

L'interaction entre VIH-1 et ses co-récepteurs

Le génome du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) code pour un précurseur glycoprotéique (gp160), clivé par des enzymes cellulaires en deux sous-unités, gp120 et gp41. La protéine gp120 est localisée à la face externe de la membrane du virus, et est associée à gp41, protéine transmembranaire, par des liens non covalents. Pour pouvoir entrer dans les cellules qu'il infecte, le VIH doit tout d'abord interagir avec des protéines membranaires de l'hôte. L'une, le CD4, lie le virus par l'intermédiaire de gp120, mais ne permet pas à elle seule l'entrée du virus. Les autres, appelés co-récepteurs, sont nécessaires à la fusion des membranes virale et cellulaire. Deux co-récepteurs principaux, utilisés de manière alternative par les différentes souches virales, ont actuellement été identifiés. CCR5, un récepteur liant les chimiokines MIP-1 α , MIP-1 β et RANTES (*m/s n° 8/9, vol. 12, p. 1037*) [1], est nécessaire à l'entrée des souches de VIH-1 infectant les macrophages (M-tropiques), mais ne permet pas l'entrée des souches T-tropiques, adaptées aux lignées de lymphocytes T en culture [2-6]. A l'inverse, le récepteur CXCR4, liant la chimiokine SDF-1, permet l'entrée des souches T-tropiques, mais non M-tropiques de VIH-1 (*m/s n° 3, vol. 12, p. 423*) [7]. Dans l'histoire naturelle de l'infection par VIH-1, ce sont toujours des souches M-tropiques de virus qui sont rencontrées au cours des premières années qui suivent l'infection. Les souches T-tropiques apparaissent plus tardivement, en même temps que déclinent progressivement les populations de lymphocytes T CD4 positifs. Pour des raisons qui ne sont pas encore complètement élucidées, il semble donc que seuls les virus M-tropiques utilisant CCR5 sont aptes à transmettre la maladie,

et à se propager dans l'organisme pendant les stades initiaux de l'infection. CCR5 apparaît donc en pratique comme le co-récepteur principal de VIH-1, et la cible privilégiée de thérapeutiques visant à prévenir l'infection ou à retarder la propagation du virus dans l'organisme. Ce rôle central de CCR5 a été confirmé par la détection dans les populations européennes d'une délétion affectant le gène codant pour CCR5, et aboutissant à la production d'une protéine tronquée non fonctionnelle, incapable d'être transportée normalement à la membrane plasmique (*m/s n° 8/9, vol. 12, p. 1037*) [8-10]. Les individus homozygotes pour cette mutation sont en effet fortement, sinon totalement, protégés contre l'infection par VIH-1, alors que les individus hétérozygotes semblent présenter une résistance relative à l'infection [8], et une progression en moyenne plus lente vers les stades cliniques de la maladie [10]. D'autres récepteurs des chimiokines, tels CCR2b et CCR3, peuvent jouer le rôle de co-récepteurs pour certaines souches de VIH-1 [2]. L'importance pratique de ces autres co-récepteurs dans l'histoire naturelle de la maladie n'est cependant pas clairement démontrée, et la majorité des données de tropisme cellulaire des souches de VIH peut actuellement être expliquée par l'utilisation de CCR5 et/ou de CXCR4 (*m/s n° 1, vol. 13, p. 72*). Des données récentes permettent maintenant de mieux préciser les interactions existant entre la protéine d'enveloppe, CD4 et les co-récepteurs CCR5 et CXCR4. Il était déjà connu qu'une liaison de forte affinité est établie entre gp120 et CD4, et que cette interaction modifie la conformation de gp120, dont des sites antigéniques normalement inaccessibles sont ainsi exposés. Il est

maintenant démontré que ce changement de conformation aboutit à l'interaction du complexe gp120/CD4 avec l'un des co-récepteurs, CCR5 ou CXCR4. C'est ainsi que le groupe de Golding (Bethesda, MD, USA) a montré que la gp120 soluble de souches T-tropiques induit la formation d'un complexe trimoléculaire avec CD4 et CXCR4, les trois protéines étant co-précipitées par des anticorps reconnaissant CD4 ou gp120 [11]. La boucle V3 de gp120 est importante pour la formation du complexe et, en l'absence de gp120, la co-précipitation de CD4 et CXCR4 est très peu efficace. Deux autres groupes [12, 13] ont par ailleurs démontré que le complexe formé par CD4 et les gp120 de souches M-tropiques sont capables de se lier à CCR5 avec une forte affinité (IC₅₀: 1-10 nM) (*figure 1*), comme le démontre l'inhibition de la liaison de la chimiokine MIP-1 β radiomarquée. Ici encore, la boucle V3 de gp120 est essentielle. Des interactions bimoléculaires existent en outre entre gp120 et CCR5, d'une part, et entre un fragment de CD4 et CCR5, d'autre part, mais les affinités en sont beaucoup plus faibles. Les anticorps dirigés contre gp120 et qui sont capables d'inhiber l'infection, empêchent également la formation du complexe trimoléculaire. Dans leur ensemble, ces études montrent que la modification de conformation de gp120 et de CD4 démasque sur les deux protéines des sites de liaison pour CCR5, et permet la formation d'un complexe trimérique (*figure 1*). Cette interaction fait intervenir un site complexe et non linéaire de gp120, qui comprend notamment la boucle V3. Un nouveau changement conformationnel de gp120 expose alors la protéine gp41 qui entame la fusion proprement dite entre les membranes virales et cellulaires. Ce dernier mécanisme reste cependant mal

