

There are no translations available.

Ce congrès européen, dont les participants sont essentiellement des cliniciens s'élargit au fil des ans au reste du monde et a déplacé cette année plus de 3000 participants. Beaucoup de résultats ont été présentés mais sans aucune voie ouverte tant sur le vaccin que sur l'éradication. Beaucoup d'essais cliniques comparatifs et aussi de simplification des traitements, mais sans intérêt majeur si ce n'est une compétition stérile entre les laboratoires, les différentes combinaisons d'antiviraux n'ayant pas de différence très significative quant à leur efficacité. Beaucoup de communications sur les effets indésirables des différents antiviraux avec l'apparition inquiétante des troubles neuropsychiatriques (qui n'avaient donné lieu à AIDS 2008 à Mexico qu'à une seule communication Poster). Autre fait à noter, cette conférence est de plus en plus verrouillée par les firmes pharmaceutiques qui la sponsorisent. Pas une seule communication sur les traitements alternatifs/complémentaires (y compris celle que nous avons soumise sur l'intérêt de deux plantes de la savane africaine), n'a été retenue.

Parmi les communications orales, nous retiendrons la faisabilité de monothérapies avec Darunavir/ritonavir; Lopinavir/ritonavir; . Par contre le Raltegravir conduit à un échec en monothérapie.

De nombreux travaux ont été présentés sur les troubles neuropsychiatriques (PS6/5 LGarvey, PL4Renaud du Pasquier, PE9.1/2 L. Canoves, M Tasia PS 5/1).

Deux conférences plénières, l'une présentée par M Tasia (PS 5/1), l'autre par Renaud du Pasquier (PS6/5) a établi la présence des troubles neurologiques au niveau du système nerveux central, bien avant l'apparition de troubles neuropsychiatriques. Ces troubles infra cliniques sont révélés par imagerie. Pendant l'ère des traitements HAART l'incidence de la démence liée au HIV a diminué mais l'incidence de troubles cognitifs mineurs a fortement augmenté. Ces troubles ont des similitudes avec des maladies neurodégénératives de type Alzheimer avec des phénomènes de démyélinisation. Des modèles sont proposés pour expliquer l'action du HIV sur le système nerveux central mais le débat reste ouvert sur la causalité de ces troubles: HIV seul, antiviraux seuls (Efavirenz notamment?), combinaison des deux probablement. Ainsi on a constaté que ces troubles étaient plus fréquents avec des molécules traversant mal la barrière hémato encéphalique que lorsque les antiviraux étaient à forte concentration dans le liquide céphalo-rachidien. On constate par ailleurs que si l'on change de traitement afin d'atteindre des concentrations efficaces au niveau du liquide céphalo-rachidien (charge virale indétectable), seule une partie des patients voyaient leurs troubles régresser.

Au niveau de la graisse abdominale un essai en double aveugle multicentrique d'une durée de 52 semaines avec Tesamorelin (TH9507) analogue du facteur sécrétant l'hormone de

croissance (BPD 2/1) montre une diminution significative de la graisse viscérale sans effets indésirables majeurs.

Au niveau des interruptions des traitements, une étude sur la cohorte Suisse sur une durée de plus de six mois présentée par M. Batlegay(LBPS5/7), pas très convaincante pour dissuader des interruptions et surtout des STI, montre qu'à la reprise du traitement on observe une moindre récupération des CD4 et un nombre plus important d'infections opportunistes.

Au niveau nutritionnel, il est confirmé l'intérêt d'une intervention nutritionnelle pour les patients HIV+ non traités (J. Lange, BPD2/4), ou traités (P.O Ondari PE7.5/1).

Il est également constaté une carence quasi-systématique en vitamine D3 (O. Moling PE9.7/2), qu'il serait souhaitable de doser systématiquement et de supplémer afin de prévenir l'ostéoporose.

