

Les leçons de Berlin

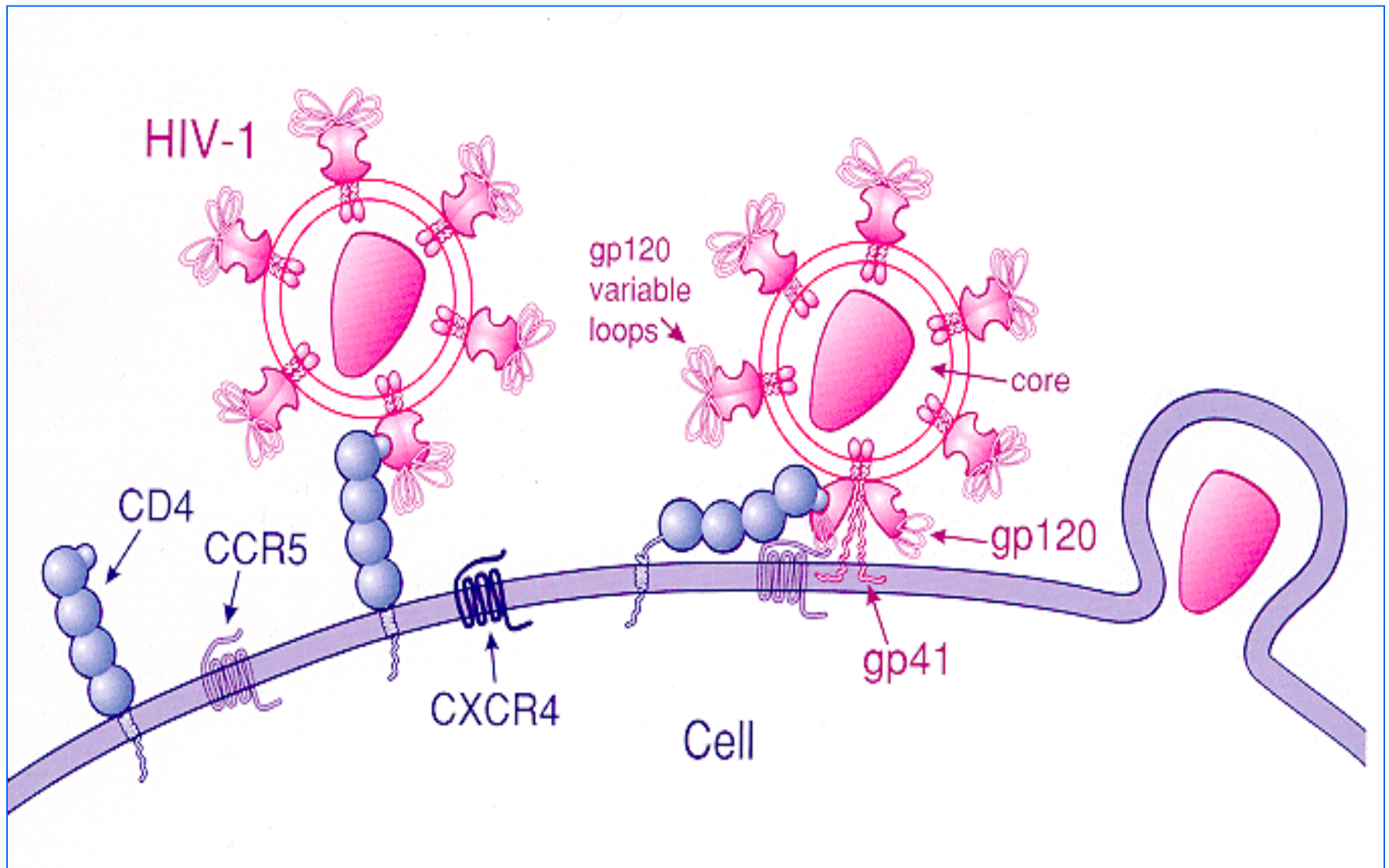


Pierre Corbeau

Laboratoire d'Immunologie, CHU de Nîmes et de Montpellier

Institut de Génétique Humaine, CNRS

CCR5 et CXCR4, corécepteurs du VIH-1

