

# Antagonistes de CCR5 et bénéfice immunologique

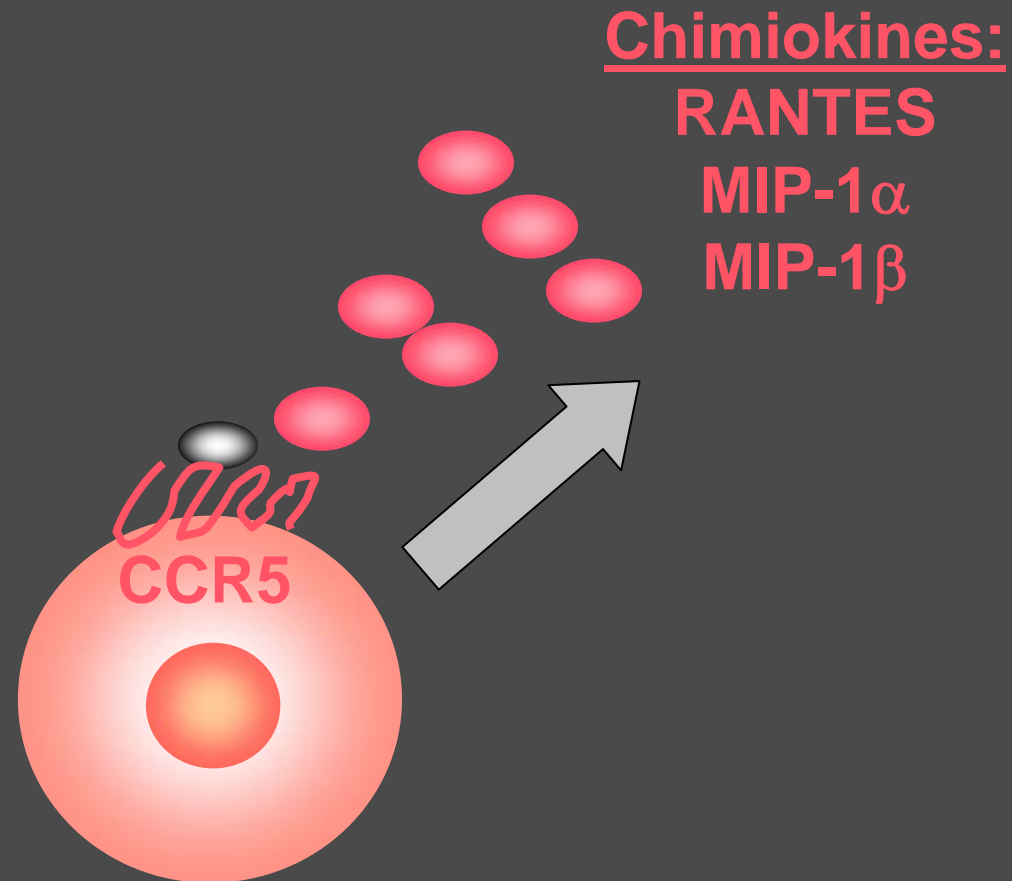


Pr Pierre CORBEAU

UF d'Immunologie, CHU de Nîmes

Institut de Génétique Humaine, CNRS UPR1142

# Rôles de CCR5: 1 - récepteur de chimiokines



# Rôles de CCR5 dans l'immunité anti-infectieuse

---

## Rôle positif de CCR5:

- Listeria
- Toxoplasma
- Cryptococcus
- Influenza
- RSV
- Herpès
- West Nile fever
- Tickborne encephalitis virus
- HCV ?

