

Lueur d'espoir dans la lutte contre le Sida

Autor(en): **Livingston, Mark**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizons : le magazine suisse de la recherche scientifique**

Band (Jahr): - **(2000)**

Heft 46

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-971474>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Lueur d'espoir dans la

lutte contre le

Les chimiokines pourraient être à l'origine d'une nouvelle génération de médicaments contre le Sida, et même d'un vaccin. Cependant, un optimisme prudent reste de mise. Les tests cliniques n'ont pas encore été réalisés.

PAR MARK LIVINGSTON

PHOTOS KEYSTONE ET UNIVERSITÉ DE BERNE

Il existe des déficiences génétiques qui peuvent sauver la vie. Chez 1% d'Européens, le gène CCR5 ne fonctionne pas. La personne concernée par cette déficience est ainsi protégée contre une infection éventuelle par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et par là-même contre le Sida. La raison est la suivante: le VIH a besoin de points d'amarrage – ou récepteurs – sur la surface cellulaire pour pénétrer dans les cellules humaines. Le gène CCR5 conduit à l'élaboration de tels récepteurs sur les surfaces des cellules immunitaires victimes du VIH. Si ce point d'amarrage manque pour des raisons de déficience génétique, aucun VIH ne pourra pénétrer dans la cellule: il n'y aura donc pas d'infection.

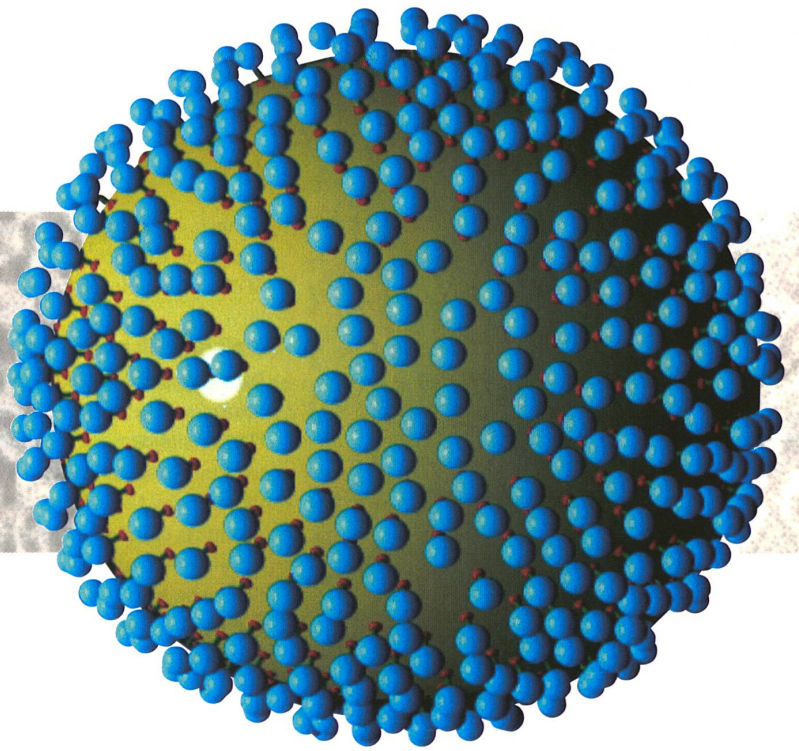
Co-récepteurs découverts

Ce principe intéresse différents groupes de chercheurs, qui essaient de bloquer les points d'amarrage en question sur la surface des cellules immunitaires afin que le VIH ne puisse pas s'y fixer. Le signal de départ de la quête de substances aptes à bloquer ces points

d'amarrage a été donné en décembre 1995. Le chercheur américain Robert Gallo et son équipe découvrent à cette époque que trois chimiokines, désignées RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β , pouvaient faire obstacle à l'infection de cellules par le VIH. Cette nouvelle était tout à fait inattendue, personne n'aurait supposé que les chimiokines en étaient capables: on ne leur connaissait que la fonction, importante, de régulation des processus inflammatoires. Certes, on savait depuis longtemps déjà que le récepteur CD4 sur la surface des cellules immunitaires (leucocytes) servait de point d'amarrage au VIH. Les chercheurs savaient aussi que les virus IH avaient besoin, au-delà du récepteur CD4, d'un deuxième point de fixation, dit co-récepteur, pour s'amarrer. Et pourtant personne n'aurait parié sur le fait que ce deuxième point de fixation pourrait être un récepteur chimiokine (le récepteur CCR5 mentionné au début).