Des résultats sur des essais cliniques avec des molécules récentes ou nouvelles ont été rapportés: beaucoup d'essais incluant le raltegravir notamment Abacavir/3TC + raltegravir, essai avec une nouvelle intégrase de GSK(S/GSK 1349572); vicriroc et autre anti CCR5(TBR652). Pour le vicriroc, pour lequel nous avons fait des mises en garde du fait de l'apparition d'un nombre élevé de pathologies tumorales, une étude sur sa sécurité à long terme (BPD1/9) ne nous convainc pas. Il y a toujours après 48 semaines de traitement 8% d'affections tumorales (lymphome, Sarcome de Kaposi,..), pourcentage supérieur à celui auquel on peut s'attendre pour un groupe comparable. On peut se réjouir que l'AZT, dinosaure le plus hématotoxique et le plus mutagène des antiviraux n'est plus présent dans les bras de référence des essais. Par contre il nous paraît inexcusable que des praticiens continuent à le prescrire seul ou associé en combivir et trizivir et même en sirop à des nouveaux nés.

Le darunavir, apparaît avoir sa place dans une thérapie de sauvetage (PE7.4/1).

Une étude sur un groupe de 57 patients HIV+ naïfs randomisés montre que sur une période de 12 semaines on peut réduire l'activation immunitaire (CD4+/CD25+) et augmenter l'activité NK par la seule supplémentation d'un mélange d'oligosaccharides spécifiques, qui agissent sur la flore intestinale (PE8.3/1 B. Van Schaek). Il est dommage que ce travail n'ait pas été retenu pour une présentation orale alors que la réduction de l'activation du système immunitaire et l'activation des NK constitue une clef du contrôle de l'infection virale.

Beaucoup de présentations sur les effets indésirables dont le spectre s'élargit à chaque conférence un peu plus : anomalies lipidiques, toxicité hépatique, cardiovasculaire, rénale, pancréatique, osseuse, mitochondriale, neurologique. On peut regretter l'absence de présentation sur les troubles de la libido et notamment de l'érection, qui concerne pourtant une très forte proportion de patients. Encore beaucoup d'études sur l'Abacavir (PE9 1/3 S. Dominguez ; PE9 5/8 A. De Luca, PE.9 5/8 M Colafigli), destinées à convaincre de l'absence de risques cardiovasculaires pour cet antiviral.

La réelle toxicité des antiviraux est sans contexte établie par les causes de décès dans l'ère HAART(P.PalaciosPE18.4/3; Y. PachecoPE18.4/6; L.Ceberio 4/7; C. Pinero 4/8). La première cause de décès est hépatique (environ 30%), puis viennent les cancers (environ 15% avec le cancer anal en progression), infection opportunistes (environ 15%), accidents cardiovasculaires, pancréatite, diabète, démence, suicide,.....

La conférence a également présenté le livret des directives européennes édité par EACS qui fournit des recommandations pour la prise en charge des patients HIV+ notamment l'initiation du traitement à 350 CD4 .Cette initiation doit en fait être décidée à l'issue d'un dialogue patient-médecin et à la lumière des effets indésirables à long terme des antiviraux.

Présentation de l'association Positifs retenue comme Poster

(Seule présentation concernant le vaccin, exception faite de la conférence plénière générale de Françoise Barré-Sinoussi)

PES.10/1

AIDS and unexpect AIDS and unexpected lower risk of breast cancer:Molecular Homology between HER-2, EpidermalGrowth Factor Receptor (EGFR) and HIV-1 envelope gp120 C-terminus of the second conserved region C2.

TRAN Guy Mong Ky^{1,4} , GERBAUD Laurent ^{1,2}, CAPRANI Adrien^{3,4}
¹ University Auvergne. Public Health (Pr Gerbaud L), Hospital Hotel-Dieu, 63 000; Clermont-Ferrand, France. mkg_tran@yahoo.fr
² University Auvergne. Public Health, Hospital Hotel-Dieu, 63 000 Clermont-Ferrand, France. lgerbaud@chu-clermontferrand.fr
³ CNRS, Jussieu Paris.
⁴ Association Positifs, Paris, France.