## Rôle négatif de CCR5:

- Paludisme cérébral
- Choc endotoxinique
- Démyélinisation/coronavirus

# Autres rôles pathogènes de CCR5

---

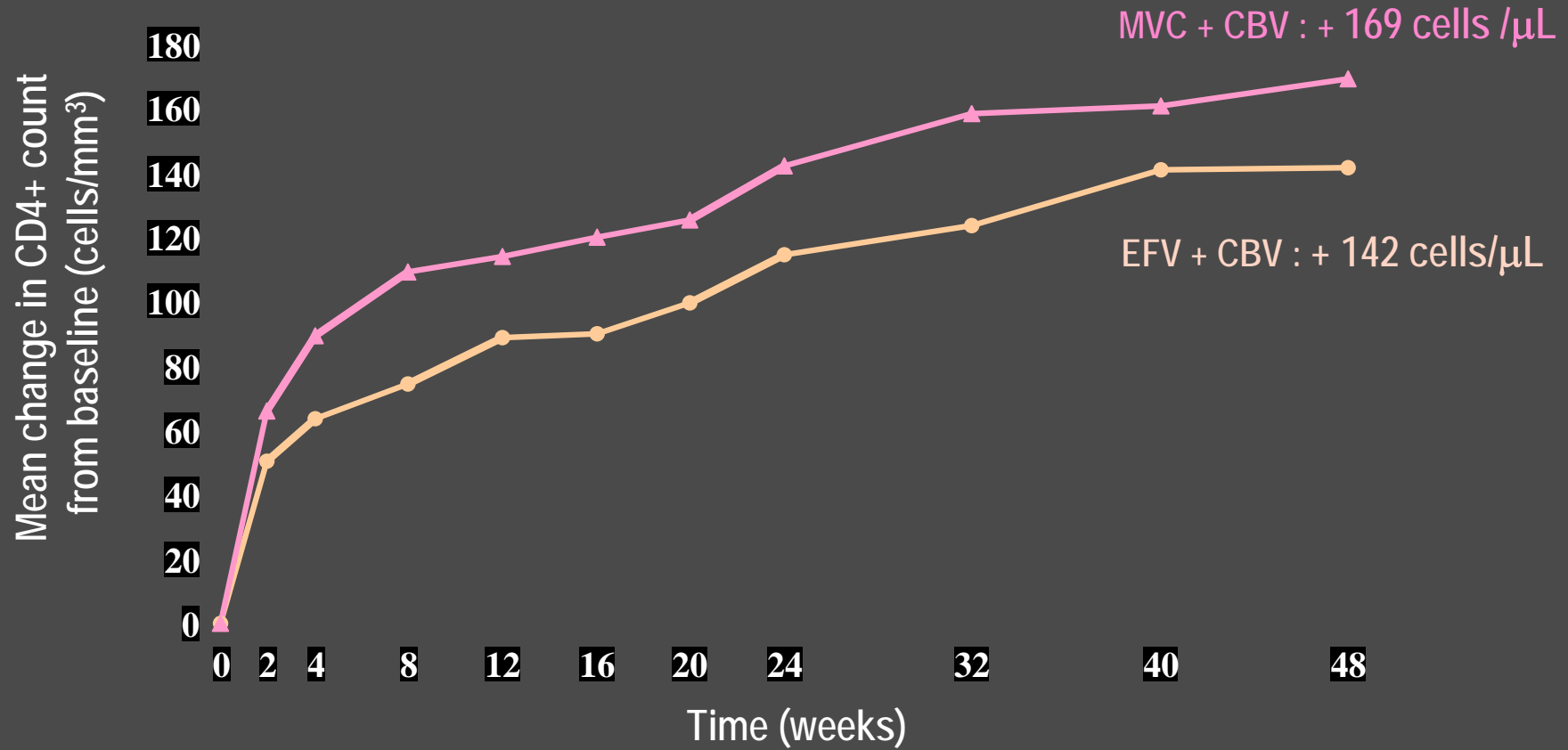
## Maladies auto-immunes:

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

Rejet de greffe

Athérosclérose

# Sur-gain en T4 sous antagoniste de CCR5



# Hypothèse 1: les antagonistes de CCR5 modifient la répartition des cellules T

---

**Mais...**

- pas d'effet chez volontaire sain
- chez patients, réplication inhibée
  
- > étude en cours

# Hypothèse 2: rôle protecteur des antagonistes sur cellules T

---

- prolifération cellulaire

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (LZW)  
sont requis pour visionner cette image.

