




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



INFECTIONS VIRALES – ANTIVIRAUX

Antagonistes du récepteur CCR5 et infection par le VIH-1 : bases et conséquences de cette approche thérapeutique

CCR5 antagonists and HIV-1 infection: Bases and consequences of this therapeutic approach

K.C. Psomas^{a,*,d}, P. Corbeau^{a,b,c}, J. Reynes^{c,d,e}

^a Institut de génétique humaine, CNRS, 142, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier cedex 5, France

^b Fonctionnelle d'immunologie, hôpital Carêmeau, place du Pr-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex, France

^c Faculté de médecine, université Montpellier 1, 2, rue École-de-Médecine, 34060 Montpellier cedex 2, France

^d Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU Gui-de-Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^e UMR 145, 911, avenue Agropolis, 34394 Montpellier cedex 5, France

MOTS CLÉS

Récepteur
de chimiokines ;
CXCR4 ;
Corécepteur ;
VIH-1 ;
Coactivation ;
Traitement
antirétroviral ;
Antagoniste CCR5

Résumé La molécule CCR5 est un récepteur de chimiokines qui joue un rôle important en pathologie infectieuse : corécepteur des souches du VIH-1 à tropisme R5, il est également impliqué dans la défense immunitaire contre certains agents transmissibles. Les antagonistes de CCR5 constituent une nouvelle approche thérapeutique antirétrovirale. Trois inhibiteurs de CCR5 ont atteint les phases IIb et III de développement clinique : aplaviroc (GlaxoSmithKline), vicriviroc (Schering-Plough) et maraviroc (Pfizer). Le développement de l'aplaviroc a été interrompu pour toxicité hépatique. Les essais ACTG 5211 et Motivate ont démontré une amélioration de la réponse antirétrovirale par l'addition respectivement de vicriviroc (actuellement en phase III) et de maraviroc (ayant déjà obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché) à un traitement optimisé chez des patients en échec thérapeutique. Le rôle de cette nouvelle cible thérapeutique dans les stratégies de traitement initial, de substitution ou de sauvetage reste à préciser, de même que leur intérêt chez des patients ayant une réponse immunovirologique dissociée, en immunodépression sévère ou infectés par des souches à tropisme non-R5. Plusieurs points sont également à éclaircir comme la tolérance à long terme, le risque d'induire une commutation R5-X4, en particulier dans les tissus, le risque d'interférer avec les réponses immunitaires, ainsi que l'impact d'une discordance de tropisme entre le plasma et les autres compartiments de l'organisme.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : kcpsomas@igh.cnrs.fr (K.C. Psomas).

KEYWORDS

Chemokine receptor;
CXCR4;
Coreceptor;
HIV-1;
Coactivation;
Antiretroviral therapy;
CCR5 antagonist

Summary CCR5 molecule is a chemokine receptor with an important role in infectious diseases; not only is it the main coreceptor for HIV-1, but it has also been involved in the immune defense against various transmissible agents. CCR5 antagonists constitute a new class of antiretrovirals. Three molecules of this class have reached phases 2B and 3 of clinical development: aplaviroc (GlaxoSmithKline), vicriviroc (Schering-Plough) and maraviroc (Pfizer). The development of aplaviroc was stopped because of some cases of drug-induced hepatitis. In ACTG 5211 and Motivate trials, adding vicriviroc (in phase 3 trials) or maraviroc (now approved for clinical use) respectively to an optimized background regimen in treatment-experienced patients has resulted in a significant virologic benefit. The place of this new therapeutic class in strategies of initial, switch or rescue treatment needs further investigation, and its interest in immunological non-responders, in severe immunosuppressed patients or in subjects harbouring non-R5 HIV-1 strains, remains to be addressed. Major concerns about their use still remain, including long-term tolerability, the risk of inducing an R5 to X4 switch, particularly in compartments other than blood, and the risk of interfering with some immune responses.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Bien que la thérapeutique anti-VIH-1 comporte actuellement cinq classes antirétrovirales comprenant plus de 25 molécules, la recherche de nouveaux agents reste primordiale afin d'améliorer l'observance médicamenteuse, de limiter la toxicité et de garantir une activité efficace prolongée. Un certain nombre de molécules prometteuses sont en cours de développement, dans les classes déjà existantes (inhibiteurs de la transcriptase inverse, de la protéase virale et inhibiteurs de fusion) mais également dans de nouvelles classes (inhibiteurs de l'intégrase). Cependant, l'identification de traitements exploitant de nouvelles cibles du cycle antirétroviral demeure essentielle. En effet, la découverte du principal corécepteur du VIH-1, le récepteur de chimiokines CCR5 [1–5], a ouvert de nouvelles possibilités thérapeutiques, notamment des antagonistes de ce corécepteur. Dans cette revue, nous allons décrire brièvement les caractéristiques biologiques du CCR5, les conséquences virologiques et immunologiques de son blocage, ainsi que les caractéristiques des principales molécules antirétrovirales le ciblant.