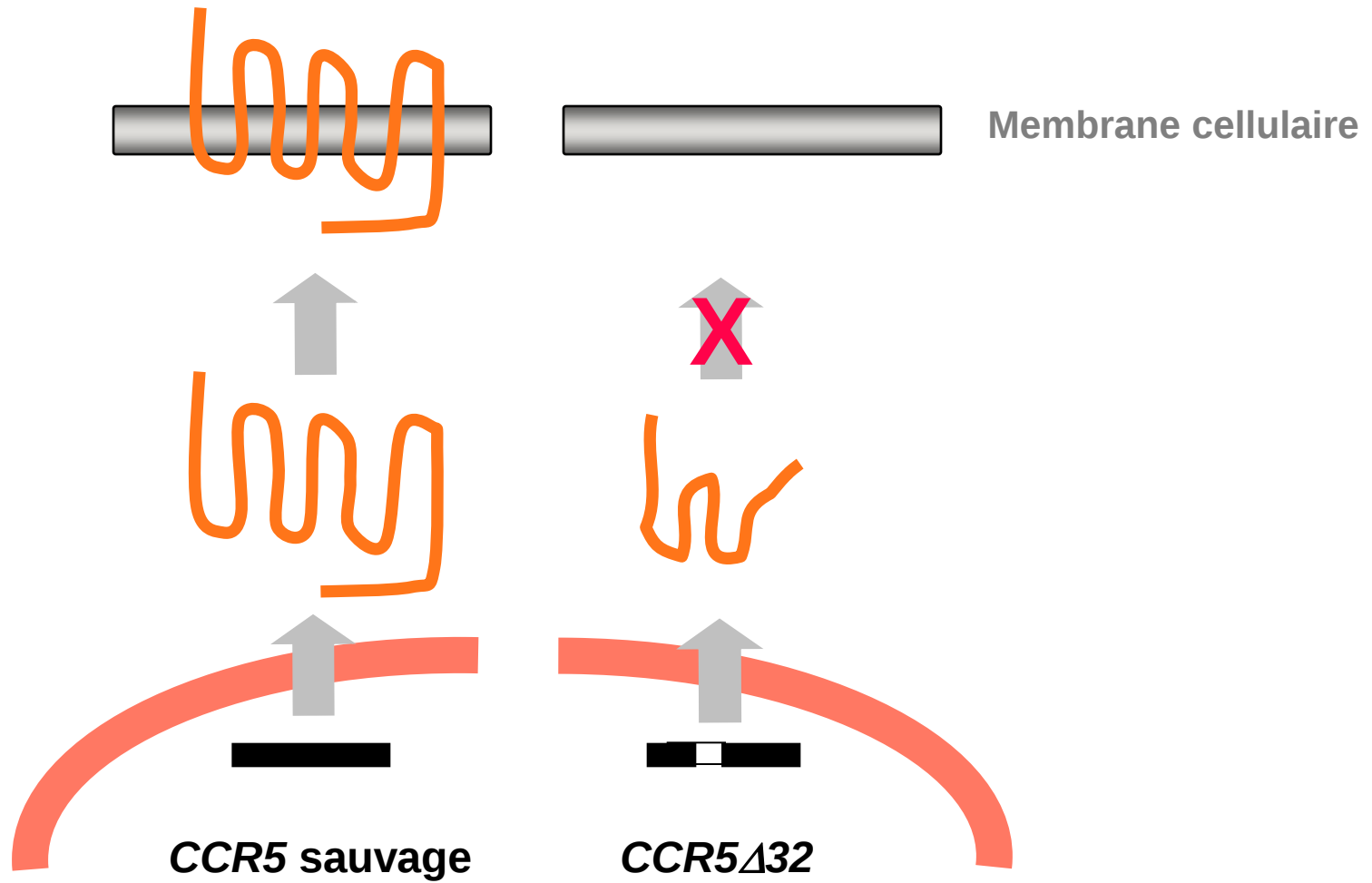


Souches R5 and X4



Phénotype	Corécepteur	Tropisme	Cytopathogénicité	Présence
R5	CCR5	T4 Macrophages	+	Toujours
X4	CXCR4	T4	++	± stade tardif