Science 269:1727, 1995

- production de cytokine (IL-2, IL-5, IL-6, IFN $\gamma$ )

- expression de CD28, CD40L, R<sub>IL-12</sub>



## Rôles de CCR5: 4 - facteur apoptogène

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

## Question

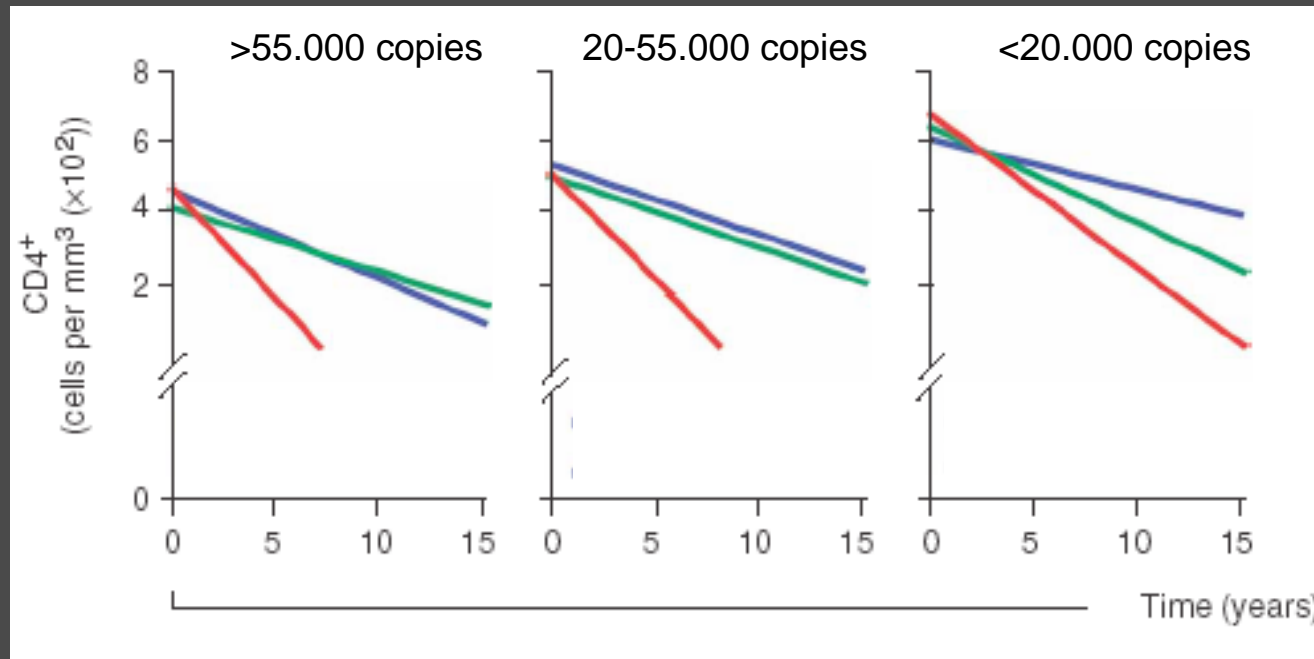
---

- étant donné le rôle majeur de l'activation et de l'apoptose des cellules T dans la disparition des T4 au cours de l'infection par VIH