Background

AIDS is a risk factor for many cancers, AIDS-defining (Kaposi sarcoma, non Hodgkin lymphoma, cervical cancer, anal cancer) and non-AIDS-defining cancers, but surprisingly not for breast cancer; indeed, breast cancer frequency is decreased in AIDS, excepted in Thailand(Kiertiburanakul S, 2007). This is unexpected, because HIV-1 Nef is a viral mdm2, inhibitor of p53 (Tran MKG, 2004), and many viruses implicated in breast cancer (oncogenic human papillomavirus, Epstein-Barr virus, polyomavirus) were frequently encountered in AIDS as opportunistic infectious agents. We tried to understand this protective effect of HIV-1 against breast cancer.

Methods

1°) International literature analyse, 2°) completed by amino acid (AA) sequences comparison.

Results

There is a molecular mimicry between: 1°) cisplatin and HIV-1 VPR, a tumour suppressor (Siddiqui K, 2008), anti-melanoma (McCray AN, 2006), and between: 2°) c-ErbB2 (HER-2) extra-cellular domain [read in retro-inverso from the COOHterminus to the NH2-terminus] and HIV-1 strain IIIB LAV envelope gp120 (second conserved region C2) (Veljkovic C, 1990):

HIV-1 285-**Iso-Val-Gin-Leu-Asn-Gin**-290

HER-2 431-**Iso-Val-Gin-Leu-Asn-Gin**-426

Strain **LAV** is glycosylated (289-NQS-291 is a glycosylation NXS/T motif). We found with a New York strain **Q5PWW6** (*Edwards CT, 2004*) [GenBank: AAV74656] (Figure 1) a non-glycosylated alignment spanning 11 AAs, including

E
pidermal
G
rowth
F
actor
R

ceptor (EGFR or HER-1):

HIV-1 New York strain 285-**IVQLNEFVTI N**-295

HER-2 431-**IVQLNQFVSLDT**-420

HER-1 (EGFR) **II ELNEFAHLDT**

We prolonged downstream this 11-mer peptide to a family alignment centred on IVQLN spanning 16 consecutive AAs (statistically significant); for clarity, only one alignment is presented between HIV-1 and a HER-2 family consensus chimera:

HIV-1 Thailand 289-NKS-291

HIV-1 285-**IVQLNEFVTL-TR(H,P)**-297

HER-2 chimera 431-**IVQLNEFVSLCTR H P**-417

HIV-1 dipeptide 296-Pro-His-297 was read in retro-inverso (H, P), because Proline 296 is on the tip of a turn.

Neutralizing anti-HIV-1 antibodies (*Veljkovic V, 2001*) may cross-react with HER-2 and EGFR, and confer protection against breast cancer similarly to anti-HER-2 [trastuzumab (Herceptin®) and lapatinib (Tykerb®)] and anti-EGFR monoclonal antibodies, and may explain the decreased frequency of breast cancer in AIDS. HIV-1 Thailand strain

KH03

is glycosylated on a NXS/T motif (289-NKS-291), thus the Thailand epitope is not cross-reactive with HER-2/EGFR and not protective against breast cancer.

Discussion

The importance of HER-2 in breast cancer is corroborated by the major discovery of Cambridge University that half of all breast cancer is associated with a defect in **Neuregulin-1** (NRG-1) on chromosome 8q, both an oncogene and a tumor suppressor, the ligand of HER family: NRG-1 is decreased in 82% (16/19) of breast cancer cell lines; a negative correlation exists between NRG-1 and HER-2 expression (

Chua YL, 2009

). Thus, antibodies directed against HER-2 could play the same protective role as Neuregulin-1 in healthy persons and compensate for Neuregulin-1 deficiency in genetically predisposed breast cancer patients.

