

## Lettre bimensuelle n°5 (1-15 novembre 2008)

photo de C. Dauguet, Institut Pasteur, grossissement X 190000

*Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les revues internationales les plus importantes*

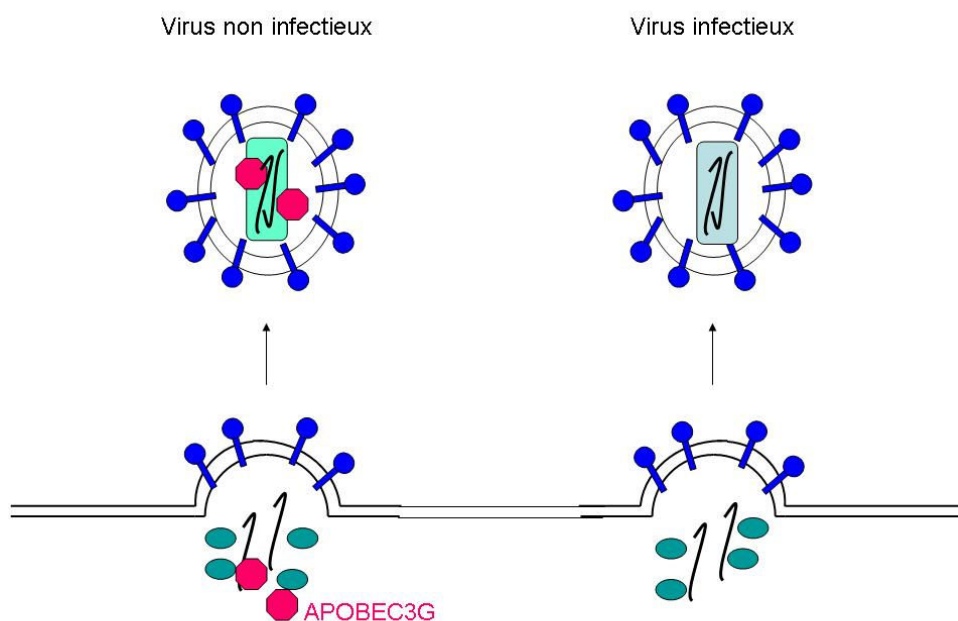
### L'arme contre le SIDA n'est-elle pas naturellement en nous depuis toujours ?

Paradoxalement nous recherchons dans notre environnement des composés susceptibles de nous soigner alors que notre organisme a su développer au cours du temps des stratégies pour combattre les agents pathogènes. Ainsi, au lieu chercher à parfaire la nature n'est-il pas mieux de rechercher ce que nous avons naturellement développé pour résister aux maladies ? Des approches thérapeutiques visant à développer le potentiel de nos propres défenses ne seraient-elles pas mieux tolérées par notre organisme ?

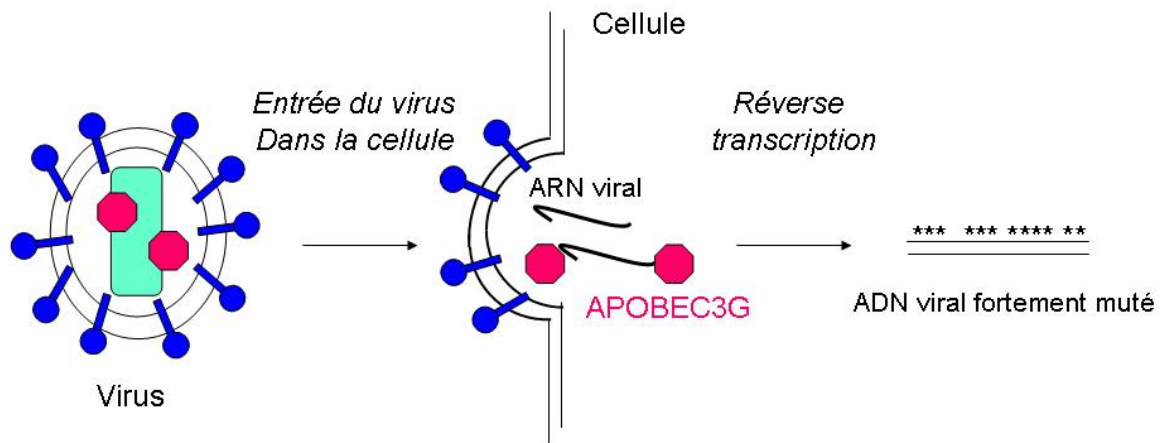
Concernant le SIDA, le VIH pourrait être combattu chez les personnes infectées en libérant le potentiel de composés antiviraux naturels présents dans notre corps. En effet, nous possédons depuis toujours au sein de nos cellules des armes puissantes contre les virus. Nos cellules fabriquent naturellement des protéines qui sont capables de modifier et de détériorer les gènes des virus. Ces derniers ne peuvent plus se multiplier et finiront par disparaître. L'une de ces protéines, appelée APOBEC3G, pourrait révolutionner le traitement du SIDA.

