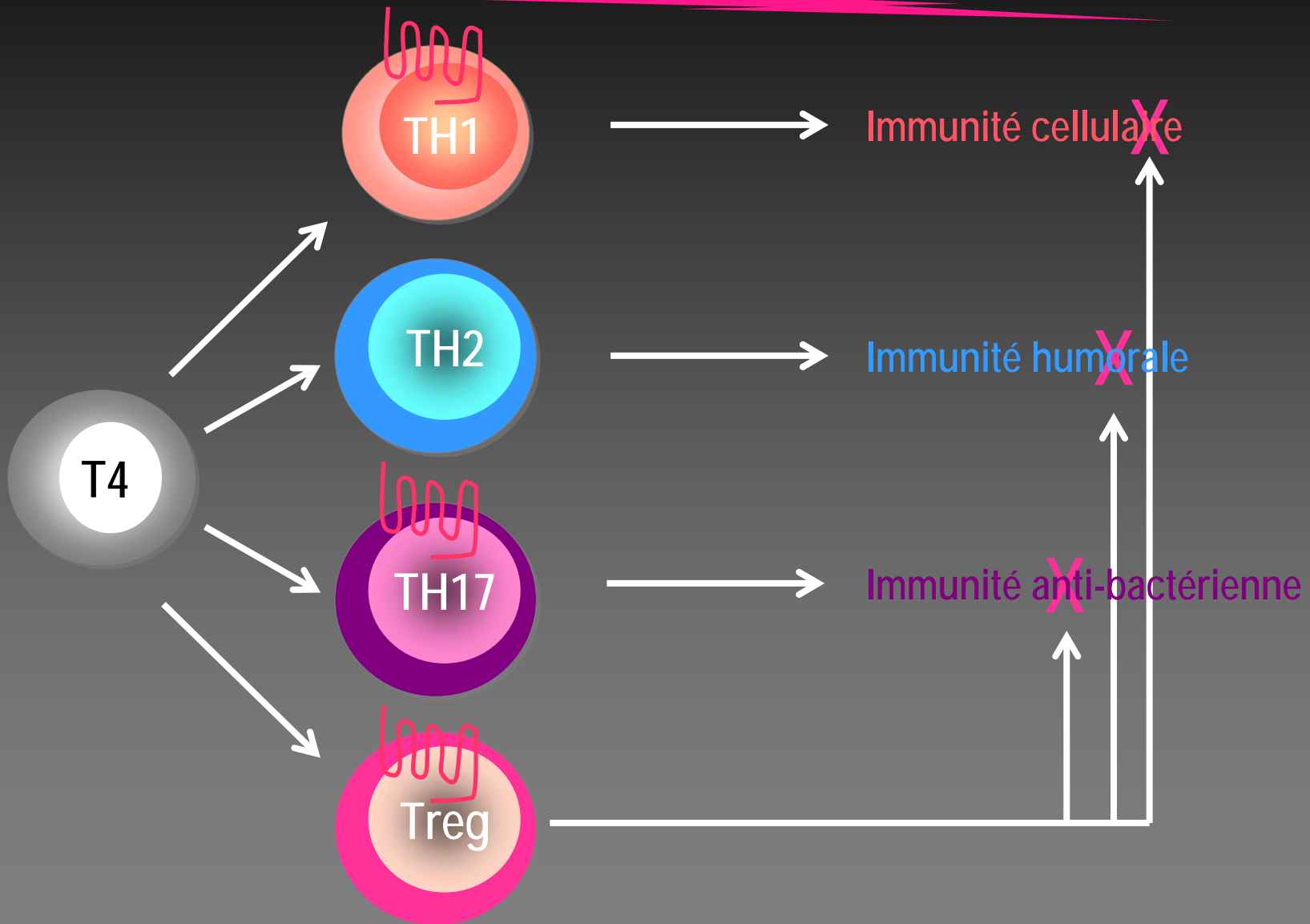
Cellules épithéliales

Cellules endothéliales

Fibroblastes

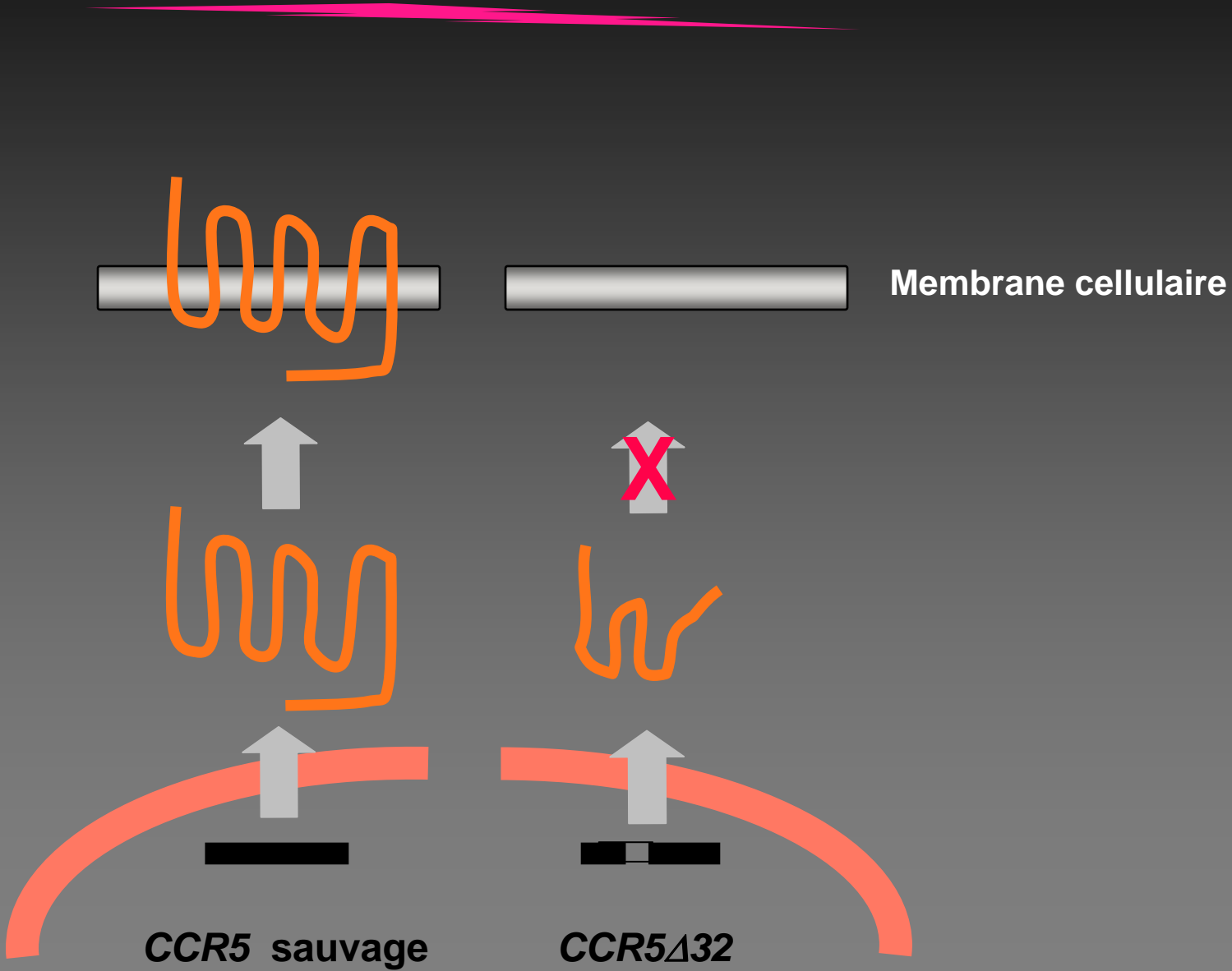
Cellules musculaires lisses

Expression de CCR5 sur les sous-populations T4

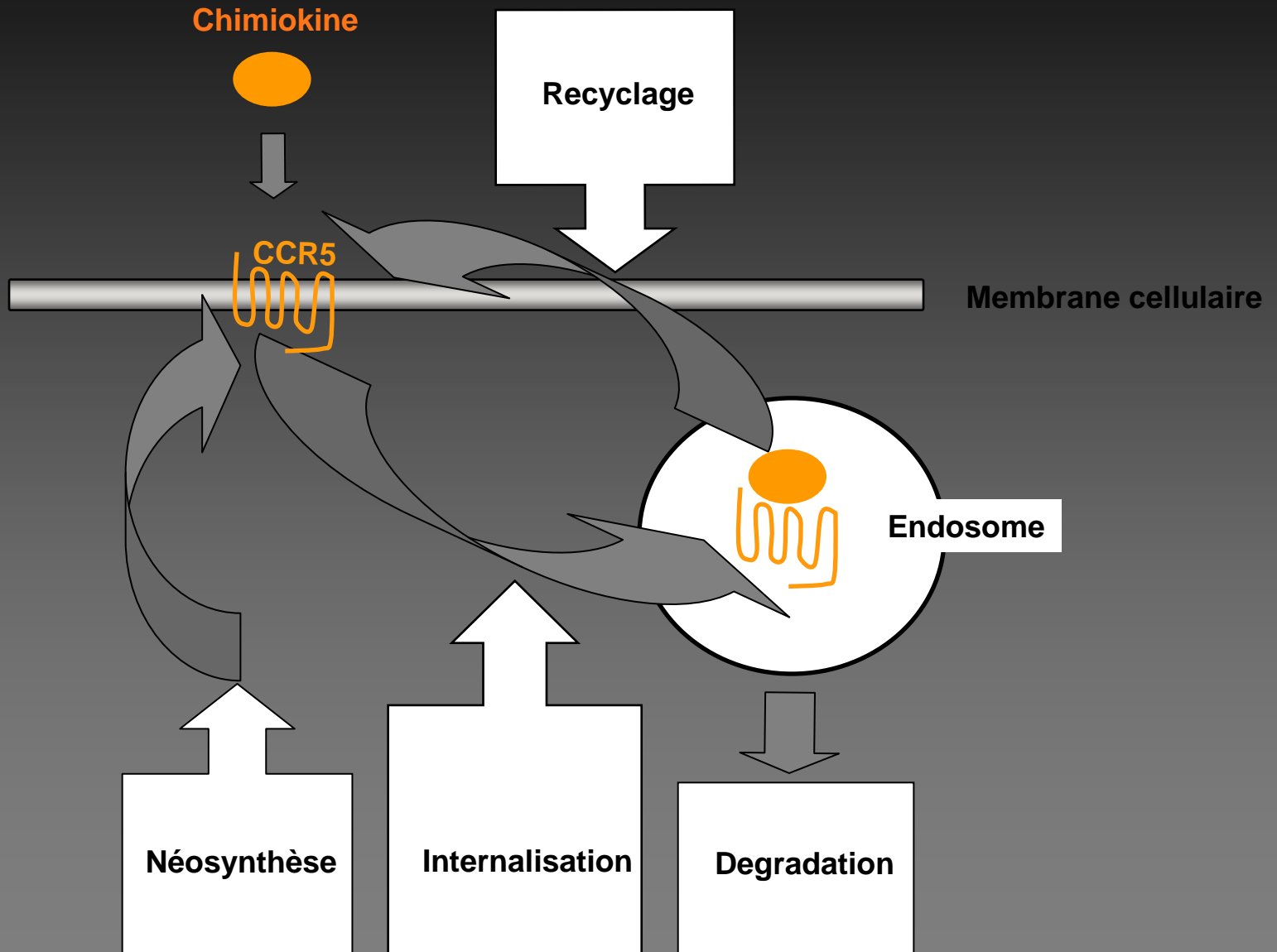


CCR5 présent sur tous les T4 effecteurs sauf les TH2

