

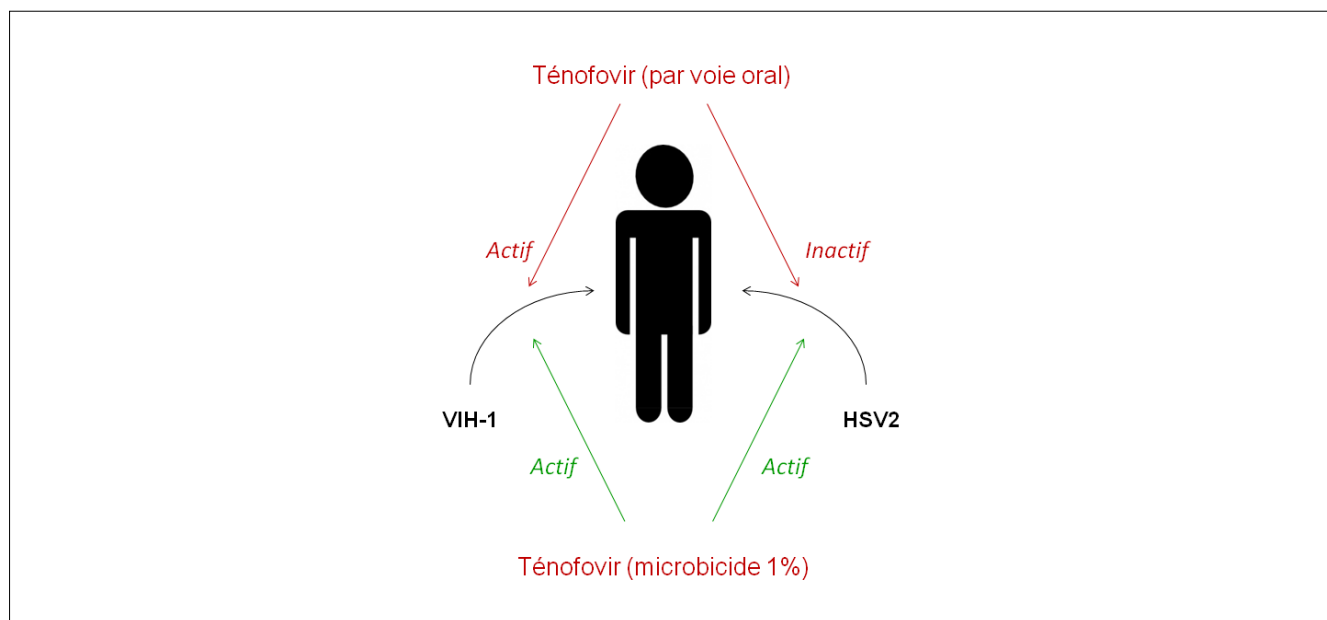


Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les plus importantes revues internationales.

Le double effet du Ténofovir

Les rapports hétérosexuels non protégés restent le mode de transmission du VIH le plus fréquent. En l'absence de vaccin, un microbicide vaginal pourrait prévenir les transmissions des hommes aux femmes en particulier lorsqu'elles ne peuvent pas imposer le préservatif. Cependant, malgré le grand nombre de microbicides testés, seul le Ténofovir, sous forme de gel réduit la transmission du VIH de 39 % sur un groupe de 889 femmes¹. De même, il diminue de 51 % la propagation de l'herpèsvirus HSV2 qui favorise la progression du VIH². Ce dernier résultat prometteur était inattendu : le Ténofovir, par voie orale, ne semblait n'avoir aucune activité anti-HSV2 chez les personnes infectées par le VIH. Cette contradiction apparente est aujourd'hui comprise.

Des chercheurs ont, en effet, montré que la concentration locale du gel 1% Ténofovir est plus importante que celle obtenue par voie orale. Cela apparaît suffisant pour bloquer le virus HSV2. Ils ont tout d'abord montré que le Ténofovir neutralisait *in vitro* plusieurs souches HSV1 et HSV2 dans différents types de cellules. Ils ont ensuite observé que le Ténofovir sur des kératinocytes³ différenciés et infectés par HSV2, réduit la réplication virale. Ces chercheurs ont également montré que le Ténofovir bloquait VIH-1 et HSV2 dans des cellules co-infectées. Ils ont également testé l'antiviral *in vivo* sur des souris infectées par HSV1 et HSV2. Alors que les souris recevant le placebo développent une paralysie mortelle, les souris traitées restent davantage mobiles et meurent moins vite.



¹ Voir lettre SIDABLOG n° 42.

² **After CAPRISA 004: time to re-evaluate the HIV lexicon.** Cates, W., Jr. 2010. *Lancet* 376, 495–496.

³ Les kératinocytes sont des cellules constituant 90 % de la couche superficielle de la peau et des phanères (ongles, cheveux, poils).

Ces chercheurs ont cherché à comprendre ce mécanisme. Le Ténofovir, une fois dans l'organisme, se transforme en Ténofovir diphosphate qui a révélé sa double activité antivirale : il inhibe la reverse-transcriptase du VIH et la DNA polymérase des herpèsvirus, ce qui explique la diminution de la réplication de ces deux virus.

