

Lettre bimensuelle n°3 (1-15 octobre 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

Une avancée dans l'élaboration d'un nouveau traitement Les ARN interférences contre le VIH

Le SIDA est aujourd'hui devenu une maladie chronique ce qui signifie que, sans guérir, on peut vivre en recourant à un traitement à vie. Le grand succès des multithérapies est en effet d'avoir permis à des patients contaminés de rester en bonne santé, et cela en réduisant massivement la quantité de virus. Dès lors, le système immunitaire n'est plus menacé. Cependant, dans un certain nombre de cas, cette méthode échoue. Non seulement les patients doivent gérer des contraintes médicamenteuses très lourdes, mais ils souffrent également d'effets secondaires et de l'émergence de virus multirésistants aux médicaments. Il est alors nécessaire de développer d'autres types de thérapie pour combattre le VIH.

En réalité, il existe peu de stratégies innovantes pour ces patients-là, et aucune ne s'est révélée vraiment efficace. Néanmoins, l'une d'entre elles est prometteuse. Il paraît à présent possible d'utiliser les mécanismes d'inhibition présents naturellement dans les cellules humaines. Il s'agit en l'occurrence de se servir d'ARN interférences (ARNi) qui, tout comme le corps les fabrique lui-même dans certains cas, vont empêcher le virus de se reproduire.

Ce mécanisme prometteur a déjà été identifié sur des plantes en 1990 et permet d'inhiber spécifiquement l'expression de certains gènes. Après l'avoir mis en évidence en 2001 chez les mammifères, on s'est aperçu qu'il s'agit en fait d'un processus universel. Et cette découverte est considérée comme l'une des plus grandes avancées scientifiques des dix dernières années.

En effet, en plus de l'ADN (acide désoxyribonucléique) de chaque cellule, il existe de l'ARN (acide ribonucléique) nécessaire à la synthèse des protéines. L'ADN ne peut pas produire des protéines seul mais a besoin d'intermédiaires. Un gène, une section de la molécule d'ADN sert de modèle pour la synthèse d'une protéine. Tout d'abord, une enzyme fait une copie du gène appelée ARN messenger. Ce dernier est alors décodé pour fabriquer une protéine. L'ARNi se colle spécifiquement sur une partie de l'ARN messenger et provoque sa destruction. La protéine ne pourra plus être synthétisée (figure 1).

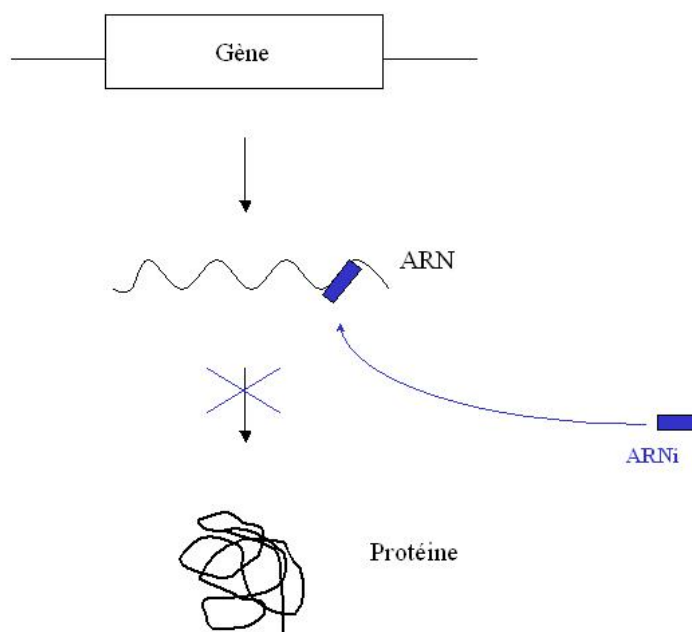


Figure 1 : La synthèse de protéines et son blocage par l'ARN interférence

Les chercheurs ont alors eu l'idée d'imiter ce mécanisme contre le VIH. Leur travail a permis de mieux maîtriser ce processus et de l'adapter ensuite aux traitements des maladies. Il est en effet possible de concevoir des ARNi sur mesure, susceptibles de bloquer l'expression de certains gènes du VIH (figure 2).

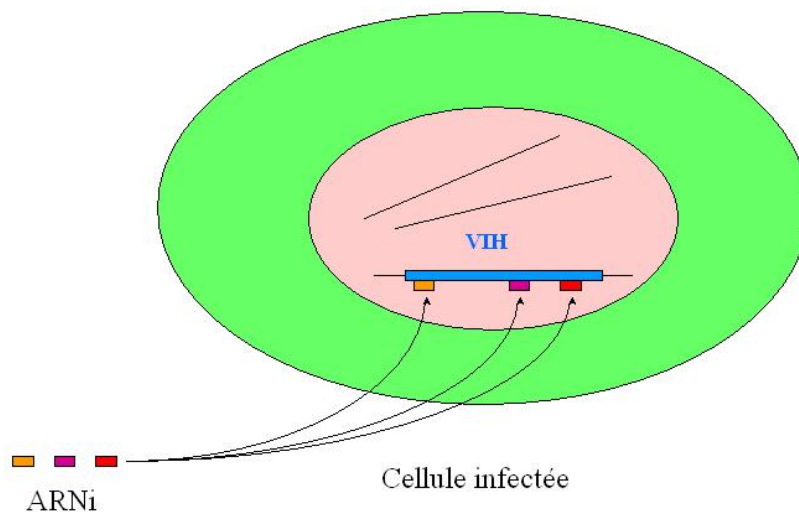


Figure 2 : Blocage de la réplication du VIH par des ARN interférences

On peut développer d'ailleurs plusieurs ARNi pour bloquer plusieurs gènes du VIH afin d'être plus efficace. En effet, comme pour les molécules antivirales, des mutations peuvent conduire à la résistance virale. Il est donc nécessaire d'associer différents ARNi, capables d'inhiber l'expression de différents gènes du VIH afin de bloquer durablement la réplication virale.

Si des virus multirésistants émergent, on peut aussi concevoir la combinaison de nouveaux ARNi capables d'interagir sur des cibles différentes. La réplication virale est à nouveau bloquée et, de ce fait, le traitement peut être durablement prolongé.

Une nouvelle question s'est alors posée aux chercheurs. Si le mécanisme est efficace théoriquement, comment néanmoins cibler spécifiquement la cellule infectée chez les personnes séropositives? Pour être efficaces, les ARNi doivent en effet être délivrés en quantité suffisante dans les seules cellules infectées par le VIH. Autrement, ils seraient toxiques pour les cellules environnantes.

C'est là que les travaux Kumar et de ses collaborateurs¹ sont particulièrement innovants. Ils ont tout d'abord mis au point un moyen pour introduire des ARNi dans les principales cellules cibles du VIH: les lymphocytes T. Pour ce faire, l'ARNi est attaché à une « tête chercheuse » (un anticorps) qui va reconnaître un élément exclusivement présent à la surface des lymphocytes T (le CD7). Une fois la cible repérée l'ARNi pénètre dans la cellule puis bloque les gènes du VIH (figure 3).

¹ Kumar P et collaborateurs, T cell-specific siRNA delivery suppresses HIV-1 infection in humanized mice. Cell. 2008 Aug 22;134(4):577-86.

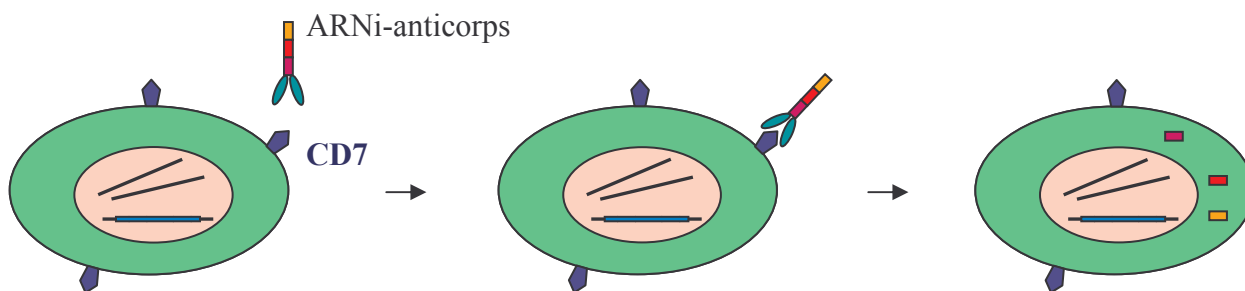


Figure 3 : Ciblage des ARNi sur les lymphocytes T

Pour le moment les essais n'ont été effectués que sur des souris de laboratoire. Mais les premiers résultats ont été plus que satisfaisants : les auteurs ont montré que le ciblage spécifique d'un mélange d'ARNi sur les lymphocytes T bloquait durablement la réplication virale du VIH. Et dans ces études aucun effet toxique des ARNi n'a été observé.

Ces résultats constituent une étape importante dans le traitement du SIDA. Cependant, de nombreuses avancées techniques paraissent encore nécessaires pour espérer une application à l'homme. Il s'agit par exemple d'améliorer l'efficacité du ciblage, de développer d'autres « têtes chercheuses » pour repérer des cellules infectées par le VIH autres que les lymphocytes T, ou encore de stabiliser les ARNi afin de maintenir le plus longtemps possible leur action.

Pour toutes ces raisons, les ARNi n'ont pas vocation à remplacer un jour les multithérapies. Mais lorsque celles-ci seront inopérantes, notamment à cause des multirésistances fréquentes, le rôle des ARNi sera probablement de prendre efficacement le relais.