

Information sheet for Planas *et al.*, “HIV selectively targets gut-homing CCR6+CD4+ T-cells via mTOR-dependent mechanisms” *Journal of Clinical Investigation Insight*. 2017 Aug 3;2(15). pii: 93230. doi: 10.1172/jci.insight. 93230.

Blood and biological samples, generously provided by anonymous volunteers, allowed us to think of ways to better treat and maybe cure HIV. These study results were published in the *Journal of Clinical Investigation Insight*, in August 2017.

CD4 T-cells are the main targets for HIV-1 and are rapidly lost after HIV infection, especially in the gut. But not all types of CD4 T-cells are infected with the same efficiency. In a previous study, we showed that a type of CD4 T-cell displaying a molecule called CCR6 is the preferred target for HIV. The CCR6 molecule helps HIV-infected cells migrate from the blood into the gut, where the virus can remain (a “reservoir”) despite antiretroviral therapy (ART). ART effectively controls HIV multiplication, but it does not clear the infected cells from the body. Nor does it restore the number and the function of CD4 T-cells to levels present before infection. In addition, ART is unable to control ongoing inflammation and the damage it causes to the gut. These effects contribute to illnesses such as cancer, diabetes and other “comorbidities” affecting people with HIV. ART must be taken every day for life to maintain a robust degree of viral control. If ART use stops, the virus multiplies. These drawbacks require research to find new ways to deal with HIV, particularly HIV which remains in tissue reservoirs.

1) What was the goal of our study?

Uninfected CD4 T-cells that display CCR6 are important for gut health. Based on our previous study showing how these cells help HIV migrate from the blood to the gut, cause damage and reside in a reservoir despite ART, we wanted to see if we could now identify ways to stop these deleterious consequences from happening.

HIV makes copies of itself in a process involving several steps. Any one (or more) of those steps can be interrupted to block HIV multiplication. Currently, ART only works to stop viral multiplication at some of these steps. The goal of this study was to identify new targeted therapies which would both limit HIV multiplication (as ART currently does, but not completely) and limit the inflammation attributed to these special CD4 T-cells which migrate to the gut (which ART cannot do).

2) How is this study related to a cure for HIV? or to treatment for HIV comorbidities?

In this study, we show that CD4 T-cells that display CCR6 and home into the gut carry high levels of an enzyme called “mTOR”. By inhibiting mTOR activity, we observed a decrease in the ability of HIV to multiply in these cells. We also observed a decrease in HIV’s ability to escape from viral reservoirs in participants who took ART. Thus, drugs that block mTOR may be an important step toward reducing inflammation-related comorbidities. Our findings may also lead to a novel cure strategy for HIV by keeping the virus silent. This may be an alternative to other tested yet unsuccessful cure strategies that tried to “shock” HIV out of reservoirs and kill it. Several mTOR inhibitors are already used for the treatment of cancer and diabetes.

3) Why are participant samples important to this research?

Matched blood samples and colon biopsies from participants living with HIV were essential for us to compare colon and blood CD4 T-cells and to understand why colon T-cells that display CCR6 are easily infected by HIV. By using these samples, we confirmed the role of the enzyme mTOR, as well as other molecules, and came up with the idea to test existing mTOR inhibitor drugs used in cancer and diabetes research to see if they can help people with HIV achieve remission and/or cure.

4) What was learned? What next?

This study provides an explanation as to why HIV is able to multiply and cause damage in the gut. Further research is needed to better understand the role of mTOR in HIV’s selection of CD4 T cells displaying the CCR6 molecule. Next, clinical trials using mTOR inhibitors will determine whether this strategy can be used for to cure HIV or to prevent HIV-related comorbidities.

Feuillet d'information pour l'étude de Planas et al., "HIV selectively targets gut-homing CCR6+CD4+ T-cells via mTOR-dependent mechanisms" *Journal of Clinical Investigation Insight*. 2017 Aug 3;2(15). pii: 93230. doi: 10.1172/jci.insight.93230.

Les dons volontaires de sang et d'échantillons biologiques nous ont permis de penser à de nouvelles façons de traiter et peut-être guérir le VIH. Ces résultats ont été publiés dans *Journal of Clinical Investigation Insight*, en août 2017.

Les cellules T CD4 sont les principales cibles du VIH et sont rapidement déplétées après une infection, en particulier dans l'intestin. Les différents types de cellules T CD4 ne sont pas infectés avec la même efficacité. Dans une étude antérieure, nous avons montré qu'un type de cellule T CD4 présentant une molécule appelée CCR6 est la cible préférée du VIH. La molécule CCR6 aide les cellules infectées par le VIH à migrer du sang vers l'intestin, où le virus peut persister (un «réservoir») même sous traitement antirétroviral (ART). L'ART contrôle efficacement la multiplication du VIH, mais elle n'élimine pas les cellules infectées du corps. Il ne restaure pas non plus le nombre et l'activité des lymphocytes T CD4 aux niveaux présents avant l'infection. En outre, ART est incapable de contrôler l'inflammation en cours et les dégâts qu'elle cause à l'intestin. Ces effets contribuent au développement de maladies telles que le cancer, le diabète et d'autres «comorbidités» affectant les personnes vivant avec le VIH. L'ART doit être pris tous les jours pour maintenir un degré suffisant de contrôle viral. Si l'utilisation d'ART est interrompue, le virus se multiplie. Ces inconvénients nécessitent des recherches pour trouver de nouvelles façons de traiter le VIH, en particulier le VIH qui reste en tant que réservoirs dans les tissus.

1) Quel était l'objectif de notre étude?

Les cellules T CD4 non-infectées du sous-type CCR6 sont importantes pour la santé intestinale. Notre étude précédente montrait comment ces sous-types de cellules aident le VIH à migrer du sang vers l'intestin, causer des dégâts et résider dans un réservoir malgré l'ART. Nous voulions maintenant voir si nous pouvions identifier des moyens d'empêcher ces conséquences délétères. Le VIH fait des copies de lui-même dans un processus impliquant plusieurs étapes. Toutes (ou plusieurs) de ces étapes peuvent être interrompues pour bloquer la multiplication du VIH. Actuellement, ART ne fonctionne que pour arrêter la multiplication virale à certaines de ces étapes. L'objectif de cette étude était d'identifier de nouvelles thérapies ciblées qui limitaient à la fois la multiplication du VIH (comme le fait actuellement l'ART, mais pas complètement) et limitent l'inflammation attribuée à ces cellules T CD4 spéciales qui migrent vers l'intestin (ce que l'ART ne peut pas faire).

2) Comment cette étude est-elle reliée à une guérison du VIH? ou à la prévention du VIH?

Dans cette étude, nous montrons que les lymphocytes T CD4-CCR6 résidant dans l'intestin portent des niveaux élevés d'une enzyme appelée «mTOR». En inhibant l'activité de mTOR, nous avons observé une diminution de la capacité du VIH à se multiplier dans ces cellules. Nous avons également observé une diminution de la capacité du VIH à s'échapper des réservoirs viraux chez les participants sous ART. Ainsi, les médicaments qui bloquent mTOR pourraient constituer une étape importante vers la réduction des comorbidités liées à l'inflammation. Nos résultats pourraient également conduire à une nouvelle stratégie de guérison du VIH en gardant le virus silencieux. Ce pourrait être une alternative à d'autres stratégies de guérison testées mais infructueuses qui ont essayé de «choc» le VIH hors des réservoirs pour l'éliminer. Plusieurs inhibiteurs de mTOR sont déjà utilisés pour le traitement du cancer et du diabète.

3) Pourquoi les échantillons de patients sont-ils importants pour cette recherche?

Les échantillons de biopsie et de sang appariés des participants vivant avec le VIH étaient essentiels pour comparer les lymphocytes T CD4 du côlon et du sang et comprendre pourquoi ceux du sous-type CCR6 sont facilement infectés par le VIH. En utilisant ces échantillons, nous avons confirmé le rôle de l'enzyme mTOR, ainsi que d'autres molécules, et nous avons eu l'idée de tester les médicaments inhibiteurs mTOR existants, utilisés dans la recherche sur le cancer et le diabète, pour voir s'ils peuvent aider les personnes atteintes du VIH à obtenir une rémission et/ou une guérison.

4) Qu'est-ce qui a été appris? Quelle est la suite?

Cette étude explique comment le VIH peut se multiplier et causer des dommages dans l'intestin. D'autres recherches seront nécessaires pour mieux comprendre le rôle de mTOR dans la sélection par le VIH des cellules CD4 T du sous-type CCR6. Ensuite, les essais cliniques utilisant des inhibiteurs de mTOR détermineront si cette stratégie peut être utilisée pour guérir le VIH ou pour prévenir les comorbidités liées au VIH.