Huit mois plus tard, des chercheurs de l'Institut Theodor-Kocher de l'Université de Berne annonçaient un premier succès: ils

Sida



avaient découvert la SDF-1, une autre chimiokine qui empêche l'entrée du virus dans la cellule. Ainsi, il existe deux co-récepteurs VIH différents: d'une part le récepteur CCR5 auquel les chimiokines RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β se lient et d'autre part le récepteur CXCR4 auquel la chimiokine SDF-1 se fixe.

Trithérapie toujours actuelle

Malgré cela, les chimiokines ne sont pas appropriées en tant que médicaments contre le Sida. D'abord, la prise de la dose nécessaire, élevée, entraînerait d'importants effets secondaires, ensuite, «ces protéines sont trop peu stables pour une application thérapeutique», explique Bernhard Moser, de l'Institut Theodor-Kocher. De petites molécules artificielles qui ne bloquent que les récepteurs de chimiokine mais ne produisent aucun autre effet dans le corps, seraient meilleures. L'industrie pharmaceutique a déjà découvert un petit nombre de ces antagonistes co-récepteurs; leur effet doit être confirmé à présent sur des modèles animaux. «Cependant, il est évident

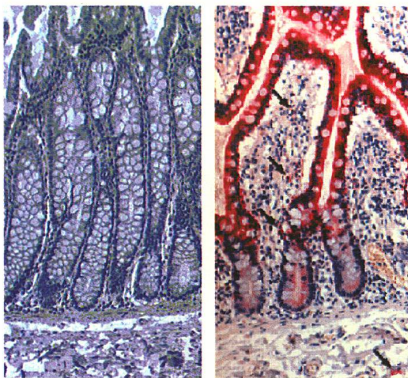
que de nouveaux médicaments dirigés contre les co-récepteurs ne peuvent pas remplacer la thérapie employée aujourd'hui pour lutter contre le VIH», avertit Bernhard Moser.

Néanmoins, ces découvertes pourraient être à l'origine d'une nouvelle génération de médicaments qui aideraient à vivre avec le virus au lieu d'en mourir. Le traitement antirétroviral hautement actif (HAART) actuel – ou trithérapie – est certes en mesure de diminuer la quantité de virus avec un tel impact que les virus ne sont plus décelables dans le plasma sanguin et que le système immunitaire en est même amélioré. Grâce à ce traitement, le nombre de décès a reculé d'au moins 70% parmi les patients souffrant du Sida. Pourtant la trithérapie est en partie à l'origine d'effets secondaires puissants et n'est pas en mesure d'offrir une guérison définitive. Si l'on interrompt la thérapie, les virus reprennent leur propagation. C'est la raison pour laquelle de meilleurs traitements sont une nécessité urgente.

Il serait bien sûr nécessaire de prendre des mesures qui aideraient à prévenir la transmission des virus IH. Les découvertes réalisées autour de la chimiokine et du VIH ont permis de classer les VIH très hétérogènes en deux nouvelles catégories: les virus qui utilisent le CCR5 en tant que co-récepteur s'appellent R5-HIV; les virus qui ont besoin du CXCR4 en tant que co-récepteur s'appellent X4-HIV. Cette classification est très utile, car elle permet d'intervenir de manière ciblée au cours de l'infection. C'est ainsi que l'on a constaté que les virus R5 sont les vrais adversaires des chercheurs, en ce qui concerne la transmission.

Virus X4 bloqué

Les scientifiques réunis autour de Bernhard Moser ont pu montrer récemment que la chimiokine SDF-1 est produite en grande quantité dans les muqueuses vaginales et rectales et ainsi cause un blocage permanent du récepteur CXCR4. Cette constatation explique ce que l'on a déjà observé: les virus X4 ne sont transmis par la voie sexuelle que



Colorée en rouge (à droite), la présence de la chimiokine SDF-1 est démontrée dans les muqueuses.

très difficilement, contrairement aux virus R5. Certes, les deux types de VIH se trouvent dans le liquide séminal et dans les sécrétions vaginales de personnes contaminées. Mais seuls les virus R5 peuvent contaminer sans

obstacle les cellules de la muqueuse, car le récepteur CCR5 n'est pas influencé par le SDF-1 produit localement.