Trastuzumab (Herceptin®) and lapatinib (Tykerb®) are directed against HER-2 epitopes differing from 431-IVQLNQFVSLD-421 (figure 2), which is a new HER-2 target for designing effective monoclonal antibodies against breast cancer.

Interestingly, the high homology with EGFR (HER-1) may possibly expand the inhibition to EGFR also, providing a larger spectrum of activity against breast cancer, where both HER-2 and EGFR are overexpressed. This may confer a substantial advantage to anti-HER-2 alone specific antibodies in the fight against metastatic breast cancer.

The HIV-1 peptide **RSANFTDNAKTIIVQLNESVEIN** (called peptide NTM) encompassing residues 280–302 of gp120 is the target of neutralizing antibodies used as passive immunization in HIV-1 infected patients (

ic V, 2001)

Veljkov

. Its location in a conserved region is interesting for HIV vaccine design; in October 2009, the results of the Thailand Phase III HIV vaccine clinical trial of the “prime-boost” combination of ALVACHIV vaccine and AIDSVAC B/E (gp120) vaccine demonstrate that a safe and effective AIDS vaccine in 16,000 patients afforded for the first time a small but noticeable protection of 31,2%. The reduction in HIV infection risk was modest, but raises important implications for future research directions. Although the exact mechanism was unknown, it may probably implicate conserved regions of gp120 loops recognized by broadly neutralizing antibodies PG9 and PG16

(
Walker LM, 2009),

namely conserved C2 epitope. Interestingly, we found that the HIV-1-Lentivirus macrophage-tropic gp120 C2-V3 (

Shioda T, 1991

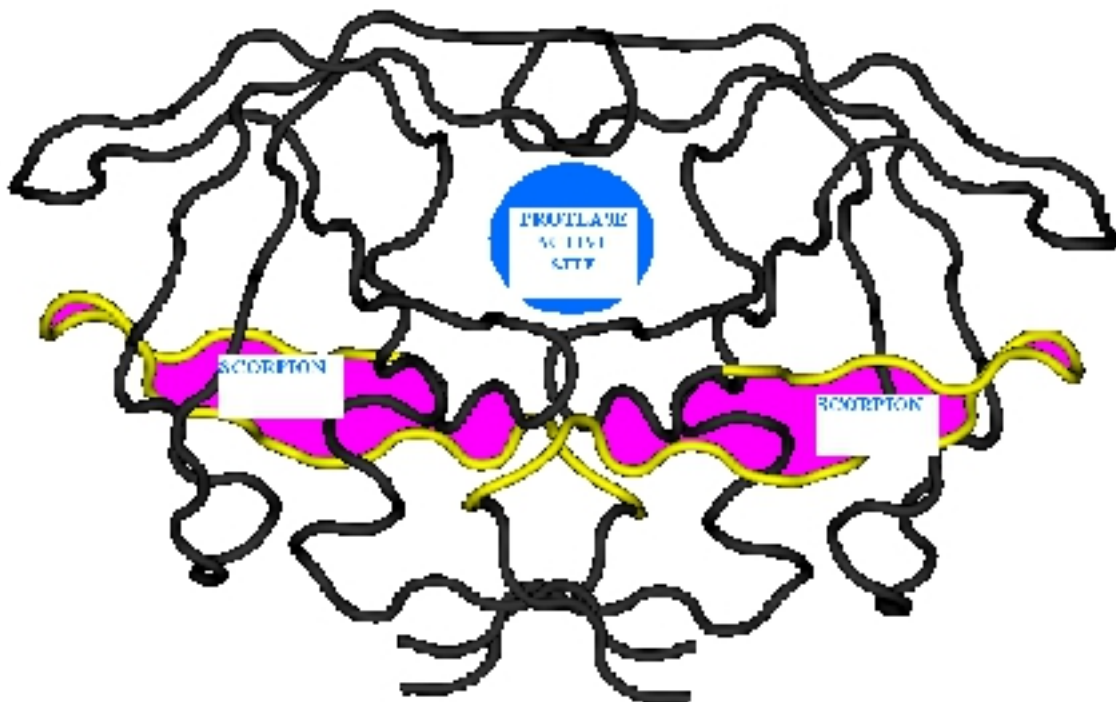
) was highly and significantly homologous/mimetic of a complete 62 residues long cysteines-rich