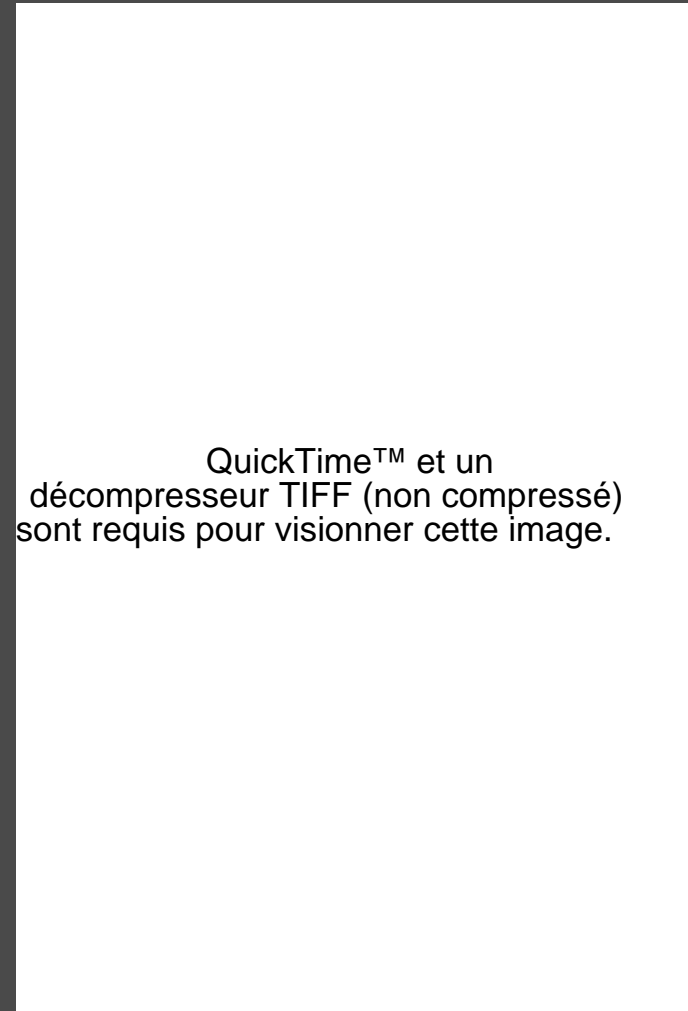
- étant donné le rôle de CCR5 dans cette activation et cette apoptose

CCR5 joue-t-il un rôle direct dans la disparition des T4, en plus de son effet anti-réplicatif et anti-cytopathogène ?