Liaisons ultra-solides

Pour engager la prévention et combattre la transmission du VIH R5, Robin Offord, de l'Université de Genève, a fabriqué une chimiokine RANTES artificielle qui s'est avérée très efficace. Le principe est le suivant: tout comme la chimiokine RANTES naturelle, la chimiokine artificielle, légèrement modifiée, se lie à un endroit spécifique au récepteur CCR5. Tout comme pour la RANTES naturelle, le récepteur déclenche une réponse à l'intérieur de la cellule immunitaire et migre avec la RANTES ainsi liée, au cœur de la cellule.

Le récepteur y lâche peu de temps après la molécule RANTES naturelles, et retourne à la surface de la cellule, prêt à accueillir une chimiokine à nouveau. C'est

là que la chimiokine RANTES modifiée de Robin Offord se différencie de l'originale. La molécule RANTES artificielle établit une liaison si forte avec le récepteur que celui-ci ne peut plus s'en débarrasser au cœur de la cellule. Il ne peut ainsi plus retourner à la surface de la cellule. Or, si ces récepteurs CCR5 manquent à la surface de la cellule, les virus VIH R5 ne peuvent plus amarrer: l'infection n'a pas lieu.

Les expériences réalisées sur les animaux permettent d'être optimiste, à en croire Robin Offord: «Si les tests ultérieurs ne montrent pas d'effets secondaires nocifs, nous croyons que cette molécule est en mesure d'empêcher une infection au VIH.» Le chercheur genevois pense que l'Afrique, où vit la plupart des 34,4 millions de porteurs dans le monde, pourra en profiter pleinement. On y rencontre de gros problèmes, si l'on veut amener les hommes à utiliser des préservatifs. «Les femmes qui souhaitent se protéger du VIH, pourraient alors traiter leur vagin avec une mousse ou une crème qui contiendrait la chimiokine artificielle RANTES», ajoute-t-il. Ainsi, l'attaque des VIH resterait en tout cas à ce niveau sans effet.

Autre importance: les coûts d'un tel médicament seraient limités, car on n'a besoin de cette molécule qu'en faible quantité. L'agent actif coûterait 0,0015 dollar par application, sans compter la substance porteuse et l'emballage. Comparé avec les traitements contre le Sida d'aujourd'hui, ce serait ainsi une variante très avantageuse. Néanmoins, les premiers tests cliniques sur des hommes ne seront possibles qu'au deuxième semestre de l'année prochaine lorsque les tests précliniques auront conclu à l'innocuité au niveau de la santé.

Bernhard Moser aussi poursuit ses recherches sur le sujet. Ses connaissances des chimiokines devraient contribuer au développement d'un vaccin efficace contre le VIH au sein d'un projet de recherche européen. ■

Cet article est le dernier d'une série de deux consacrés aux chimiokines, le premier a paru dans «Horizons» de juin 2000.

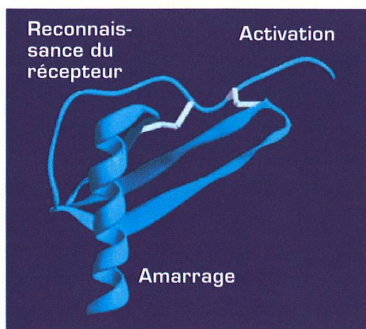
ALLIÉE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Qu'est-ce qu'une chimiokine?

Les chimiokines sont des substances médiatrices du corps qui jouent un rôle important au cours des processus inflammatoires. Elles nous protègent contre les infections de tous genres. Les chimiokines interviennent lors de nombreuses maladies inflammatoires, dans les articulations rhumatismales, en cas

d'eczémas de la peau ou d'inflammations intestinales par exemple. Pourvues de la capacité d'attirer les cellules immunitaires (leucocytes) circulant dans le sang, elles les guident au travers de la paroi des vaisseaux sanguins vers le foyer de l'inflammation. Ce n'est que lorsque ces cellules immunitaires ont pénétré dans le tissu infecté, qu'une inflammation se développe. Les processus de défense contre les bactéries ou les virus peuvent alors se mettre en marche.

Plus de 40 chimiokines différentes sont aujourd'hui connues. Cependant, elles n'appellent à l'aide que les cellules immunitaires qui sont équipées de points d'amarrage spécifiques sur la surface cellulaire, les récepteurs de chimiokine. Et chaque récepteur parmi les 17 connus à l'heure actuelle ne laisse s'amarrer que certaines chimiokines.



Structure spatiale d'une chimiokine