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

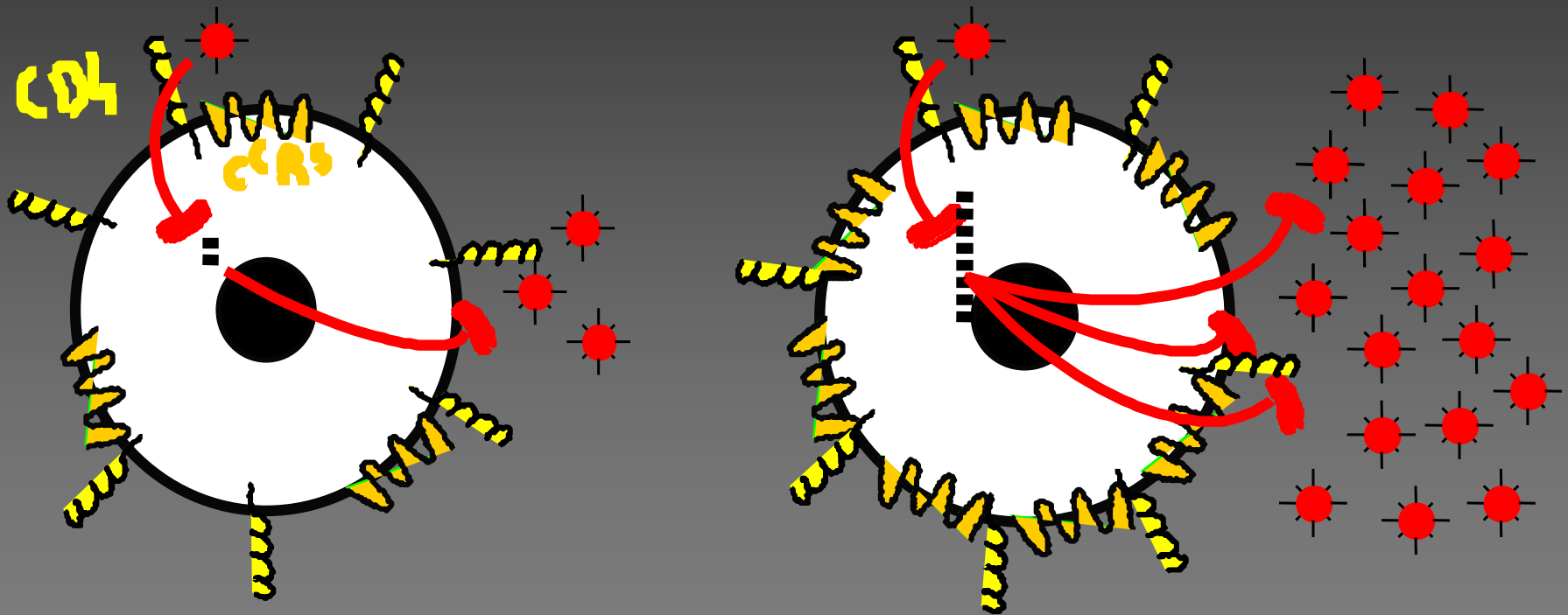


Expression membranaire de CCR5



Une régulation multifactorielle

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

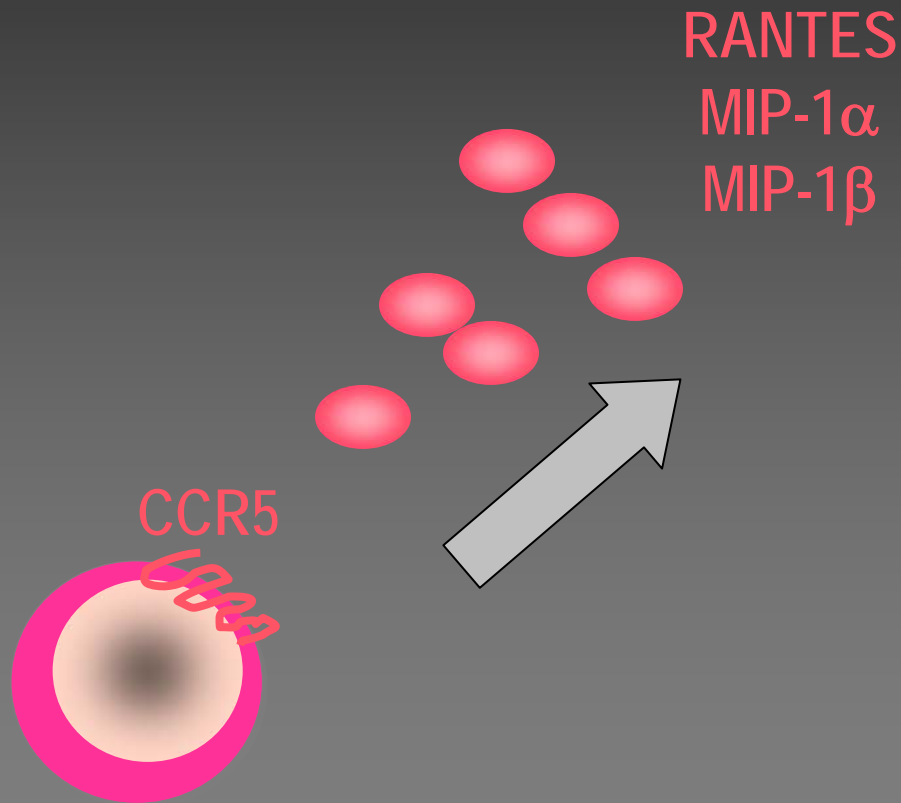


Chapitre 3

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

