

## Un récepteur défectueux qui protège contre le SIDA

On a récemment démontré que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) utilise pour entrer dans les cellules qu'il infecte des protéines membranaires appartenant à la classe des récepteurs des chimiokines (*chemokines*). On savait depuis 1984 que le CD4 permettait la liaison aux protéines de l'enveloppe virale, mais qu'à lui seul il était incapable d'assurer l'entrée du virus. C'est ainsi que la notion de co-récepteur est née, permettant d'expliquer pourquoi des cellules non humaines résistaient à l'infection, même lorsque l'expression du CD4 humain y était forcée par transfection. Récemment, un premier co-récepteur, dénommé fusine, fut identifié par une technique ingénieuse de clonage par expression (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 975*) [1]. Cette molécule appartient à la grande famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Elle avait été décrite précédemment comme un récepteur orphelin apparenté au récepteur de l'interleukine 8 (IL8). L'expression concomitante de la fusine et du CD4 à la membrane de cellules par ailleurs résistantes à l'infection permettait l'entrée du virus. Ce travail utilisait une souche de VIH adaptée à la culture *in plastico* sur lignées de cellules T (virus «T-tropique»). Or, il faut savoir qu'au cours de l'infection par le VIH *in vivo*, les premières cellules à être infectées appartiennent à la lignée macrophagique. Cette infection est le fait de souches virales dites «M-tropiques» (M pour macrophage). La fusine ne permettait pas l'infection de macrophages CD4<sup>+</sup>, ce qui suggé-

rait l'existence d'un (de) co-récepteur(s) spécifique(s) du macrophage. Deux données de la littérature récente allaient conduire à l'identification d'un tel co-récepteur. D'une part, le groupe de R. Gallo publiait récemment que certaines chimiokines produites par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> (RANTES, MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ ) possédaient un effet antiviral, en inhibant la réplication du VIH dans une lignée de lymphocytes T (*m/s n° 3, vol. 12, p. 423*) [2]. D'autre part, nous avons identifié et cloné un nouveau récepteur de la famille des récepteurs des chimiokines, appelé CCR5 [3]. Ce récepteur est activé par les mêmes chimiokines que celles identifiées par R. Gallo sur la base de leur effet antiviral. Il devenait de ce fait un candidat sérieux au titre de co-facteur pour l'entrée du virus, à l'instar de la fusine. Cinq groupes ont très vite démontré que CCR5 est, en effet, un co-facteur permettant l'entrée de VIH dans des cellules exprimant le CD4 (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 975*) [4-8]. Ces études démontrent que CCR5 joue bien un rôle analogue à celui de la fusine, mais, contrairement à cette dernière, il permet l'entrée de virus de la famille «M tropique» et joue donc un rôle crucial au cours des phases précoces de l'infection *in vivo*.

A la suite de la découverte du rôle clé joué par CCR5 comme co-récepteur pour les souches M-tropiques de VIH, il est apparu évident que toute altération de l'interaction entre le virus et CCR5 pouvait conduire à une protection relative ou absolue contre le virus. Il est bien connu que certains individus, malgré une exposi-

tion répétée au virus du SIDA, ne contractent jamais la maladie. D'autre part, après infection par le VIH, l'évolution de la maladie vers les stades symptomatiques du SIDA est extrêmement variable d'un individu à l'autre. La résistance totale ou partielle à l'infection par VIH, de même que la progression lente de la maladie étaient potentiellement liées à une altération dans le mécanisme de reconnaissance de la cellule cible par le virus. Étant donné le rôle majeur joué par CCR5 dans ce phénomène, l'existence de mutations du récepteur constituait donc une hypothèse plausible. Afin de tester cette hypothèse, nous avons amplifié par PCR et séquencé le gène codant pour CCR5 chez quelques patients séropositifs connus pour être non progressseurs, des individus séronégatifs servant de contrôles. Nous avons été surpris de constater que l'un des individus séropositifs, mais aussi deux des contrôles séronégatifs possédaient effectivement une mutation de l'une des deux copies de leur gène CCR5. Cet allèle variant ( $\Delta$ CCR5) est caractérisé par une délétion de 32 nucléotides dans une région du gène codant pour la deuxième boucle extracellulaire du récepteur. Cette délétion aboutit à un déphasage de lecture, et donc à une protéine tronquée dépourvue des trois derniers domaines transmembranaires du récepteur. Ce récepteur est, de toute évidence, non-fonctionnel, et il n'est probablement pas inséré correctement dans la membrane plasmique. La fréquence de cet allèle mutant a ensuite été vérifiée sur un grand échantillon de population caucasien-

ne. Sur plus de 700 individus sains testés, l'allèle muté a été retrouvé à l'état hétérozygote dans 16% de la population et, à l'état homozygote dans environ 1% de la population. De façon surprenante, la perte fonctionnelle du récepteur CCR5 ne semble donc pas s'accompagner de manifestations pathologiques particulières chez les individus homozygotes. Cela résulte vraisemblablement de la relative redondance fonctionnelle existant dans les familles des chimiokines et de leurs récepteurs.