CCR5 Δ 32



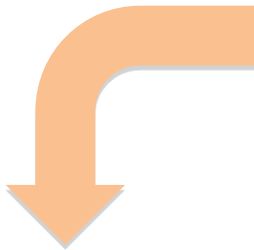
Réservoir VIH

Cellules T4

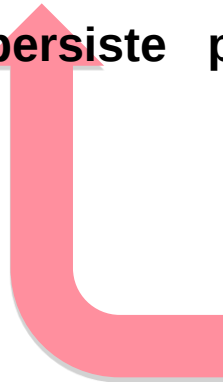
Monocytes, macrophages

Cellules dendritiques, Cellules dendritiques folliculaires

Cellules hématopoïétiques



Type cellulaire ou **site anatomique** dans lesquels une forme virale capable de répliquer **persiste** pendant une période de temps prolongée



Tissu lymphoïde

Système nerveux central

Moelle osseuse

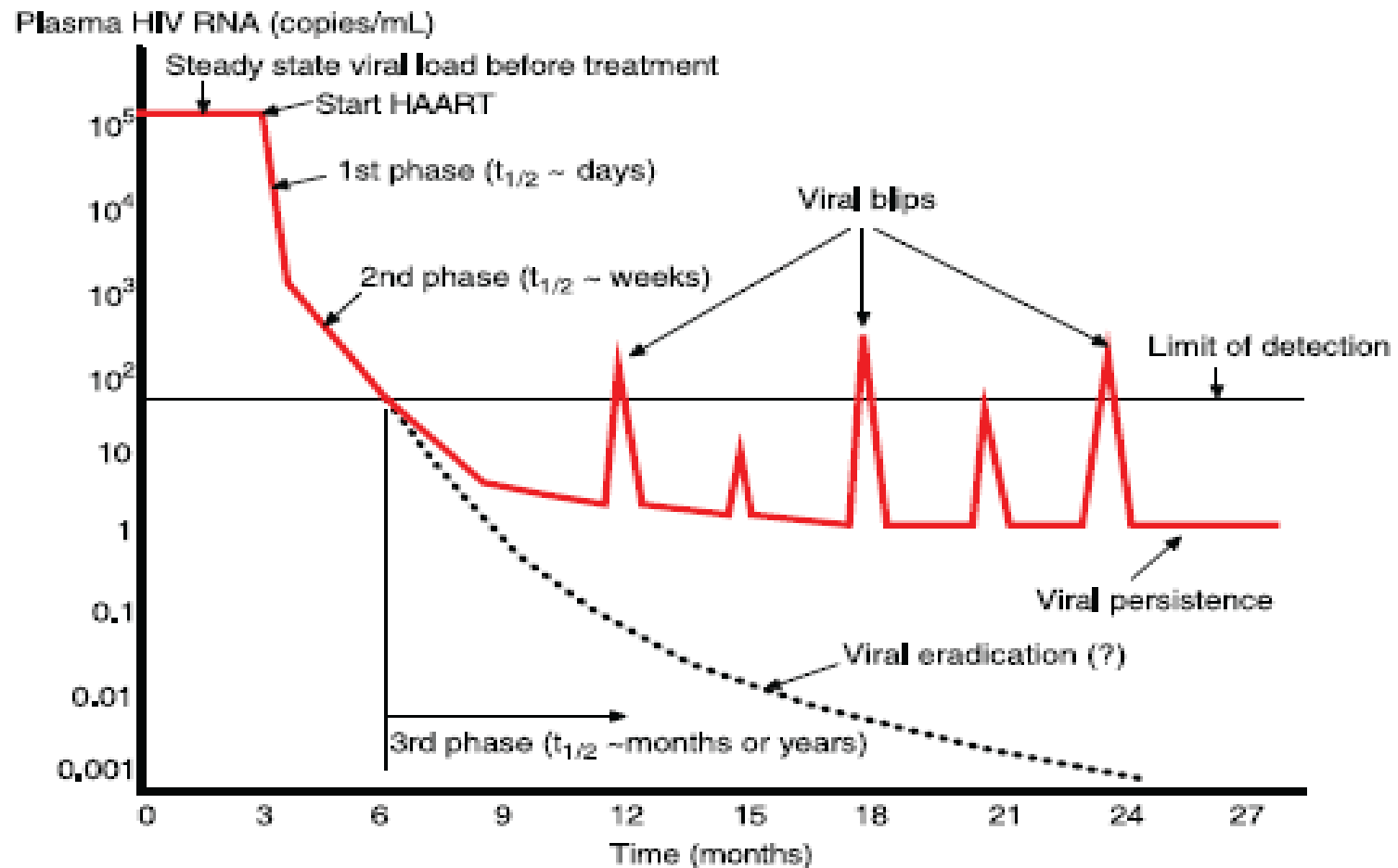
Appareil urogénital

Cellule T4 réservoir



10^6 to 10^7 cellules