Comment fonctionne t'elle?

Cette protéine naturelle rentre dans les virus au moment de leur formation et commence son travail de destruction (figure 1). Les virus libérés contenant la protéine humaine APOBEC3G présentent une forme aberrante. Ce n'est pas à ce moment là qu'elle est la plus active. Elle accompagne le virus jusqu'à qu'il pénètre une nouvelle cellule humaine, et c'est alors seulement qu'elle va modifier la composition génétique du virus. Avant même que le VIH parasite le noyau de la cellule infectée, l'APOBEC3G modifie l'ADN du virus le rendant impuissant. C'est en effet au moment de la transformation de l'ARN viral en ADN que l'APOBEC3G agit. Le virus devient alors totalement inactif, incapable de se multiplier (Figure 2).



**Figure 1 : Incorporation d'APOBEC3G dans les particules virales.**



**Figure 2 : L'incorporation d'APOBEC3G dans les particules virales conduit à l'introduction de mutations létales dans le Génome du virus qui se multiplie dans la cellule infectée**

Si l'homme possède des mécanismes naturels de défense, pourquoi dès lors souffre-t-il du SIDA ? Autrement dit, pourquoi avec de telles défenses naturelles le corps humain ne peut pas lutter seul contre le virus du SIDA ?

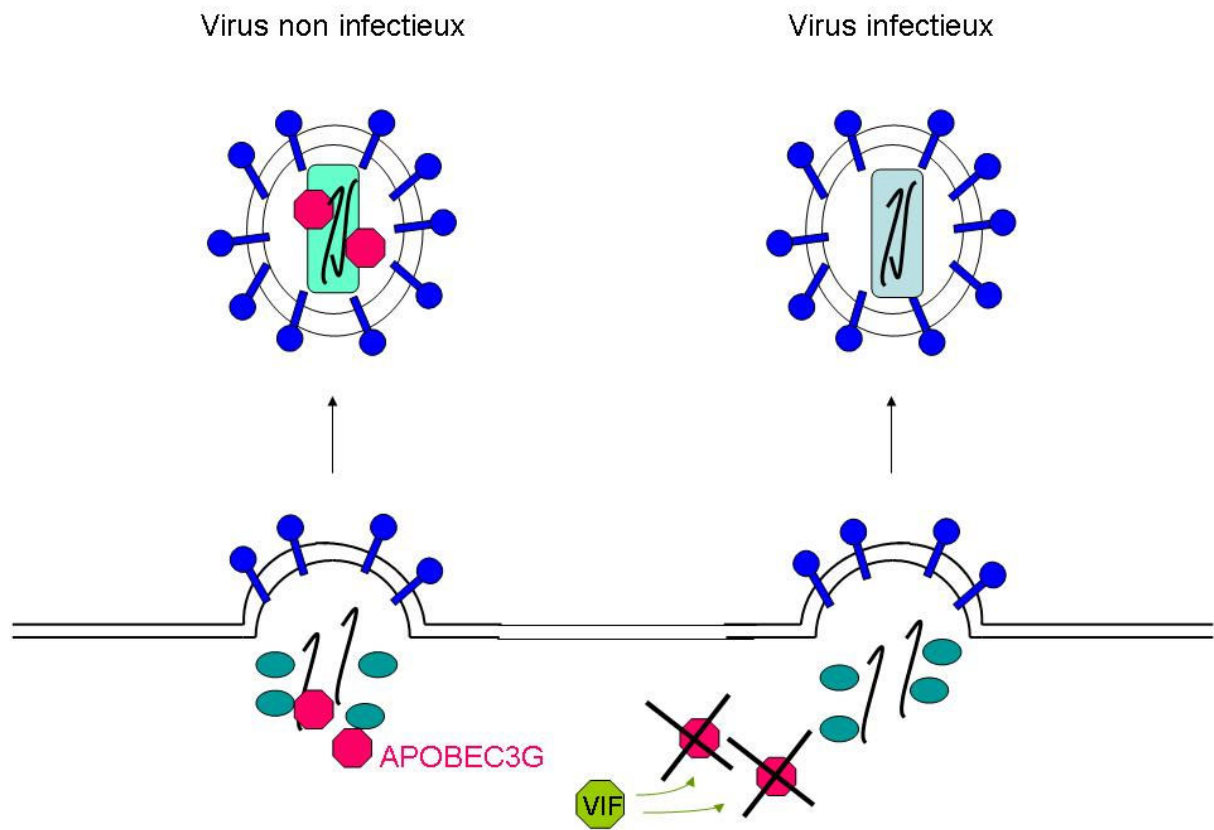
En réalité le VIH sait contrer nos défenses naturelles. L'arme développée par le virus pour lutter contre ces mécanismes de défense est une petite protéine appelée VIF (viral infectivity factor). Très tôt, elle a été identifiée comme un facteur de virulence pouvant décupler la multiplication du VIH. Depuis quelques années, on sait que VIF permet la dégradation de APOBEC3G, avant que celui-ci ne s'attaque aux gènes du virus (figure 3).