Les conséquences de la délétion fonctionnelle de CCR5 sur l'infectivité par VIH ont ensuite été testées par des tests *in vitro* (en collaboration avec deux groupes de l'Université de Pennsylvanie dirigés par les Dr Doms et Collman), et par une analyse statistique de la sous-population caucasienne infectée par le virus. Il a ainsi été démontré que le variant délété de CCR5 n'était plus capable de jouer le rôle de co-récepteur pour les virus M-tropiques. Les globules blancs d'un individu homozygote pour le variant  $\Delta ccr5$  se sont, en outre, révélés fortement résistants à l'infection par les souches M-tropiques de VIH-1, tout en étant encore infectables par les souches T-tropiques et ambivalentes. L'analyse du génotype d'une cohorte de plus de 700 individus caucasiens séropositifs (échantillons collectés dans divers hôpitaux belges et de la région parisienne par les Dr Liesnard, Farber, Saragosti, Cogniaux, Forceille, Muyldermans, Verhofstede et Burtonboy) n'a pas permis de détecter un seul individu homozygote pour  $\Delta ccr5$ . Les données statistiques, comme les données fonctionnelles, démontrent donc que les individus portant deux allèles variants de CCR5 présentent une résistance importante (sinon complète) à l'infection par le virus VIH-1. La réduction observée de la proportion d'hétérozygotes dans la cohorte séropositive, par rapport à la population contrôle, suggère également que les hétérozygotes pourraient présenter une résistance relative au virus, bien que cette hypothèse demande à être confirmée par des expériences fonctionnelles.

Dans le but de déterminer si la muta-

tion de CCR5 pouvait être retrouvée dans des populations autres que caucasienne, nous avons recherché le variant  $\Delta ccr5$  chez 124 individus d'Afrique noire et 248 individus japonais (les échantillons nous ont été fournis par les Dr Lapoumériou et Imai). Aucun allèle variant n'a pu être mis en évidence. Le variant  $\Delta ccr5$  apparaît donc actuellement comme limité à la population caucasienne. Il reste encore à déterminer si la distribution de l'allèle variant est homogène dans la population caucasienne, ou si des différences de fréquence pourront être mises en évidence, par exemple entre le Nord et le Sud de l'Europe. L'existence d'autres allèles mutés, et pouvant conférer une résistance similaire à VIH, devront également être recherchés à la fois dans la population caucasienne et les autres populations. L'existence d'un allèle non fonctionnel de CCR5 dans une proportion importante de la population caucasienne pose la question évidente du mécanisme qui a permis la propagation de cet allèle. La simple dérive génétique pourrait expliquer le phénomène, pour autant qu'aucune pression de sélection ne s'exerce contre l'allèle muté. Une explication alternative serait que l'allèle muté confère un avantage sélectif aux individus porteurs (à l'état homo- ou hétérozygote). Une hypothèse parmi d'autres serait que les populations caucasiennes aient rencontré au cours de leur histoire des virus qui, comme VIH utilisent CCR5 comme récepteur ou co-récepteur, avec pour résultat de sélectionner l'allèle mutant présent dans la population. Ces résultats sont rapportés dans la dernière livraison de la revue *Nature* [9]. Un autre groupe est arrivé à des conclusions similaires, en démontrant que l'allèle muté de CCR5 permettrait d'expliquer certains cas de résistance au VIH chez des individus exposés non infectés [10].

En conclusion, l'ensemble de ces travaux démontre donc que le récepteur CCR5 constitue le co-récepteur principal nécessaire à l'infection par les souches M-tropiques de VIH, souches qui jouent un rôle prédominant dans l'histoire naturelle et la transmission de la maladie. La résis-

tance des individus caucasiens homozygotes pour le variant non fonctionnel de CCR5 démontre que cette fonction de co-récepteur ne peut être remplie par d'autres protéines. Ces travaux ouvrent des perspectives nouvelles pour la compréhension des mécanismes conduisant à la fusion de l'enveloppe du virus avec la cellule qu'il infecte. Ils identifient également de nouvelles cibles pour la thérapie et la prévention. Les agonistes naturels ou pharmacologiques de la fusine et, surtout, de CCR5 méritent d'être explorés pour leurs effets antiviraux. L'absence de phénotype associé à l'absence de récepteur CCR5 fonctionnel suggère que les thérapeutiques visant à bloquer l'interaction entre VIH et CCR5 ne devraient pas s'accompagner d'effets secondaires marquants, dus à l'interférence avec la fonction naturelle du récepteur dans l'inflammation. Ces thérapeutiques seront-elles à même de retarder l'évolution de la maladie chez les individus déjà infectés par VIH, cela reste bien sûr une donnée inconnue à ce stade.

**Michel Samson  
Frédéric Libert  
Gilbert Vassart  
Marc Parmentier**

*IRIBHN, ULB Campus Erasme, 808, route de Lennik, B-1070 Bruxelles, Belgique.*

1. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-7.
2. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 $\alpha$ , and MIP-1 $\beta$  as the major HIV suppressive factors produced by CD8<sup>+</sup> T cells. *Science* 1995; 270: 1811-5.
3. Samson M, Labbé O, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning and functional characterization of a new CC-chemokine receptor gene. *Biochemistry* 1996; 35: 3362-7.
4. Deng H, Liu R, Ellmeir W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381: 661-6.
5. Drajić T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Duang Y, Nagashima KA, Cayan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA. HIV-1 entry into CD4<sup>+</sup> cells is mediated by the chemokine receptor CC-CCR5. *Nature* 1996; 381: 667-73.

6. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, Smyth RJ, Samson M, Parmentier M, Collman RG, Doms RW. A dual-tropic, primary HIV-1 isolate that uses both fusin and the  $\beta$ -chemokine receptor CKR-5 as entry cofactors. *Cell* 1996; 85: 1149-58.

7. Choe H, Farzan M, Sun Y, Sullivan N, Rollins B, Ponath PD, Wu L, Mackay CR, LaRosa G, Newman W, Gerard N, Gerard C, Sodroski J. The chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996; 85: 1135-48.

8. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, Berger EA. CC CKR5: a RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996; 272: 1955-8.

9. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cogniaux J, Forceille C, Muyldermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M. Resistance to HIV-1 infection of Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 382: 722-5.

10. Liu R, Paxton WA, Choc S, Ceradini D, Martin SR, Doruk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86: 367-77.

**TIRÉS À PART**

G. Vassart.

Voici plus d'un an que Jean-Claude Dreyfus nous a quittés. Pour faire vivre sa mémoire, sa fille Martine vient de faire imprimer un texte qu'il avait écrit sur une période bien particulière de sa vie : sa déportation à Buchenwald et Dora de 1943 à 1945. Témoignage sobre, important, « devoir de mémoire », préfacé par Axel Kahn.

Ce livre fait partie d'une collection originale « Mémoire en Liberté », qui a pour vocation de recueillir des tranches de vie, de transmettre des histoires restées dans l'ombre. En effet, la vie est fugace, le fil entre les générations ténu.

Alors si vous avez un texte dans un tiroir, des souvenirs dans la tête, vous pouvez contacter Martine Lévy afin que d'autres livres – tirés à quelques dizaines d'exemplaires – gardent en leurs pages des mots si précieux.

Contact :

**Martine LÉVY**

126, rue de la Pompe, 75016 Paris

Tél. : 45.05.17.05

**Comment gérer la maladie veineuse ?**  
Claude Gardé

Collection Pathologie-Sciences-Formation  
**FORMATION**

**DRAMA TID**  
**Vient de paraître**

Comment parvenir à effacer les signes visibles de la maladie veineuse : les varices ?  
Comment traiter les récidives ?  
Que faut-il attendre des phlébotomiques ou de la sclérothérapie ?  
Pour mieux guider le praticien dans le choix de la conduite à tenir, cet ouvrage présente **neuf cas cliniques très détaillés**.  
À travers la description de situations plus ou moins complexes, le point est fait **sur la maladie veineuse dans son ensemble** et sur l'éventail des moyens thérapeutiques dont on dispose au jourd'hui.  
Le choix s'appuyant chaque fois sur des critères simples et logiques tels que : l'efficacité, l'innocuité, l'esthétique...  
À la lumière des cas exposés et après une analyse précise de leur physiologie, il apparaît que chaque patient peut trouver un moyen thérapeutique adapté et efficace.  
Largement illustré, ce livre aborde la pathologie veineuse de manière claire et directe et propose au praticien des **solutions concrètes**.  
**Exuteur**  
Claude Gardé, angiologue, médecin attaché aux hôpitaux.

Collection Pathologie-Sciences-Formation  
114 - Comment gérer la maladie veineuse ?  
140 pages de numéros en illustration  
à 20,00 € (20,00 € TTC)  
ISBN : 978-2-7000-1110-0

**Bon de commande**

Ce bulletin doit être retourné aux  
**Éditions John Libbey Eurotext**  
127, avenue de la République  
92120 Montrouge - FRANCE  
Tél : (33 1) 46 73 06 60  
Fax : (33 1) 40 84 09 99  
e-mail : marketing@jle.com

**John Libbey EUROTEXT**

**Merci de me faire parvenir :**  
Comment gérer  
la maladie veineuse . . . . . 140 FF  
Frais de port forfaitaires + 30 FF  
Total : . . . . . 170 FF

**Je désire recevoir**  
une facture acquittée pour ma  
déclaration de frais professionnels

**Ci-joint mon règlement**  
d'un montant de : .....FF

Par chèque, à l'ordre des  
**Éditions John Libbey Eurotext**

Par carte bancaire :  
 Visa  
 Eurocard/Mastercard  
 American Express

Carte N° .....

Date d'expiration : [ ][ ]/[ ][ ]/[ ][ ]

Signature :

NOM : .....  
Prénom : .....  
Adresse : .....  
CP : .....  
Ville : .....  
Pays : .....