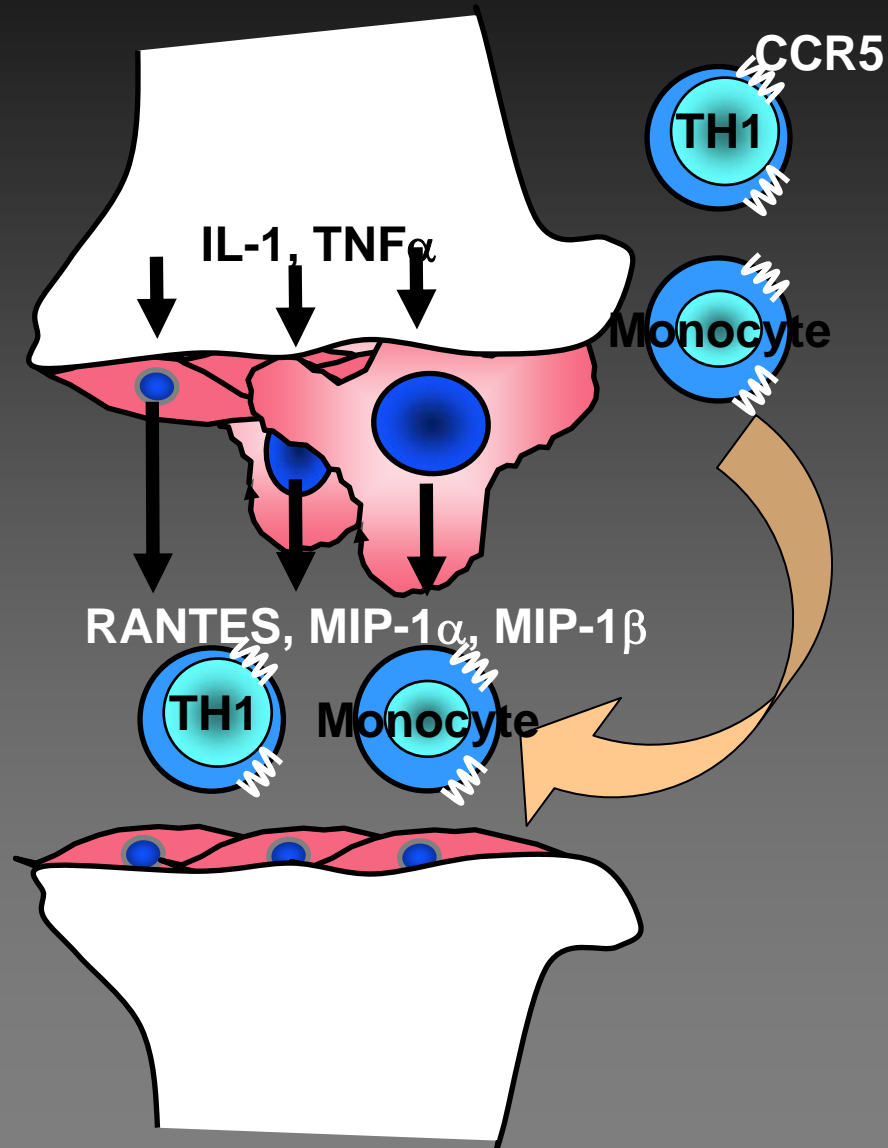
Rejet de greffe

-

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

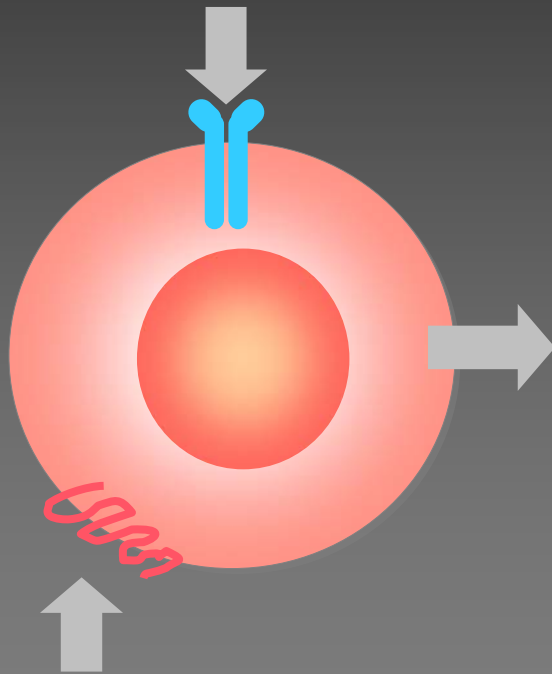
Rôle de CCR5 dans le rejet de greffe

- Production de chimiokines liant CCR5 par le greffon
- Infiltration de cellules CCR5+