Written by Administrator

Wednesday, 10 March 2010 00:59 - Last Updated Sunday, 14 March 2010 04:11

scorpion venom toxin. The envelope second conserved domain C2 coincided with the scorpion structural motif (residues 8-48) C..C.....CXXXC.....C...CXC (Cis cysteine, X any residue) (*Tran MKG, 1994*

).



Conclusions

A molecular homology IVQLNQ between HER-2, EGFR and HIV-1 envelope gp120 (nonglycosylated) second conserved region C2 may explain the paradoxical decrease of breast **cancer frequency in AIDS, and leads to the discovery of a protective non-glycosylated crossreactive**

epitope against breast cancer, that must be included in AIDS vaccine and may be useful also in the fight against breast cancer as well as many other cancers (ovarian, lung, gastric and oral) where HER-2 is overexpressed and NRG-1 implicated.

References

- Cho HS et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 2003, 421: 756-60.
- Chua YL, Ito Y, Pole JC, Newman S, Chin SF, Stein RC, Ellis IO, Caldas C,
- O'Hare MJ, Murrell A, Edwards PA. The NRG1 gene is frequently silenced by methylation
- in breast cancers and is a strong candidate for the 8p tumour suppressor gene. *Oncogene* . 2009 Oct 5.
- Kiertiburanakul S, Likhitpongwit S, Ratanasiri S, Sungkanuparph S. Malignancies in HIV-infected Thai patients. *HIV Med.* 2007, 8: 322-3.
- Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature.* 1998, 393: 648-59.
- McCray AN et al. Complete regression of established subcutaneous B16 murine melanoma tumors after delivery of an HIV-1 Vpr-expressing plasmid by in vivo electroporation. *Mol Ther* . 2006, 14: 647-55.
- Shioda T, Levy JA, Cheng-Mayer C. Macrophage and T cell-line tropisms of HIV-1 are determined by specific regions of the envelope gp120 gene. *Nature* 1991, 349:167-9.
- Siddiqui K et al. Molecular mimicry in inducing DNA damage between HIV-1 Vpr and the anticancer agent, cisplatin. *Oncogene* 2008, 27: 32-43.
- Tran M K G, Kirkiacharian S, Caprani A, Maurisson G. Molecular mimicry between HIV 1 Nef and human mdm2 (mouse double minute 2), a ligand of p53, the major suppressor protein in oncology. The XV Int AIDS Conf Bangkok (Thailand), July 2004: Abstract no. WePeA5599. Poster Exhibition.(aids2008.org/Abstracts/A2174002.aspx).
- Tran MK, Nguyen DX. Tacrine: an anti-HIV acting on the macrophage Na⁺-sodium channel. Molecular mimicry between the scorpion venom and HIV envelope gp 120 second conserved domain C2 & V3 loop. *Int Conf AIDS.* 1994 Aug 7-12; 10: 96 (abstract no.PA0002). (gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102209810.html)
- Veljkovic V, Metlas R, Jevtovic D, Stringer WW. The role of passive immunization in hiv-positive patients : a case report. *Chest.* 2001, 120: 662-6.
- Veljković V, Metlas R. Sequence similarity between human immunodeficiency virus type 1 envelope protein (gp120) and human proteins: a new hypothesis on protective antibody production. *Immunol Lett.* 1990, 26: 193-5.
- Walker L M, Phogat S K, Chan-Hui P-Y et al. Broad and Potent Neutralizing Antibodies from an African Donor Reveal a New HIV-1 Vaccine Target. *Science* 2009, 326: