



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 plus importantes revues internationales.

Un nouveau composé pour bloquer l'entrée du virus

Aux cotés des inhibiteurs visant à bloquer l'entrée virale dans les cellules, une nouvelle approche, fruit d'une collaboration entre des équipes françaises de disciplines complémentaires, voit aujourd'hui le jour. Il s'agit d'utiliser un leurre soluble, formé de deux constituants naturellement présents dans l'organisme afin de bloquer la pénétration du virus dans les cellules.

L'entrée du VIH dans la cellule

Pour se multiplier, le VIH interagit avec un premier récepteur cellulaire, CD4, présent sur ses cellules cibles. Cette liaison conduit à des modifications de la disposition des protéines présentes à la surface du virus, permettant dans un second temps une liaison avec un second récepteur, CCR5 ou CXCR4. Ce sont les véritables portes d'entrée du virus. On sait que d'autres constituants membranaires, des lipides et des sucres en particulier, favorisent l'adhérence du virus à la membrane cellulaire ce qui facilite sa pénétration.

Les héparanes sulfates

En plus des lipides, constituants membranaires principaux, on trouve des sucres (ou polysaccharides) assez complexes, comme les héparanes sulfates. Ils sont présents sur la plupart des cellules de l'organisme en quantité variable¹. Depuis plus de 10 ans, on sait que le VIH les utilise pour mieux se fixer à la surface des cellules. Le rôle des héparanes sulfates n'est pas négligeable car s'ils sont éliminés de la surface cellulaire, on perd près de 60% du virus attaché à la cellule.

Pourtant la présence de ces sucres sous une forme soluble n'est pas suffisante au blocage de l'entrée du VIH. Il faut d'abord que le virus ait interagi avec CD4. En effet, le site de liaison des sucres également utilisé par le virus pour son interaction avec le second récepteur (CCR5 ou CXCR4)², reste masqué sur le virus tant qu'il n'a pas fixé CD4.

Vers un nouveau composé bloquant

C'est cette propriété qu'ont exploitée les chercheurs³ pour élaborer un composé hybride qui bloque le VIH. Ainsi, en associant un morceau du récepteur CD4 et des héparanes sulfates⁴, la molécule hybride doit être capable de se lier au virus et d'empêcher ses interactions ultérieures avec la cellule (Figure 1). Pour cela, cette molécule doit se présenter sous forme soluble, c'est-à-dire libre de toute attache à la cellule. Ainsi, elle peut atteindre facilement le virus.

¹ Ils sont présents sur les cellules cibles du virus : macrophages et lymphocytes T CD4+ et de manière plus importante sur les cellules constituant la plupart des tissus muqueux.

² impliqué normalement dans la liaison du second récepteur du VIH (CCR5 ou CXCR4 selon disponibilité cellulaire).

³ A partir de l'article: Françoise Baleux, Latino Loureiro-Morais, Yael Hersant, Pascal Clayette, Fernando Arenzana-Seisdedos, David Bonnafe, Hugues Lortat-Jacob. A synthetic CD4-heparan sulfate glycoconjugate inhibits CCR5 and CXCR4 HIV-1 attachment and entry. Nature Chemical Biology 5, 743-748 (6 September 2009).

⁴ Une molécule de CD4 (séquence réduite à l'essentiel) est associée à 12 sucres.

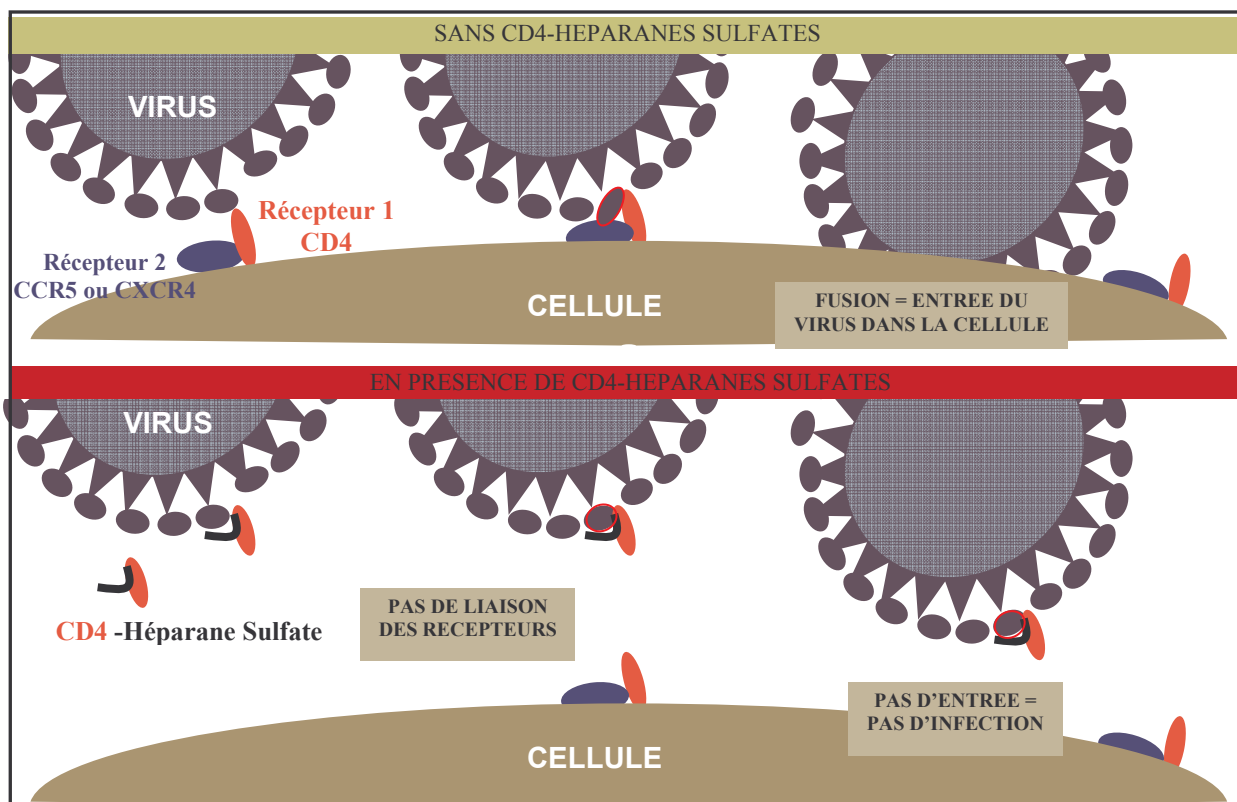


Figure 1 : Entrée cellulaire du VIH et blocage par le CD4-héparane sulfate.

La synthèse de ce composé hybride s'est avérée difficile et a nécessité la collaboration de cinq équipes de spécialités différentes⁵.

Les tests effectués avec le composé produit (CD4-héparane sulfate) indiquent un blocage efficace au niveau des sites de liaison de GP120 à CD4 et au second récepteur². Néanmoins, la proximité des CD4 et des héparanes sulfates dans la molécule produite facilite d'une manière significative la liaison du second site. Les tests biologiques démontrent une action spécifique du composé à faible concentration, sans effet toxique sur différentes souches virales.

Une analyse plus fine du mécanisme d'inhibition montre que ces blocages sont séquentiels (Figure 2). L'action s'effectue en effet en deux temps qui correspondent aux deux étapes de la fixation du virus à la cellule. La liaison de la partie CD4 du composé à l'enveloppe du virus va la modifier. Ceci permet finalement la liaison des héparanes sulfates à cette enveloppe.

⁵ Les équipes de l'Institut de Biologie Structurale (UMR 5075) conjointement à une équipe de l'Institut Pasteur (URA2128) (synthèse protéique), et à l'équipe (UMR 8182) de l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (synthèse du sucre), ont « conçu » la molécule.

Les équipes des laboratoires de Neurovirologie SPI-Bio et de Pathogénie virale de l'Institut Pasteur (U819) ont effectué la validation et les tests biologiques de la molécule d'inhibitrice.