→ ↘ rejet chez $\Delta 32/\Delta 32$

CCR5, molécule de co-activation

Stimulation du récepteur de l'antigène
= 1^{er} signal



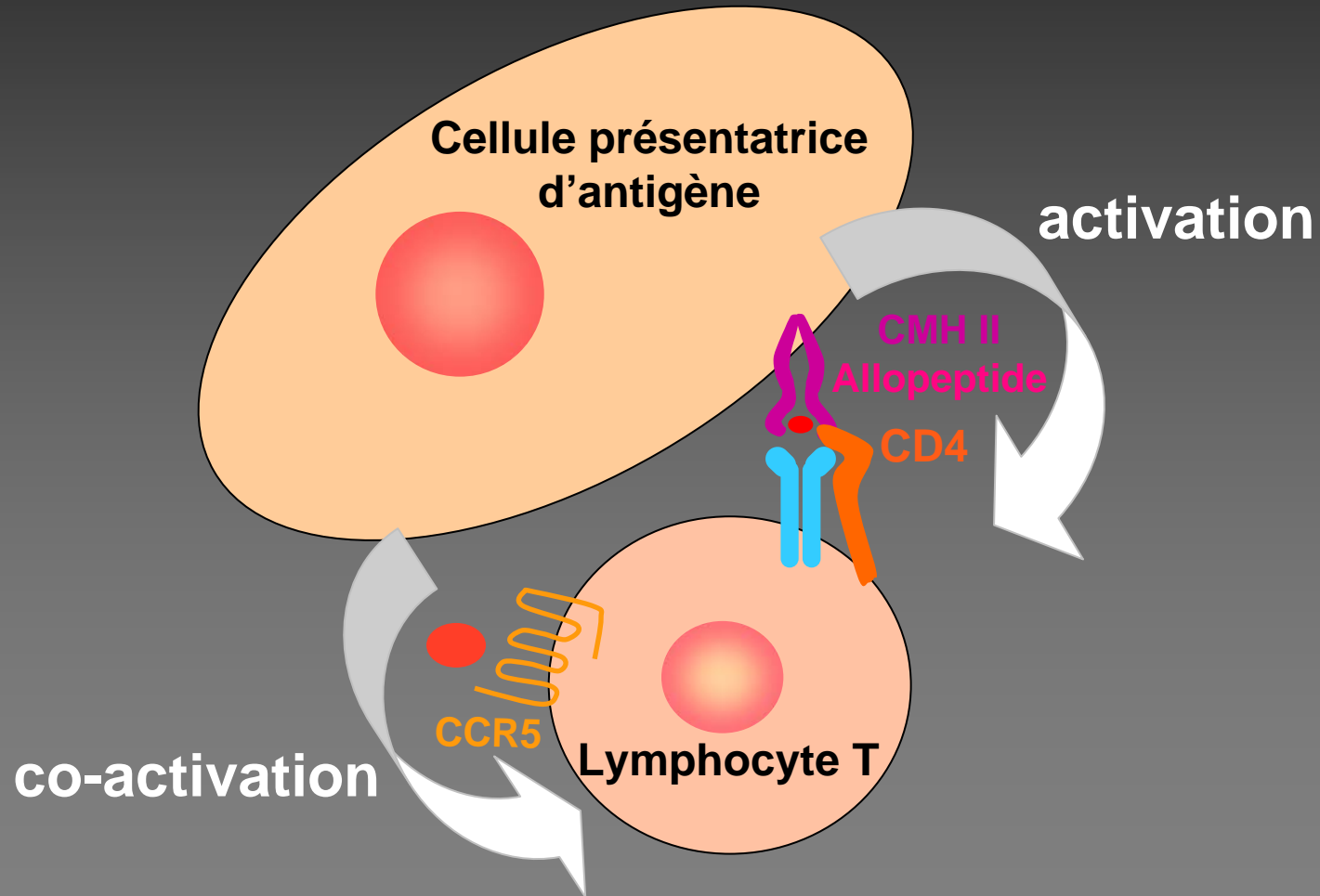
Production de cytokines
Expression de molécules membranaires
Division cellulaire

CCR5

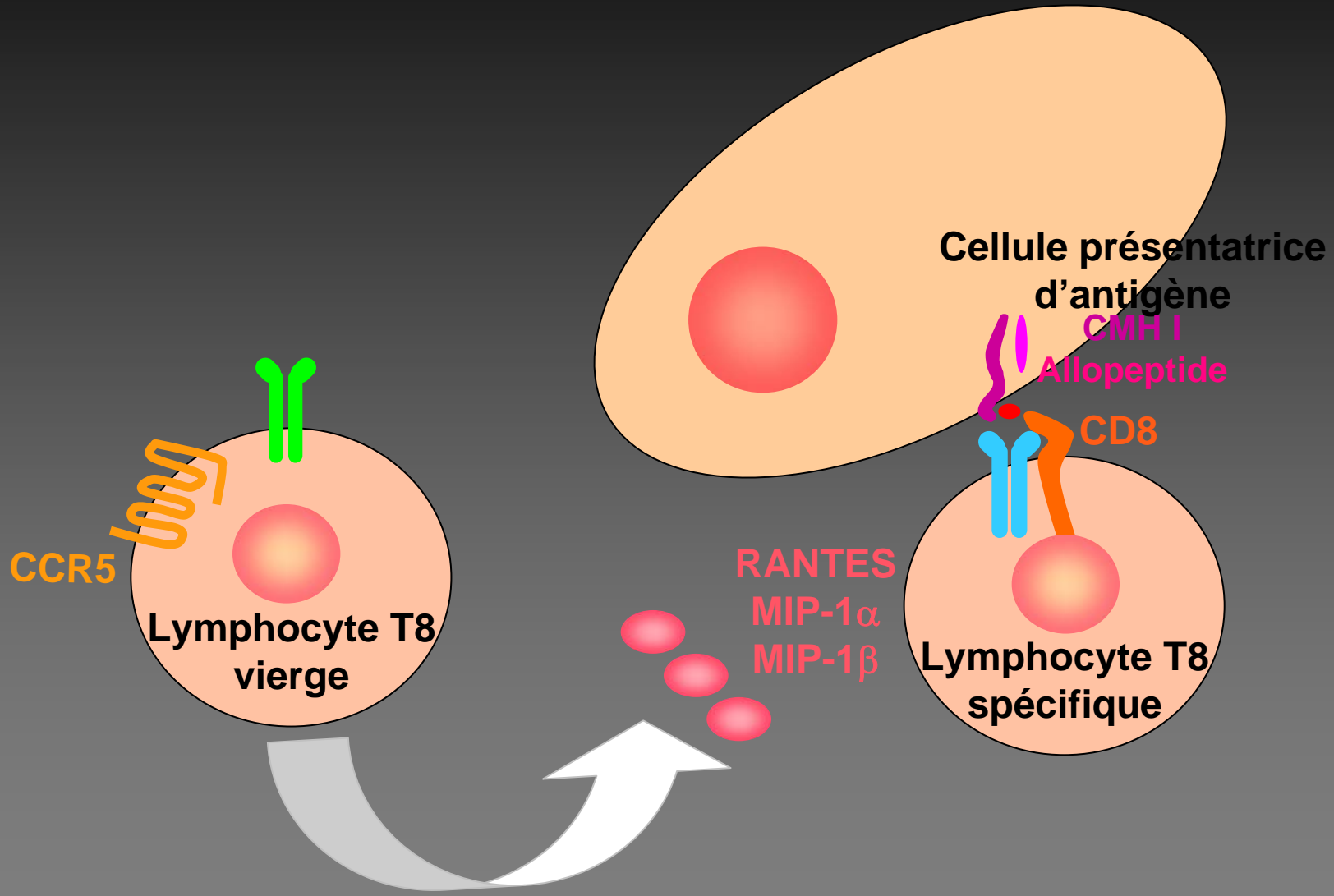
Stimulation de CCR5
= signal de co-activation

CCR5, molécule de co-activation

CCR5 recruté à la synapse immunitaire



Rôle de CCR5 dans le recrutement de T8



CCR5 amplifie la réponse 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 la réplication 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