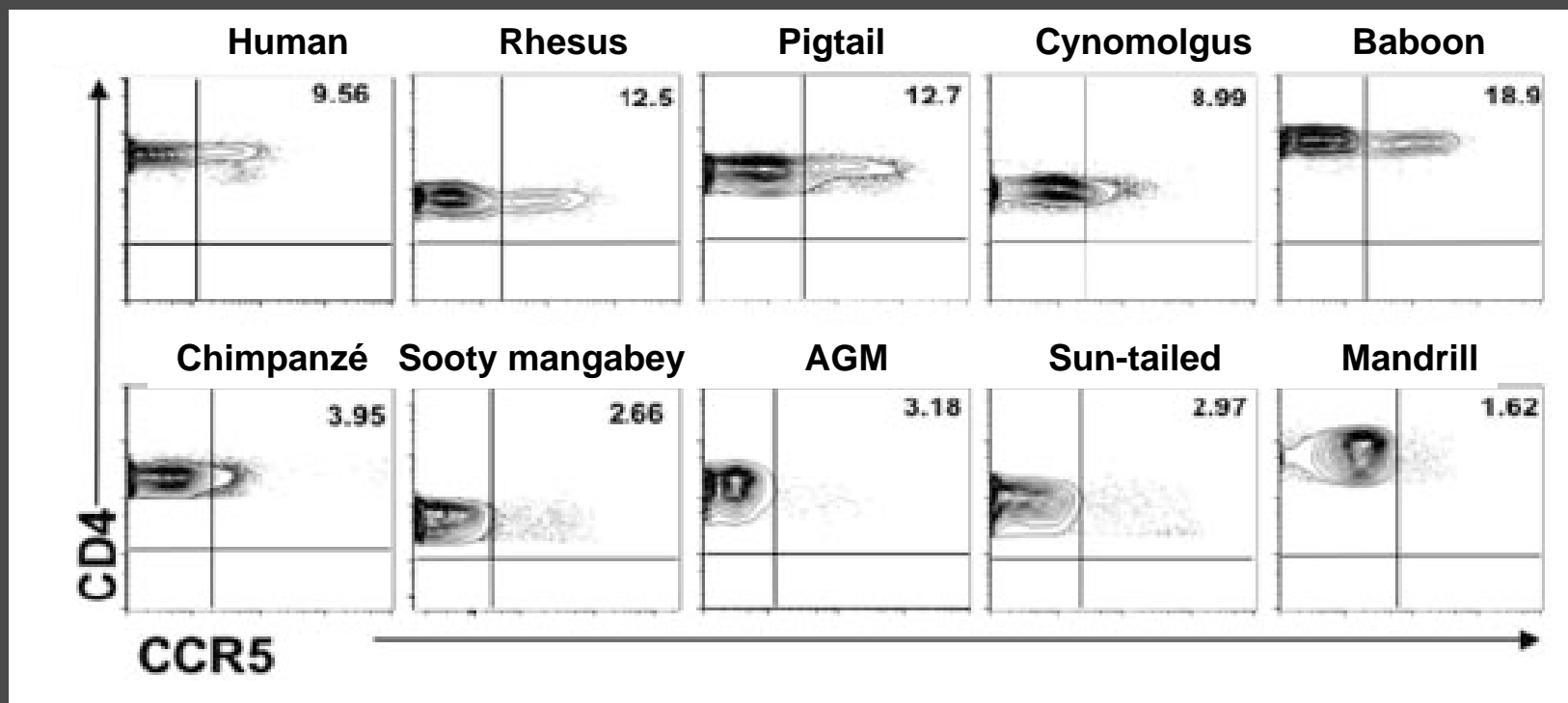
# CCR5 et ses ligands influencent l'évolution de l'infection Indépendamment de leur effet virologique