Cinétique virale sous traitement antirétroviral



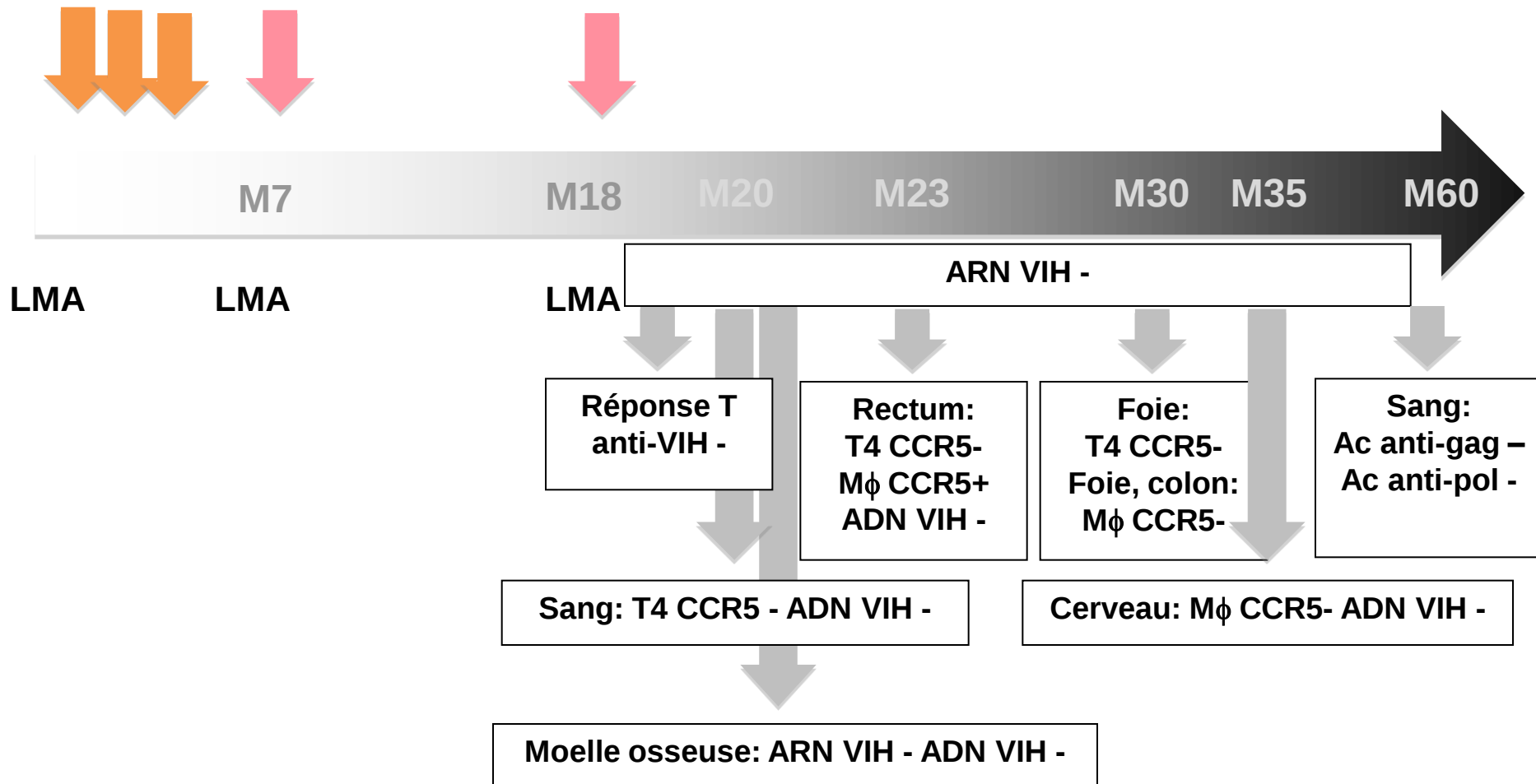
Patient de Berlin

Homme, 40 ans, CCR5 WT/ Δ 32

VIH-1+ depuis 10 ans, traité efficacement depuis 4 ans, 415 T4/ μ l, 3% (R5I)/X4

Chimiothérapie

Greffe ϕ CD34+
 Δ 32 allogéniques



Commentaires



Guérison ou rémission ?

→ **Risque de rebond R5 à partir de réservoir ?**

→ **Risque d'émergence de souches X4 à partir de réservoir ?**

- **possible sous antagoniste de CCR5 à partir de <1% (R5)X4**

Commentaires



Particularités du patient de Berlin

→ *CCR5 WT/Δ32*

- faible infectibilité et productivité
- effet de CCR5Δ32 sur l'expression de CXCR4

→ *KIR3DL1/ KIR3DL1*

- associé à faible charge virale et progression lente

→ deux greffes de moelle osseuse et GvH (greffon contre l'hôte)

Pistes stratégiques



L'allogreffe de moelle osseuse $\Delta 32/\Delta 32$ comme traitement ?

→ **Rareté des homozygotes $\Delta 32/\Delta 32$**

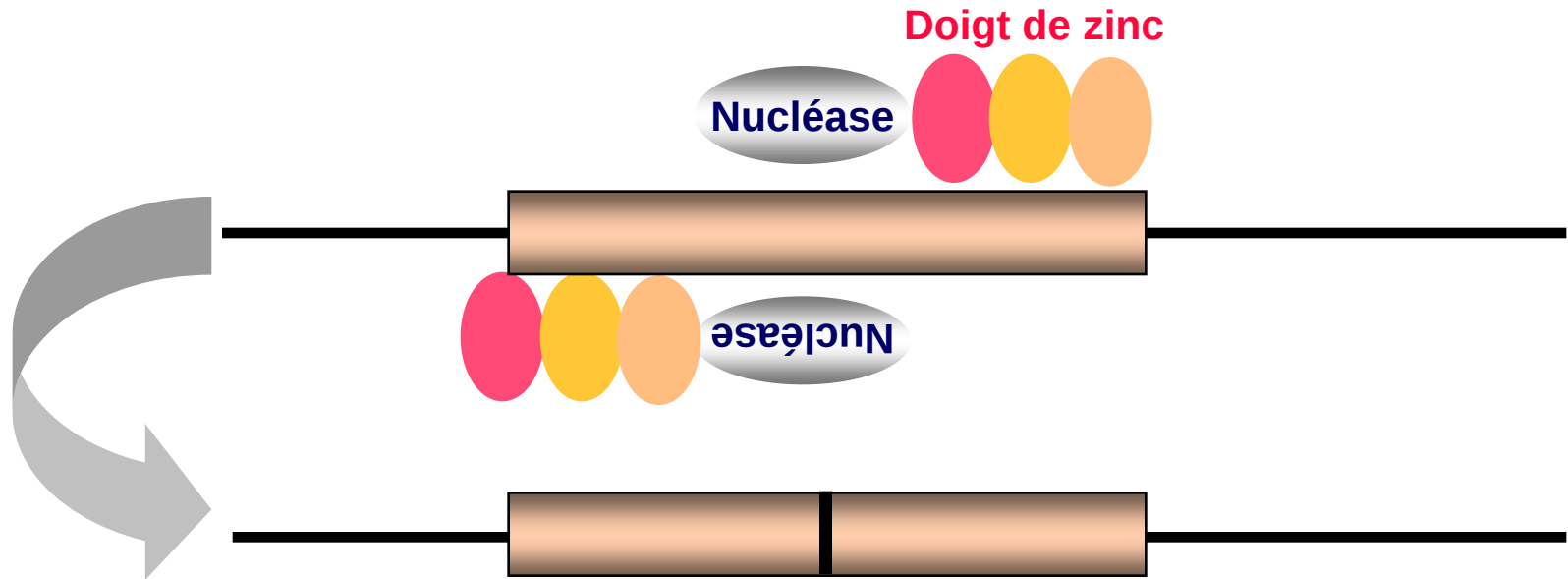
→ **Risques liés à l'allogreffe**

L'autogreffe de cellules CCR5- comme traitement ?