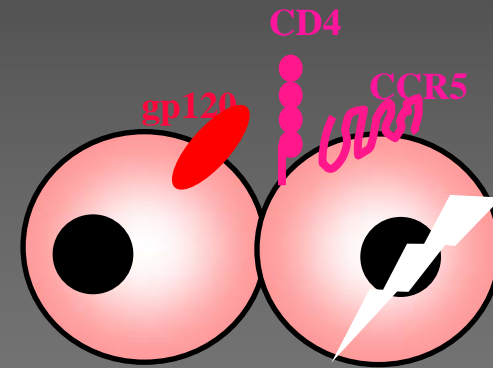
CCR5 joue un rôle dans la réplication du VIH-1

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

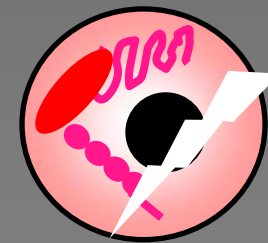
Apoptose/gp120



Formation de syncytia



Cytopathogénicité

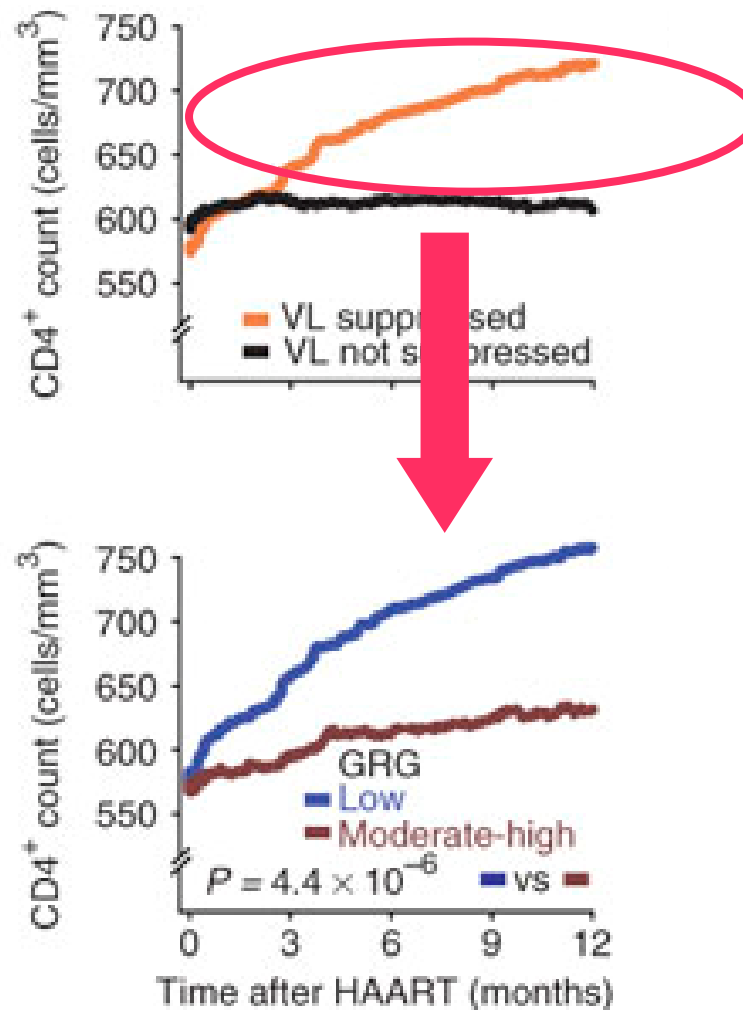


CCR5 joue un rôle dans la cytopathogénicité du VIH-1

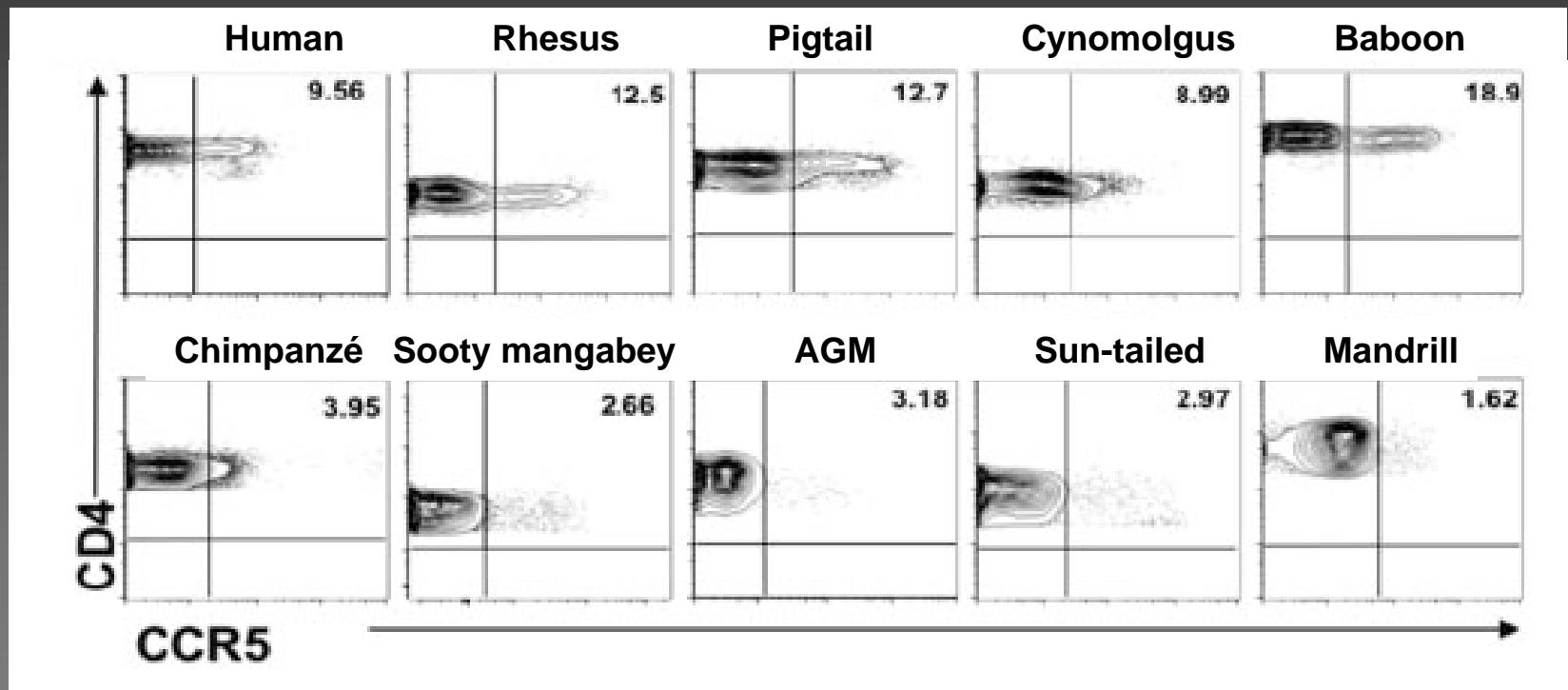
Rôle immunologique de CCR5 dans l'infection par VIH-1 ?

- 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 ?

