

des maladies opportunistes du SIDA, nous avons trouvé que le déclenchement du SIDA est retardé de deux à trois ans chez les porteurs d'un allèle délété, aussi bien chez les homosexuels que chez les hémophiles. Ce génotype hétérozygote (que l'on trouve chez environ 20 pour cent des Caucasiens) retarde aussi le moment où le nombre de lymphocytes $T\ CD_4$ par millimètre cube de sang devient inférieur à 200.

Puisque le mutant délété protège contre le VIH, même après des expositions répétées, pourrait-on mettre au point des traitements, qui bloqueraient les interactions du VIH et de la protéine CCR_5 normale, et protégeraient les personnes saines d'une infection ou ralentiraient l'apparition du SIDA chez les personnes séropositives?

Pendant des années, les laboratoires pharmaceutiques ont centré leur recherche d'un traitement contre le VIH sur le virus lui-même, se préoccupant peu de la façon dont la machinerie cellulaire de l'organisme infecté participe à l'établissement de la maladie chronique. Ainsi, dans la trithérapie notamment, on administre des molécules qui bloquent diverses

enzymes virales, ce qui empêche le virus de se reproduire. Les résultats de la génétique montraient qu'en supprimant l'aide apportée par l'organisme infecté au virus, on pourrait maîtriser la réplication virale, voire prévenir l'infection.

Conséquences thérapeutiques

De nombreux biologistes se mirent immédiatement à chercher comment empêcher le VIH d'interagir avec CCR_5 . Pourrait-on masquer la molécule gp120? C'est une voie de recherche théoriquement envisageable, mais la plupart des chercheurs tentent surtout de bloquer le site de liaison du VIH sur le récepteur CCR_5 .

Initialement, on craignait que le blocage de la protéine CCR_5 ne soit dangereux, parce qu'il perturberait les réactions immunitaires : les macrophages, ne détectant plus RANTES ni les chimiokines apparentées, ne fonctionneraient plus. Toutefois cette crainte disparut rapidement : les personnes qui ont deux allèles mutés ont un système immunitaire qui fonctionne bien,

n'ont pas de pathologie tissulaire particulière, et sont en bonne santé. De toute évidence, d'autres récepteurs des chimiokines compensent l'absence de récepteur CCR_5 fonctionnel. Deux de ces récepteurs (CCR_{2B} et CCR_3) sont aussi des corécepteurs du VIH, mais ils sont moins efficaces que CCR_5 .

On espère ainsi protéger contre le VIH en administrant directement des molécules qui bloqueraient le récepteur CCR_5 auquel se lie le VIH. Ces molécules seraient des chimiokines ou des dérivés synthétiques modifiés de ces chimiokines. Ainsi, une équipe internationale a mis au point une molécule dérivée de RANTES dont les effets *in vitro* sont prometteurs. On pourrait aussi bloquer les récepteurs par des anticorps synthétiques, c'est-à-dire de grosses molécules qui se lieraient à CCR_5 , empêchant le VIH de s'y fixer.

En injectant des fragments de CCR_5 , on pourrait également déclencher la production d'anticorps anti- CCR_5 par le système immunitaire de la personne ainsi vaccinée. Les chercheurs pourraient modifier génétiquement des macrophages en y insérant de nouveaux gènes dont les produits préviendraient la production de la protéine CCR_5 ou éviteraient que la protéine ne serve de point d'ancrage au VIH.

Pour certains malades dont la mort est imminente, parce qu'ils sont en phase terminale de SIDA et qu'ils souffrent de lymphomes, nous pensons adapter un traitement de plus en plus utilisé dans les cas de cancers évolués du sein ou du sang. Pour lutter contre ces cancers, on administre de fortes doses de molécules cytotoxiques ou de rayonnements afin d'éliminer toutes les cellules cancéreuses. Comme ce traitement détruit les cellules productrices du sang localisées dans la moelle osseuse (notamment les cellules du système immunitaire), les médecins reconstituent ensuite le système immunitaire des malades en leur administrant de la moelle osseuse saine, histocompatible.

Dans le cas des malades du SIDA, nous pourrions détruire toutes les cellules sanguines infectées par le VIH et greffer ensuite de la moelle osseuse provenant de donneurs homozygotes pour le gène CCR_5 délété. Nous espérons que cette méthode protégerait contre de nouvelles infections par le VIH et préviendrait la dissémination du VIH d'une cellule infectée à une autre, si quelques-

D'autres facteurs de la progression du VIH

Nous l'avons montré, certains gènes protègent les personnes exposées au VIH contre l'infection et ralentissent l'évolution vers le SIDA. D'autres facteurs, par exemple diverses caractéristiques de l'hôte et du virus, joueraient également un rôle.

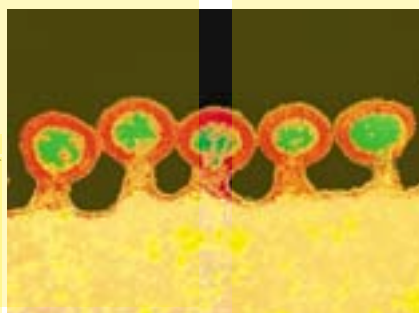
Certaines personnes réagissent vigoureusement contre le VIH dès le début de l'infection, peut-être parce qu'elles ont été exposées antérieurement à un virus dont la structure était proche de celle du VIH. Une puissante réaction précoce limite efficacement le nombre de particules virales et pourrait vraisemblablement éliminer le virus dans certains cas. La puissance des réactions immunitaires influencerait aussi sur la vitesse à laquelle les personnes infectées progressent vers le SIDA.

L'infection simultanée par d'autres virus agirait sur

la sensibilité au VIH et sur la vitesse d'apparition du SIDA. Les micro-organismes pathogènes déjà présents déclenchent la production de substances nommées cytokines, dont certaines favoriseraient la pénétration du VIH dans les cellules et sa réplication.

Enfin, selon la souche virale elle-même, la vitesse de progression de l'infection varie notablement. Les souches qui «choisissent» le type des cellules qu'elles infectent (celles qui se répliquent et mutent assez lentement et celles qui ne tuent pas les cellules hôtes) sont vraisemblablement moins dévastatrices pour le système immunitaire – du moins au début de l'infection.

Toutefois, même des souches initialement peu virulentes mutent et donnent souvent des formes très agressives.



Des particules de VIH bourgeonnent d'une cellule infectée. Certaines souches sont particulièrement agressives.

unes avaient échappé à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

L'idée de traiter les malades et de les protéger contre les VIH résiduels ou séquestrés est attrayante, mais ce traitement nécessite des précautions. D'une part, les transplantations de moelle osseuse sont risquées : les différences immunitaires entre le donneur et le receveur provoquent parfois un rejet de la greffe ou, pire, une attaque des tissus du receveur par les cellules immunitaires de la moelle du donneur, entraînant la mort du patient.

De surcroît, on a récemment identifié des personnes qui étaient homozygotes pour le mutant délété, mais qui étaient infectées par le VIH. Nous ignorons comment l'infection s'est établie, mais ces patients semblent avoir contracté une souche T-tropique extrêmement virulente, qui n'apparaît que dans les stades tardifs de l'infection. Jusqu'à présent, on pensait que les virus T-tropiques ne transmettent pas l'infection d'une personne à une autre : ils semblaient être reconnus et détruits par le système immunitaire sain des sujets exposés. Seuls des virus M-tropiques, qui se multiplient discrètement en grand nombre dans les macrophages sans les tuer, semblaient capables de provoquer l'infection. Les patients homozygotes qui ont été infectés auraient été particulièrement malchanceux : ils auraient été exposés à des souches T-tropiques inhabituelles, capables de déjouer les défenses immunitaires et d'établir une infection sans que des souches M-tropiques assurent les premières étapes de l'infection. Il est également possible que la résistance innée des patients aux souches M-tropiques ait accéléré, d'une façon ou d'une autre, la transition des souches M-tropiques vers des souches T-tropiques agressives, capables d'établir elles-mêmes l'infection.

S'il se confirme que la résistance vis-à-vis des souches M-tropiques

conférée par les allèles CCR₅ mutés a stimulé l'évolution du VIH et l'apparition d'une forme très agressive, on devra admettre que les greffes de moelle osseuse et toute action préventive ou thérapeutique destinée à bloquer la liaison du VIH sur le récepteur CCR₅ risque d'avoir des conséquences néfastes, en stimulant l'infection au lieu de la bloquer. Heureusement, la plupart des personnes qui sont homozygotes pour l'allèle délété évitent l'infection et ne succombent pas à un dangereux virus T-tropique. Toutefois, avant que les médecins ne traitent les patients par des antagonistes de CCR₅, les biologistes devront démontrer que ces drogues améliorent réellement les chances de survie.

Tout en cherchant à appliquer les résultats récents, les biologistes continuent de chercher d'autres facteurs génétiques de protection contre le SIDA. Nous avons récemment identifié un variant du gène CCR_{2B}, dont un seul allèle suffit pour retarder la phase SIDA de deux à trois ans (comme c'est le cas pour les porteurs d'un allèle CCR₅ délété). Au début de 1997, Jianglin He et ses collègues de l'Institut de cancérologie Dana Farber ont trouvé que la protéine CCR₃ facilite la pénétration du VIH dans les cellules microgliales (les cellules immunitaires du cerveau) et que le blocage de ce récepteur empêche l'infection de ces cellules par le VIH.

Alors que nous cherchons des gènes de protection contre le SIDA depuis plus de dix ans, nous constatons avec satisfaction que les découvertes se multiplient. En déduira-t-on des traitements préventifs contre un virus suffisamment «intelligent» pour s'attaquer aux cellules destinées à l'éliminer? Nous n'avons que des espoirs de traitement, mais nous observons que les collaborations pluridisciplinaires sont fructueuses.

Stephen O'BRIEN dirige le Laboratoire d'étude de la diversité génomique de l'Institut américain du cancer. Michael DEAN dirige le Département de génétique humaine de cet institut.

Y. FENG, C.C. BRODER, P.E. KENNEDY et E.A. BERGER, *HIV-1 Entry Cofactor: Functional cDNA Cloning of Seven-Transmembrane, G Protein-Coupled Receptor*, in *Science*, vol. 272, pp. 872-877, 10 mai 1996.

Rong LIU et al., *Homozygous Defect in HIV-1 Coreceptor Accounts for Resistance*

of Some Multiply-Exposed Individuals to HIV-1 Infection, in *Cell*, vol. 86, n° 3, pp. 367-377, 9 août 1996.

Michael DEAN et al., *Genetic Restriction of HIV-1 Infection and Progression to AIDS by a Deletion Allele of the CCR5 Structural Gene*, in *Science*, vol. 273, pp. 1856-1862, 27 septembre 1996.

Michael W. SMITH et al., *Contrasting Genetic Influence of CCR₂ and CCR₅ Variants on HIV-1 Infection and Disease Progression*, in *Science*, à paraître.