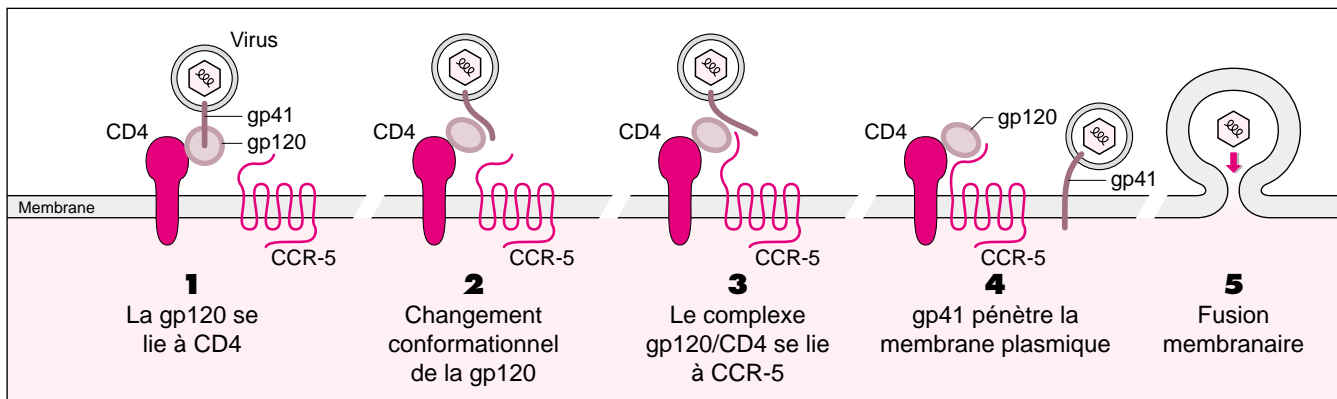


Figure 1. **Schéma des interactions moléculaires menant à la fusion de l'enveloppe virale du VIH et de la membrane plasmique cellulaire.** gp 120: glycoprotéine d'enveloppe virale p120, gp41: glycoprotéine d'enveloppe virale p41.

compris à l'heure actuelle. La formation d'un complexe trimérique n'est pas nécessaire pour certaines souches de VIH-2 qui sont capables d'infecter des cellules dépourvues de CD4, en interagissant uniquement avec CXCR4 [14].

Dans le but de déterminer quels sont le ou les domaines de CCR5 nécessaires à la fonction de co-récepteur, nous avons engendré des chimères entre CCR5 et un autre récepteur des chimiokines, CCR2b (qui n'est pas utilisé comme co-récepteur par les souches M-tropiques de virus). On a analysé la capacité de ces récepteurs chimériques, ainsi que des mutants de CCR5, de permettre, en coopération avec CD4, la fusion avec des membranes portant des protéines d'enveloppe de différentes souches de VIH-1 [15]. Il ressort de ces expériences que le domaine extracellulaire aminoterminal de CCR5, ainsi que la première boucle extracellulaire, sont importantes pour l'activité de co-récepteur. Il existe cependant une redondance fonctionnelle entre ces domaines, puisque l'un ou l'autre peut être remplacé par le domaine équivalent de CCR2b, sans conséquence fonctionnelle sur l'activité fusiogène. Des délétions du domaine aminoterminal ont permis de montrer que c'est son extrémité N-terminale qui est la plus importante, mais aussi que différentes souches de virus n'utilisent pas CCR5 d'une façon équivalente. En effet, les mêmes mutations n'ont pas les mêmes conséquences fonctionnelles pour toutes les protéines

d'enveloppe testées. Le VIH-1 peut donc évoluer en modifiant sa spécificité vis-à-vis de différents co-récepteurs (CCR5, CXCR4 et éventuellement d'autres récepteurs des chimiokines), mais aussi en changeant la manière dont il interagit avec un co-récepteur donné [15]. Ces données ont été confirmées par un autre groupe [16], utilisant, d'une part, des chimères entre CCR5 et CCR2 et, d'autre part, des chimères entre le CCR5 humain et le CCR5 murin (qui n'est pas utilisé comme co-récepteur par VIH-1). Ces auteurs ont, en outre, montré que l'activité de corécepteur est indépendante de la capacité qu'ont les différents récepteurs chimériques de lier les chimiokines.