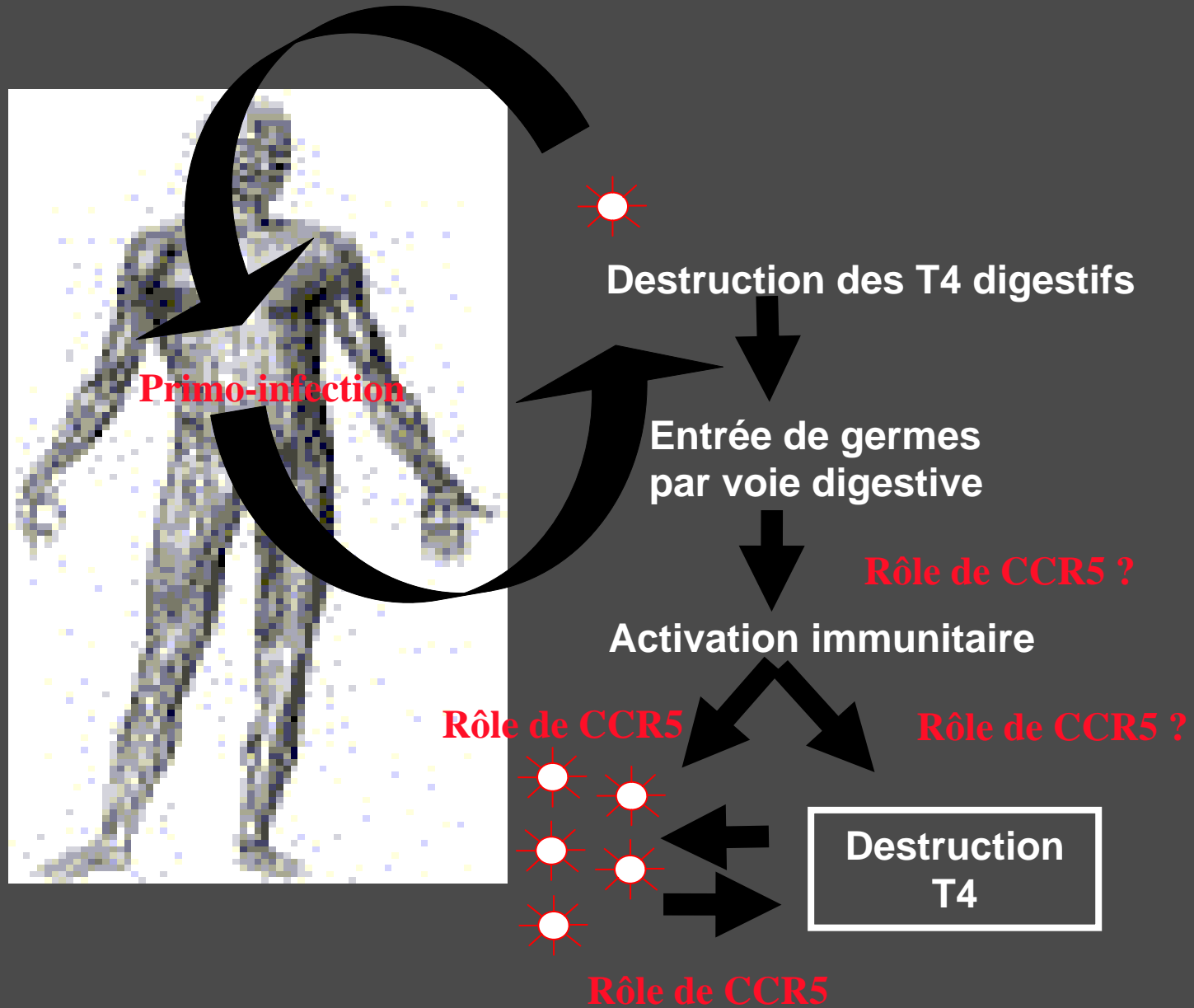
# Le génotype CCR5/CCL3L1 détermine la remontée des T4 indépendamment de la réponse virologique