Le CCR5, récepteur de chimiokines et corécepteur du VIH-1

En 1996, a été identifiée la molécule CXCR4, récepteur de chimiokines dont le seul ligand connu est la chimiokine CXCL12 (SDF-1), en tant que corécepteur des souches du VIH-1 à « tropisme lymphocytaire T » ou « tropisme X4 » [6] utilisé en complément du récepteur CD4 (Tableau 1). Peu après, a été identifiée la molécule CCR5 en tant que corécepteur des souches du VIH-1 à « tropisme macrophagique

M » ou « tropisme R5 » [1–5]. Le CCR5 est un récepteur membranaire couplé aux protéines G (RCPG) qui lie des chimiokines de la famille C-C, essentiellement le CCL3 (MIP-1 α), le CCL4 (MIP-1 β) et le CCL5 (RANTES) [7]. D'autres RCPG, notamment CCR3, CCR8 et CXCR1, peuvent être utilisés en tant que corécepteurs du VIH-1 in vitro, mais leur rôle reste incertain in vivo.

Comme tous les RCPG, le CCR5 et le CXCR4 sont constitués d'un domaine N-terminal extracellulaire, de sept domaines transmembranaires (formant trois boucles extra- et trois boucles intracellulaires) ainsi que d'un domaine C-terminal intracytoplasmique (Fig. 1). Des études par mutagenèse, utilisation de peptides homologues, d'anticorps monoclonaux ou de molécules hybrides entre le CCR5 et d'autres récepteurs de chimiokines, ont montré que le domaine N-terminal (surtout les 20 premiers aminoacides) et les boucles extracellulaires du CCR5 (essentiellement la deuxième) participent à la liaison de la glycoprotéine rétrovirale gp120 avec le CCR5, la fusion membranaire entre la cellule et la particule virale et l'entrée du VIH-1 dans la cellule. Il est à noter qu'il existe une certaine variabilité dans la façon dont les souches virales interagissent avec la molécule de CCR5. En effet, des différences de sites de liaison ont été observées entre les souches à tropisme R5 ou dual (R5X4) [8], les souches VIH-1 des sous-types B ou non-B [9], ainsi que les souches des sous-types B entre elles. Le chevauchement du site de liaison de la gp120 avec le site de liaison des chimiokines est partiel, ce qui peut expliquer le fait que seuls certains antagonistes des CCR5 empêchent la liaison des chimiokines. D'un point de vue quantitatif, Kuhmann et al. [10] ont estimé que quatre à six molécules de CCR5 s'assemblent autour du virion afin de former un complexe permettant l'infection.

Tableau 1 Caractéristiques des souches R5 et X4.
Characteristics of R5 and X4 strains.

Souche VIH-1	Corécepteur	Principales chimiokines	Tropisme	Formation de syncytia	Cytopathogénicité	Stage/Patients
R5	CCR5	CCL3 CCL4 CCL5	Cellules T CD4+ Macrophages	+	+	Tout stage/ Tout patient
X4	CXCR4	CXCL12	Cellules T CD4+ Lignées T	++	++	Stages tardifs/ < 50 % patients

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3396005>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3396005>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)