Pour que nos défenses naturelles agissent, il faut les défendre elles-mêmes contre la protéine VIF, puisque c'est elle qui les menace. Il est donc nécessaire de savoir comment elle agit. On sait depuis peu que cette protéine est capable de neutraliser certaines de nos défenses. VIF se fixe directement sur APOBEC3G, qui sera alors détruite.

La connaissance précise de ces mécanismes pourrait permettre de développer des traitements puissants. Il s'agirait de libérer tout le potentiel antiviral des enzymes de la famille APOBEC. Une étape importante vient d'être franchie dans ce domaine : On connaît en effet mieux la structure spatiale de cette molécule. Récemment, l'équipe dirigée par le professeur Xiaojianj Chen de l'Université de Californie a mis à jour la structure tri-dimensionnelle de la partie active de la protéine APOBEC3G<sup>1</sup>. Ces travaux permettent de mieux comprendre comment elle se fixe à l'ADN viral et fournissent surtout de précieuses informations sur ses interactions avec VIF. Ils constituent donc un véritable point de départ pour la recherche d'une nouvelle classe d'antiviraux susceptibles de bloquer VIF et de libérer ainsi nos mécanismes de défenses naturelles contre le virus<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Holden LG, Prochnow C, Chang YP, Bransteitter R, Chelico L, Sen U, Stevens RC, Goodman MF, Chen XS. Crystal structure of the anti-viral APOBEC3G catalytic domain and functional implications. Nature. 2008 Nov 6;456(7218):121-4. Epub 2008 Oct 12.

<sup>2</sup> De plus, APOBEC3G inhibe le virus de l'hépatite B et une étude récente suggère également qu'elle pourrait augmenter nos défenses immunitaires contre certains virus dont le VIH.



**Figure 3 : La protéine virale VIF se fixe directement à APOBEC3G et entraîne sa dégradation. Les virus formés ne contenant plus APOBEC3G seront infectieux**

De nombreux travaux sont encore nécessaires afin que l'on puisse un jour produire un traitement capable de libérer efficacement l'activité anti-virale de l'APOBEC3G chez les personnes infectées par le VIH. De plus, un des problèmes majeurs dans le traitement du SIDA c'est l'émergence de virus résistants aux médicaments disponibles. Or, en s'attaquant à VIF, les nouveaux traitements pourraient être plus efficaces. En effet, le VIH semble moins enclin à modifier VIF que certaines de ses autres protéines. Ainsi, le développement d'antiviraux spécialement dirigés contre VIF, constitue une stratégie thérapeutique intéressante.

Cependant, il convient d'être prudent : en effet, par déduction, si on ne bloque qu'en partie l'activité de la protéine VIF, l'APOBEC3G pourrait être amené à transformer partiellement le VIH et le rendre ainsi plus agressif. Cela démultiplierait ses facultés à se transformer progressivement tout en restant virulent : son échappement au système immunitaire et aux antiviraux en serait facilité. Néanmoins, certaines études nous permettent d'être plus optimiste. Même en attaquant partiellement à VIF, le VIH pourrait disparaître. Nos défenses naturelles serait alors notre meilleur remède contre le SIDA.