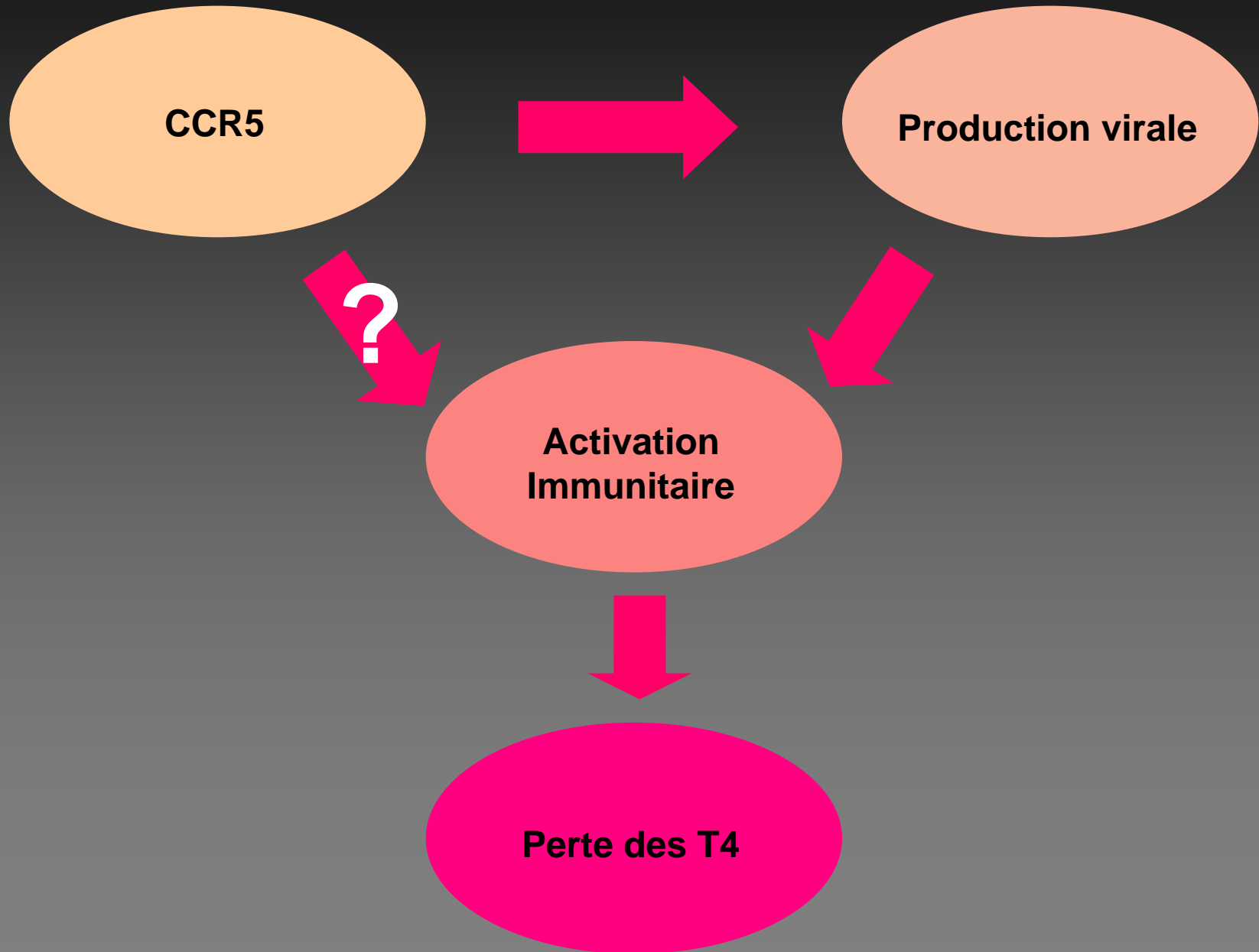
Le génotype CCR5/CCL3L1 détermine la remontée des T4 indépendamment de la réponse virologique



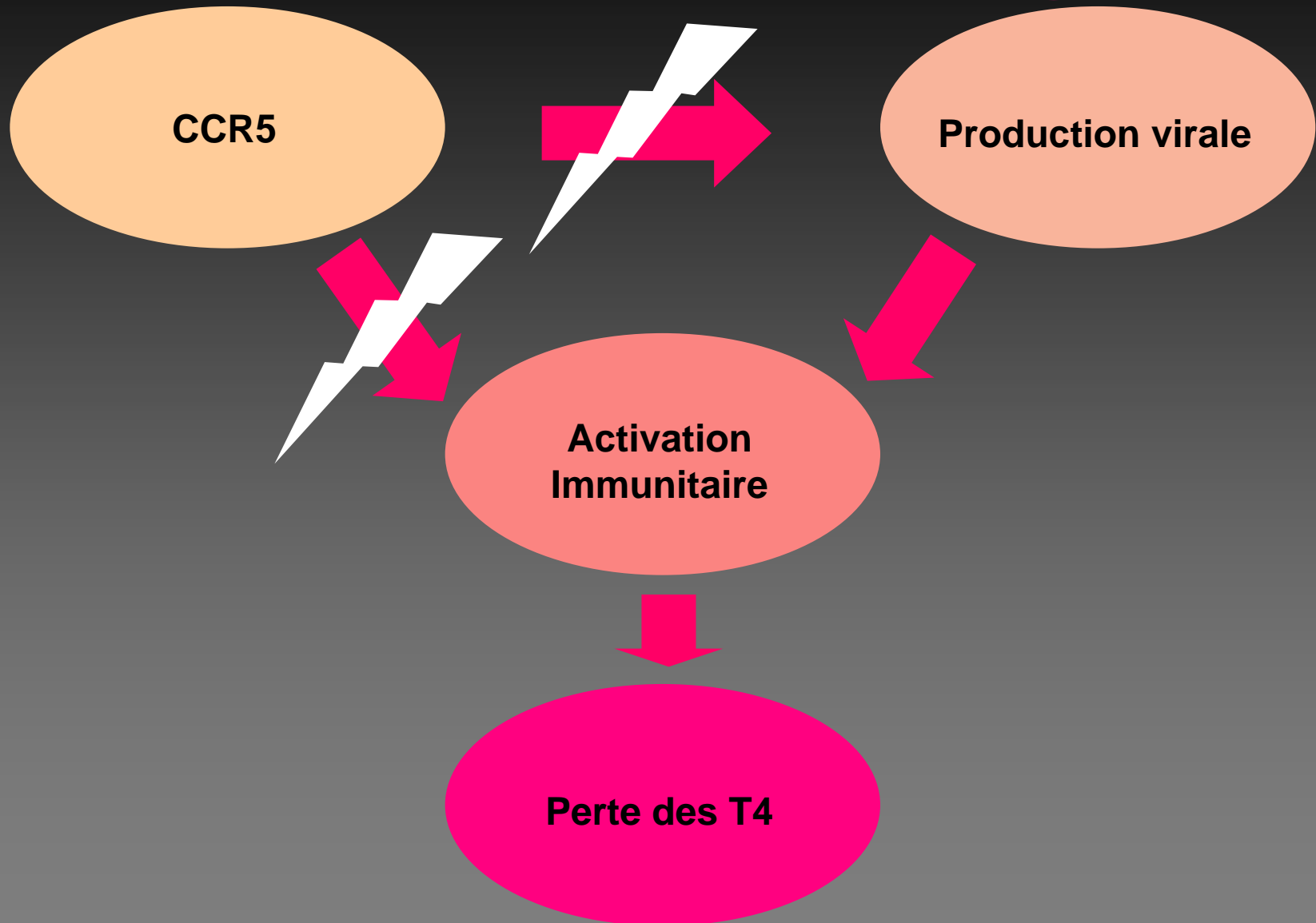
Les singes ne développant pas de SIDA ont une faible expression de CCR5



Hypothèse: rôle direct de CCR5 dans l'activation immunitaire

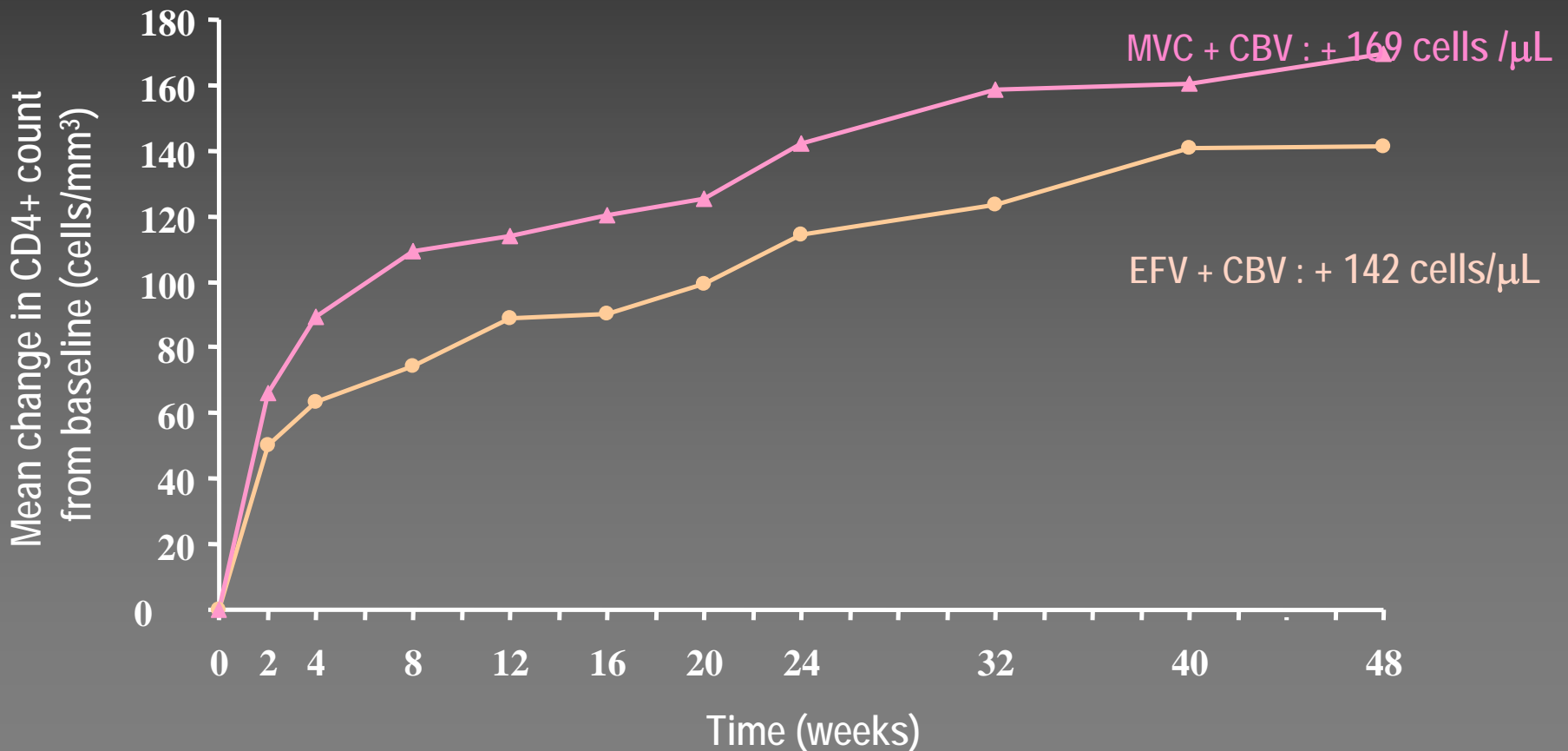


Effets possibles des antagonistes de CCR5

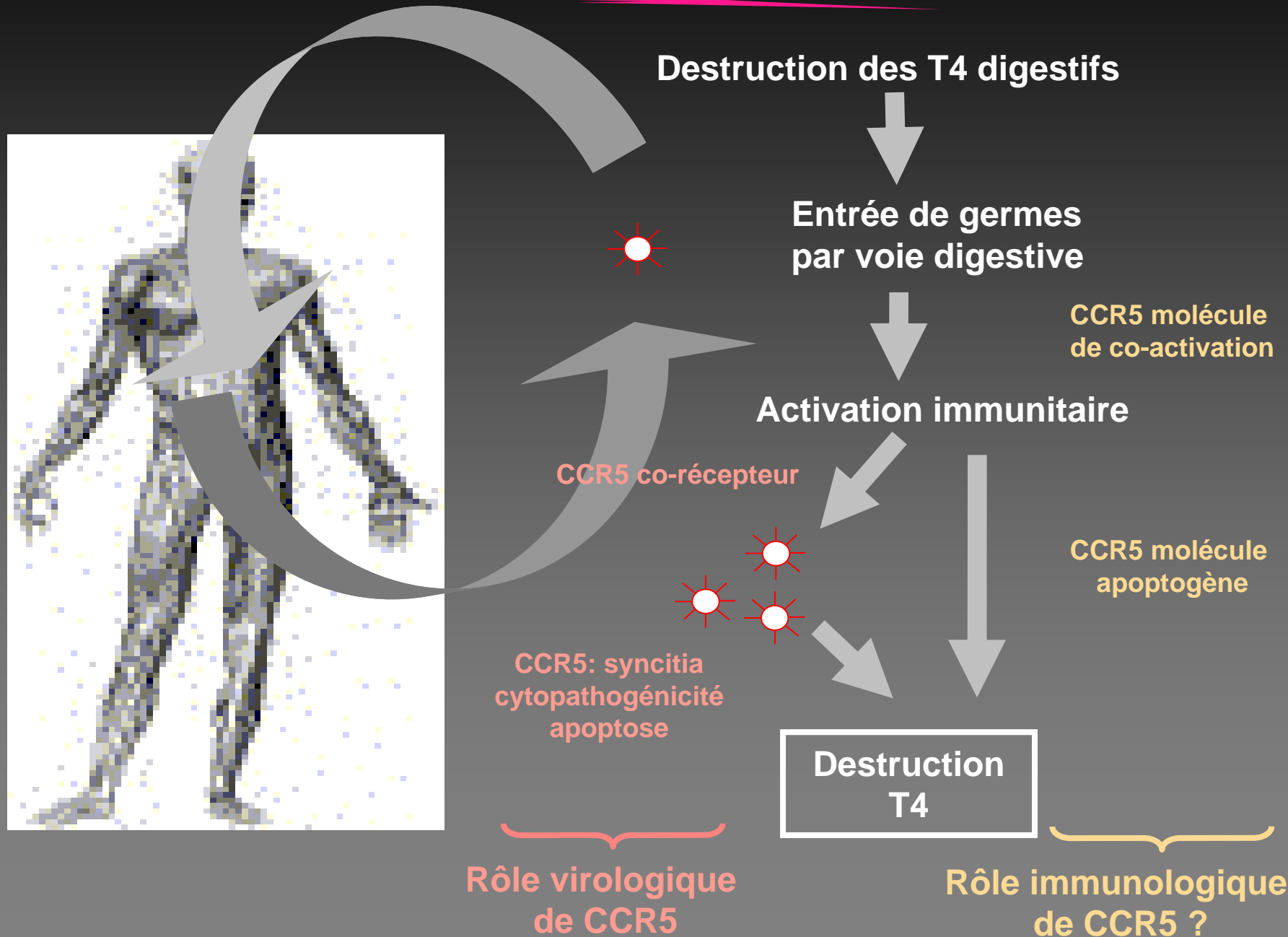


Inhibition de l'activation immunitaire en plus de l'inhibition de la réplication virale ?

Sur-gain en T4 sous antagoniste de CCR5



Modèle physiopathologique de l'infection par VIH

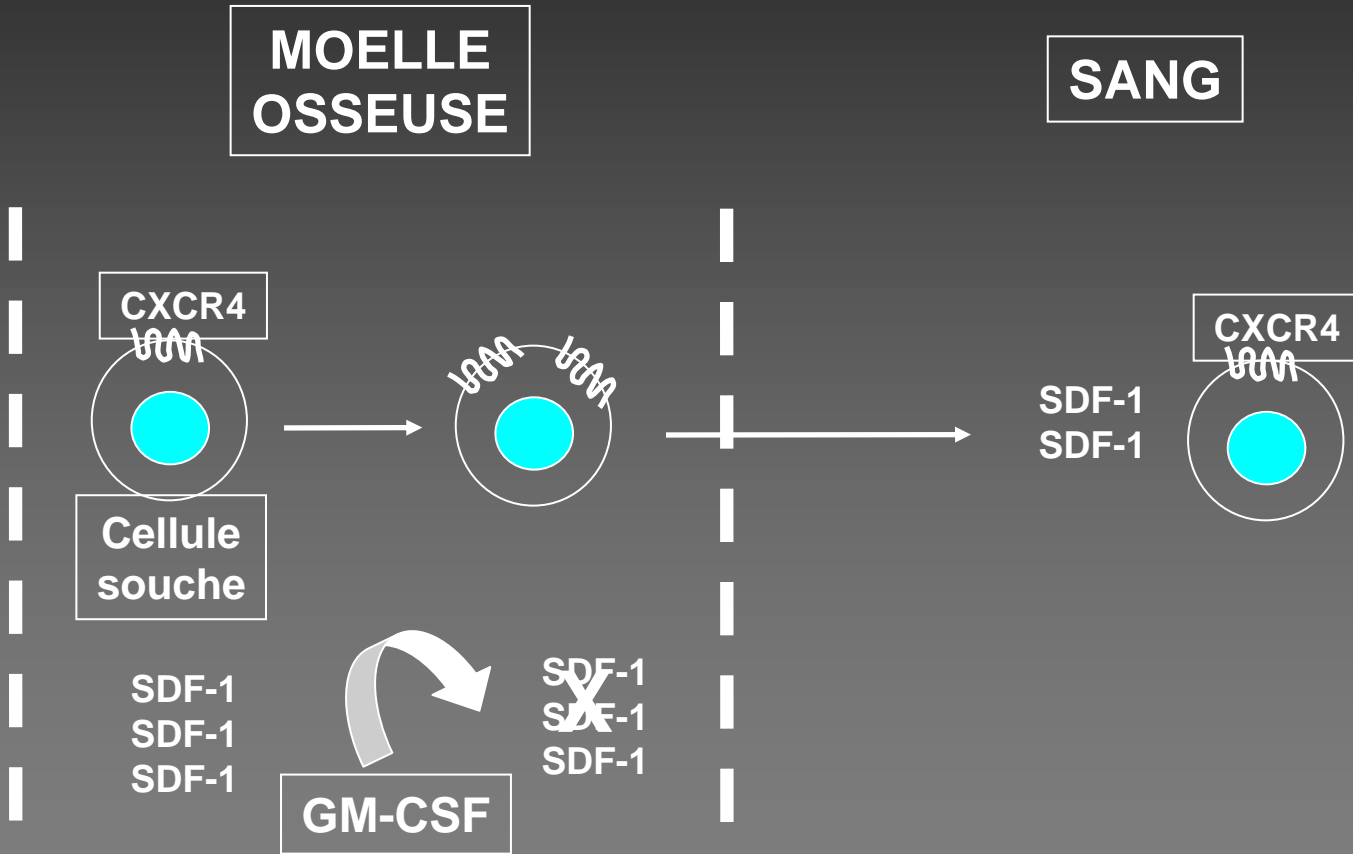


Différences entre CCR5 et CXCR4

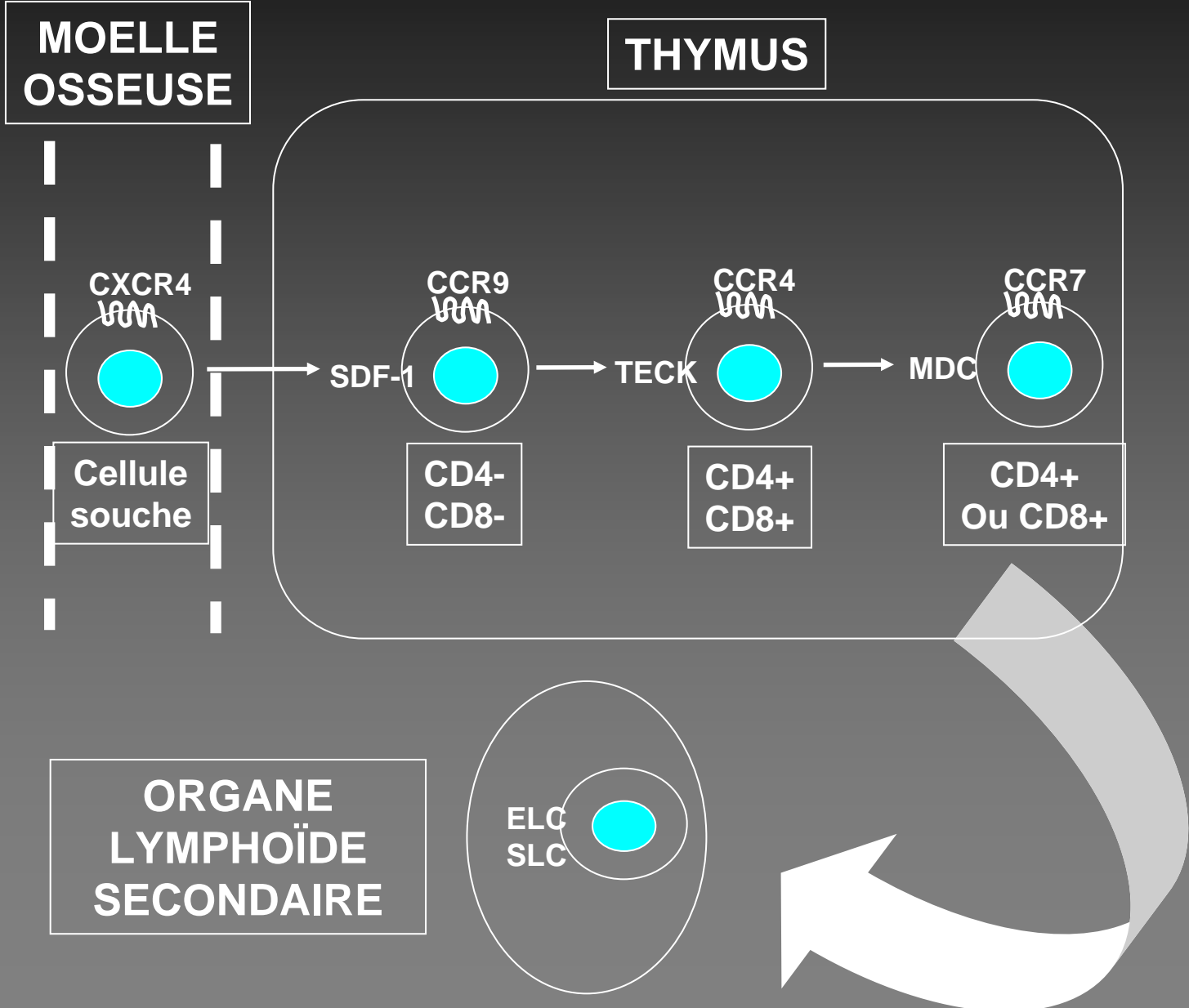
1 – Rôle physiologique constitutif de CXCR4/SDF-1

→ 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 immunologiques des corécepteurs du VIH-1 dans et hors de l'infection



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