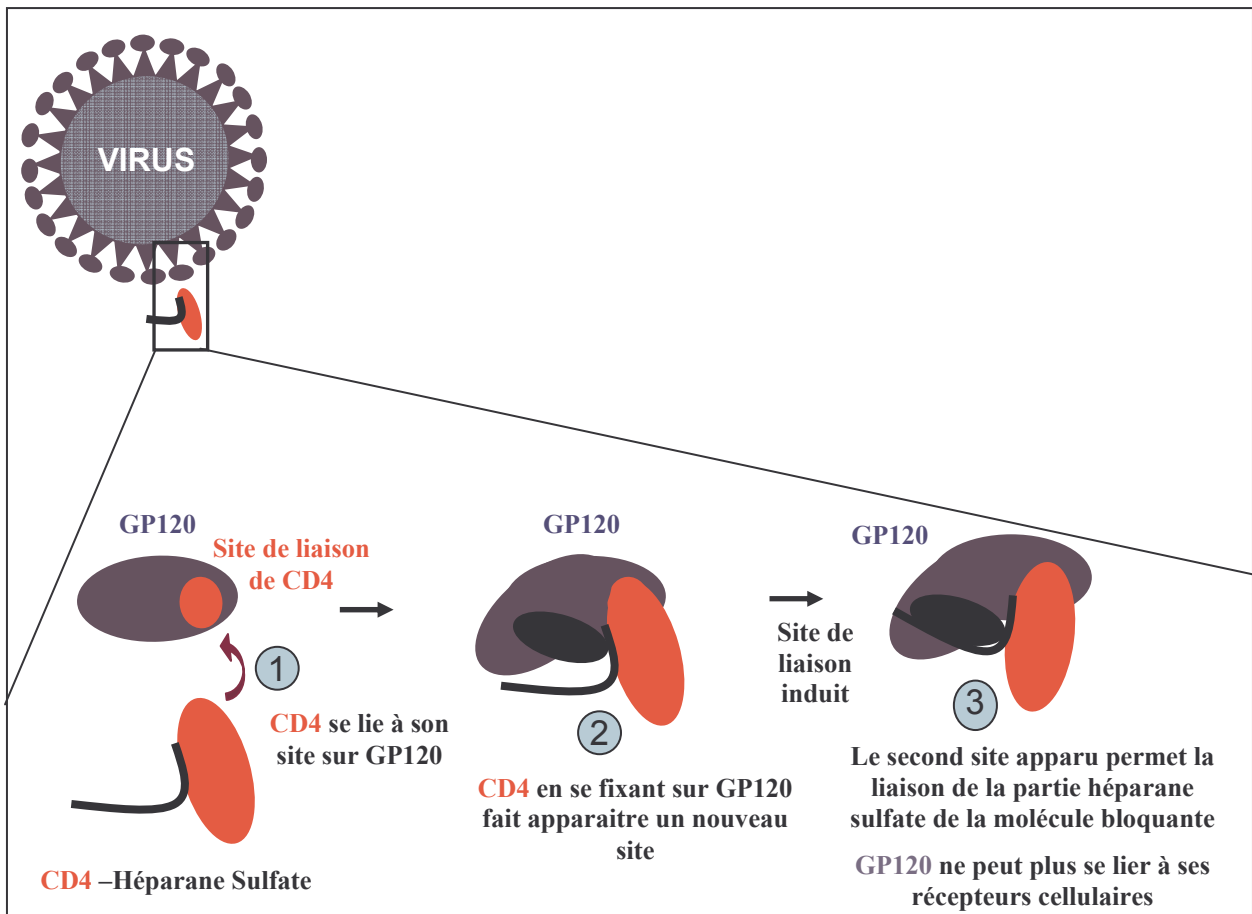


Figure 2 : Mécanisme d'action séquentielle de l'inhibiteur CD4-héparane sulfate.

L'action de ce composé se distingue dans la mesure où il procède en deux temps. Sa réalisation n'a été possible que parce que nous avons compris les étapes successives de l'entrée du virus. C'est parce que l'on sait qu'elle s'effectue en plusieurs temps que l'on a pu concevoir cette nouvelle molécule.

De nouvelles études sont maintenant nécessaires pour déterminer si ce nouvel inhibiteur d'entrée pourra, à terme, être utilisé pour traiter les patients.