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



# Modèle physiopathologique de l'infection par VIH



**Les antagonistes de CCR5 réduisent-ils l'activation  
immunitaire cellulaire polyclonale, facteur de progression ?**

---

# Antagonistes de CCR5 et Immunologie



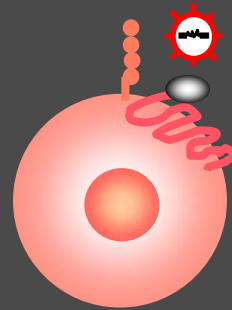
Pr Pierre CORBEAU

UF d'Immunologie, CHU de Nîmes

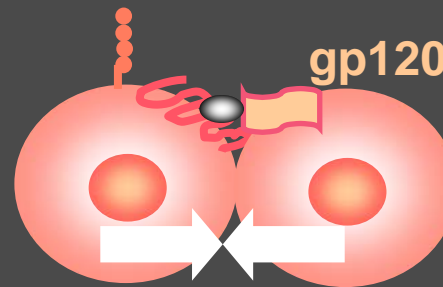
Institut de Génétique Humaine, CNRS UPR1142

# Effets antiviraux des antagonistes de CCR5

Effet anti-réplicatif

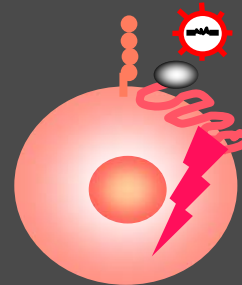


~~ENTRÉE~~



~~SYNCITIA~~

Effet anti-cytopathogène

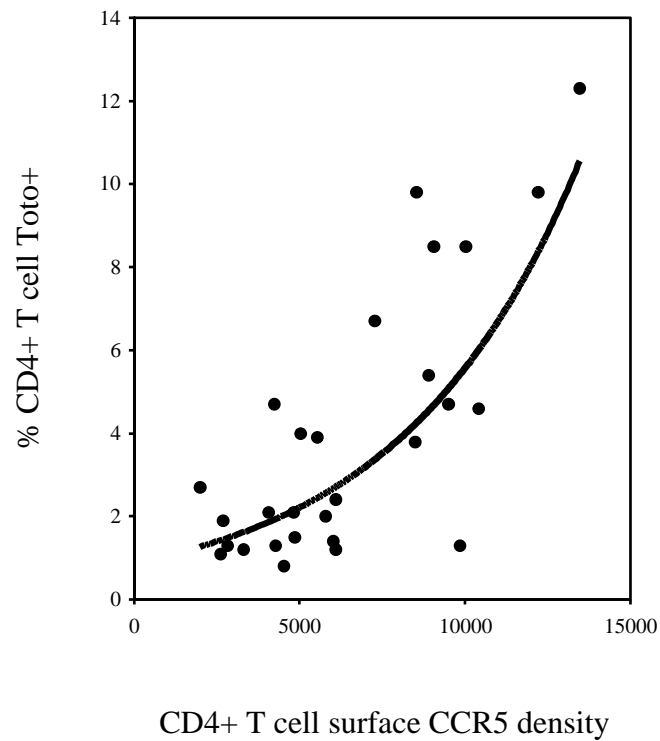


~~APOPTOSE~~



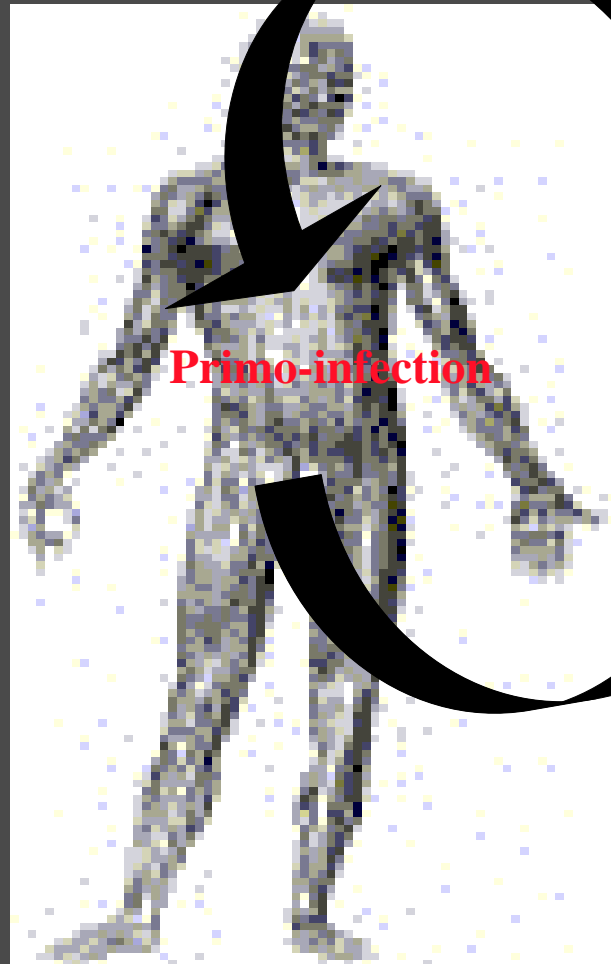
~~CYTOXICITÉ~~

# L'apoptose des T4 est corrélée au niveau d'expression de CCR5 indépendamment de la charge virale



# Le tube digestif cible préférentiel du VIH

---



**Primo-infection**

**Destruction  
des T4 digestifs**



- 70% des T sont digestifs

- SIV: à J14 ↘ 50% T4 digestifs

- ↘ MALT en primo-infection

- gp120 lie  $\alpha 4\beta 7$

## **Le tube digestif talon d'Achille du système immunitaire ?**

---

- reconstitution des T4 digestifs incomplète et prédictive
- LPS circulant d'origine digestive: corrélation à l'activation
- les singes non immunodéprimés ont peu de T4 digestifs