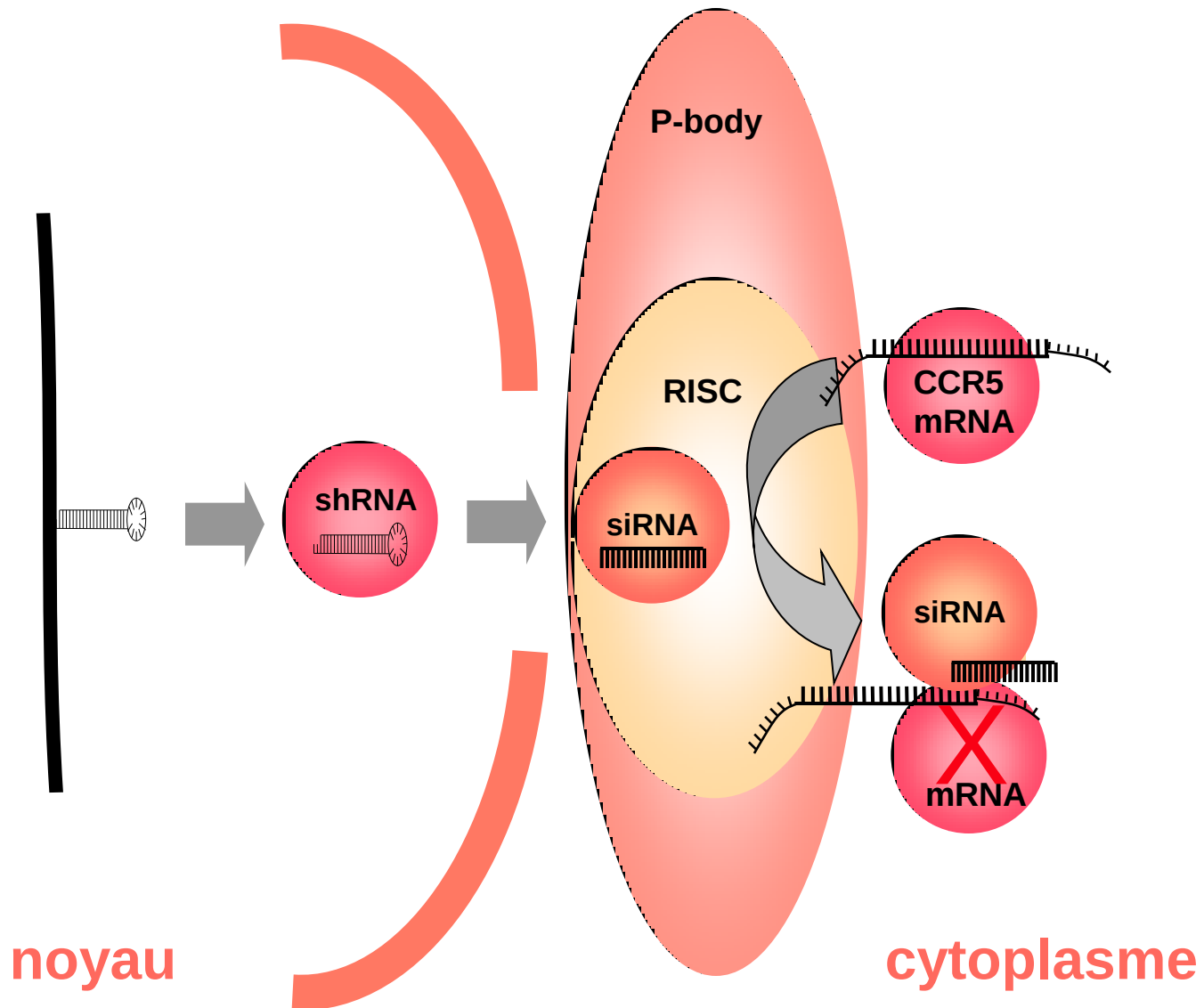
→ **thérapie génique**

NB: importance de l'effet GVH ?