Étant donné la rapidité d'évolution de ce domaine, il est probable que les prochains mois verront encore s'accumuler de nombreuses données permettant de mieux comprendre les différentes étapes qui mènent à l'entrée du virus dans la cellule.

M.S.
F.L.
G.V.
M.P.

1. 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.

2. 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 β -chemokine receptor CKR-5 as entry cofactors. *Cell* 1996; 85: 1149-58.

3. Choe H, Farzan M, Sun Y, Sullivan N, Rollins B, Ponath PD, Wu L, Mackay CR, La Rosa 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.

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. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA. HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CCR5. *Nature* 1996; 381: 667-73.

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

7. 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.

8. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumèroulie 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.

9. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk 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.

10. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, Goedert JJ, Buchbinder SP, Vittinghoff E, Gomperts E, Donfield S, Vlahov D, Kaslow R, Saah A, Rinaldo C, Detels R, Hemophilia growth and development study, multicenter AIDS cohort study, multicenter hemophilia cohort study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study, O'Brien S. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. *Science* 1996; 273: 1856-62.

11. Lapham CK, Ouyang J, Chandrasekhar B, Nguyen NY, Dimitrov DS, Golding H. Evidence for cell-surface association between fusin and the CD4-gp120 complex in human cell lines. *Science* 1996; 274: 602-5.

12. Wu L, Gerard NP, Wyatt R, Choe H, Parolin C, Ruffing N, Borsetti A, Cardoso AA, Desjardin E, Newman W, Gerard C, Sodroski J. CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp120 glycoproteins with the chemokine receptor CCR-5. *Nature* 1996; 384: 179-83.

13. Trkola A, Drajić T, Arthos J, Binley JM, Olson WC, Allaway GP, Cheng-Meyer C, Robinson J, Maddon PJ, Moore JP. CD4-dependent, antibody-sensitive interactions between HIV-1 and its coreceptor CCR-5. *Nature* 1996; 384: 184-7.

14. Endres MJ, Clapham PR, Marsh M, Ahuja M, Turner JD, McKnight A, Thomas JF, Stoeckenau-Haggarty B, Choe S, Vance PJ, Wells TNC, Power CA, Sutterwala SS, Doms RW, Landau NR, Hoxie JA. CD4-independent infection by HIV-2 is mediated by fusin/CXCR4. *Cell* 1996; 87: 745-56.

15. Rucker J, Samson M, Doranz BJ, Libert F, Berenson JF, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Broder CC, Vassart G, Doms RW, Parmentier M. Regions in β -chemokine receptors CCR5 and CCR2b that determine HIV-1 cofactor specificity. *Cell* 1996; 87: 437-46.

16. Atchison RE, Gosling J, Monteclaro FS, Francis C, Digilio L, Charo IF, Goldsmith MA. Multiple extracellular elements of CCR5 and HIV-1 entry: dissociation from response to chemokines. *Science* 1996; 274: 1924-6.



7^e appel d'offres Sidaction destiné aux chercheurs cliniciens et fundamentalistes

Fondation pour la Recherche Médicale

Le Comité Scientifique SIDA a lancé 6 appels d'offres en Juin 94, octobre 94, janvier 95, juillet 95, janvier 96, avril 96, qui ont permis de financer plus de 320 projets de recherche et près de 300 bourses

Le Comité Scientifique SIDA propose un nouvel appel d'offres non thématé

Subventions

Les projets peuvent concerner tous les domaines de la recherche fondamentale, y compris les sciences sociales, mais également les domaines de la recherche clinique et thérapeutique.

L'aide à la recherche clinique, pour les services ou unités cliniques particulièrement impliqués dans la prise en charge des patients, sera également prise en compte.

Les projets déjà financés par l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (subventions) pourront être aidés dans un souci de complémentarité, en particulier au niveau des moyens en personnel.

Un petit nombre de projets concernant l'Afrique ou l'Asie du Sud Est pourra être retenu par le Comité Scientifique SIDA en accord avec le Comité Associatif.

Bourses

Elles sont destinées à des chercheurs français ou étrangers de niveau post-doctoral, des médecins ou pharmaciens se consacrant à la recherche clinique et thérapeutique, des statisticiens ou des informaticiens dont les projets intéressent le SIDA.

Elles pourront être également attribuées à des étudiants dans leur dernière année de thèse et nécessitant une bourse de soudure.

Ces bourses sont accordées pour un an, renouvelable un an. Elles peuvent être renouvelées, exceptionnellement, pour une 3^e année.

Des stages de durée limitée (1 à 3 mois) de chercheurs français à l'étranger pourront également être financés.

Un rapport scientifique sera demandé au terme de la bourse.

Les dossiers peuvent être obtenus exclusivement sur demande écrite (courrier ou fax) à l'adresse suivante :



Fondation pour la Recherche Médicale
Appel d'offres SIDACTION
54, rue de Varenne – 75335 PARIS – Cedex 07
Fax : 01 44 39 75 99