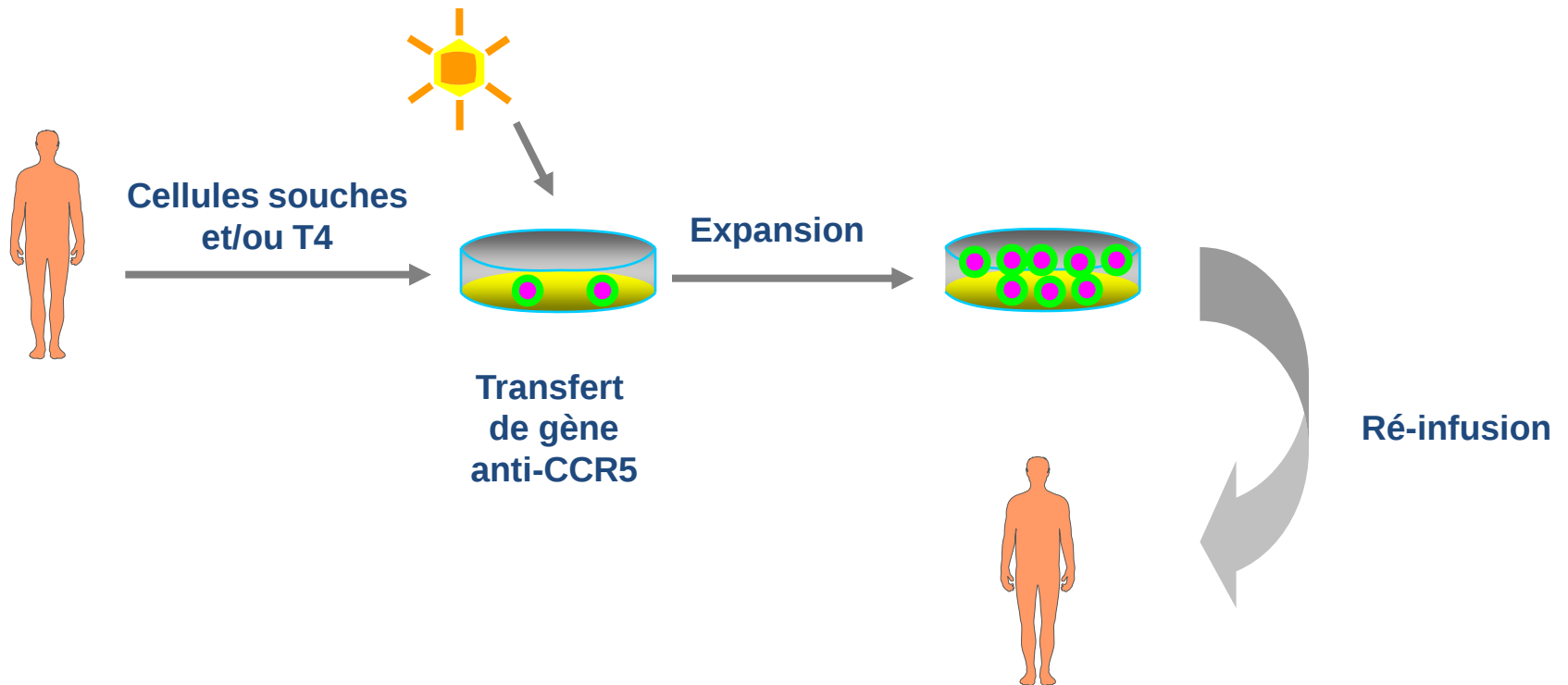
Invalidation du gène *CCR5* par nucléase à doigt de zinc



Inhibition de l'expression de CCR5 par ARN interférant



Stratégie de thérapie génique ciblant CCR5



Les leçons de Berlin



Pierre Corbeau

Laboratoire d'Immunologie, CHU de Nîmes et de Montpellier

Institut de Génétique Humaine, CNRS