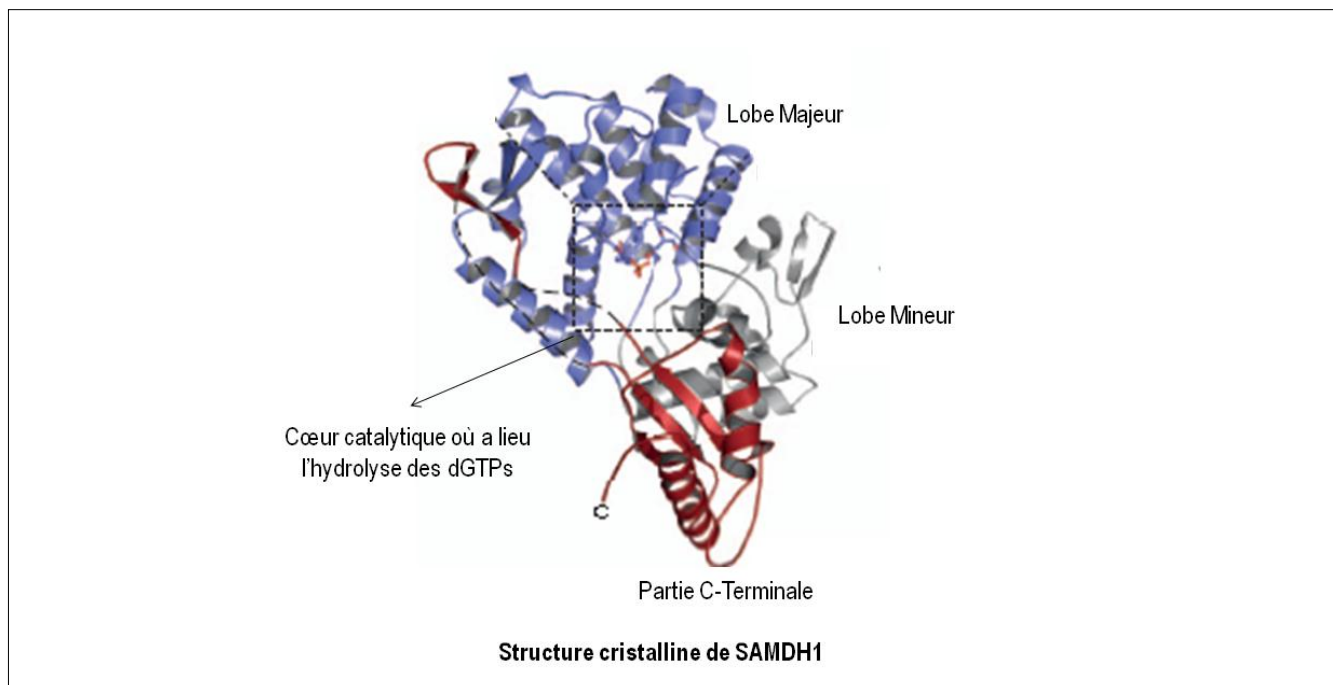
Cette étude apporte ainsi alors une explication claire à la double action antivirale VIH/HSV du microbicide 1% Ténofovir. Elle fournit aussi de nouvelles bases pour le développement de nouvelle formulation de drogues et de nouvelles voies d'administration afin d'optimiser les futurs essais de microbicides.

Topical tenofovir, a microbicide effective against HIV, inhibits herpes simplex virus-2 replication. Andrei G, Lisco A, Vanpouille C, Introvini A, Balestra E, van den Oord J, Cihlar T, Perno CF, Snoeck R, Margolis L, Balzarini J. *Cell Host Microbe*. 2011 Oct 20;10(4):379-89.

Comment SAMDH1 bloque le VIH

SAMHD1⁴ a initialement été identifié comme agent du système immunitaire homologue d'un gène murin déjà connu, le Mgl15. Il a été récemment montré que SAMDH1 était capable de bloquer des étapes précoces de la réplication de VIH-1 dans les cellules dendritiques et d'autres cellules de la lignée myéloïde⁶. La protéine spécifique de VIH-2 Vpx cible cette protéine et provoque sa dégradation, ce qui conduit à l'infection. Des chercheurs anglais viennent d'identifier le mécanisme antiviral de SAMDH1.

Ils ont tout d'abord observé que SAMDH1 contenait une structure⁷ associée à des activités phosphohydrolases dans d'autres protéines. A partir de ce constat, ces chercheurs ont montré que cette protéine détruit le dGTP, un constituant de l'ADN : SAMHD1 possède une activité triphosphohydrolase qui convertit rapidement dGTP en déoxyguanosine et triphosphate inorganique. Aussi, lorsque SAMHD1 est activée par dGTP, elle est alors capable d'hydrolyser tous les dNTPs, c'est-à-dire dGTP, dCTP, dATP et dTTP.



⁴ Des formes mutantes de SAMDH1 sont également associées au syndrome Acardi-Goutiere (encéphalopathie génétique).

⁵ **Identification of human homologue of mouse IFN-gamma induced protein from human dendritic cells.** Li N, Zhang W, Cao X. *Immunol Lett*. 2000 Nov 1;74(3):221-4.

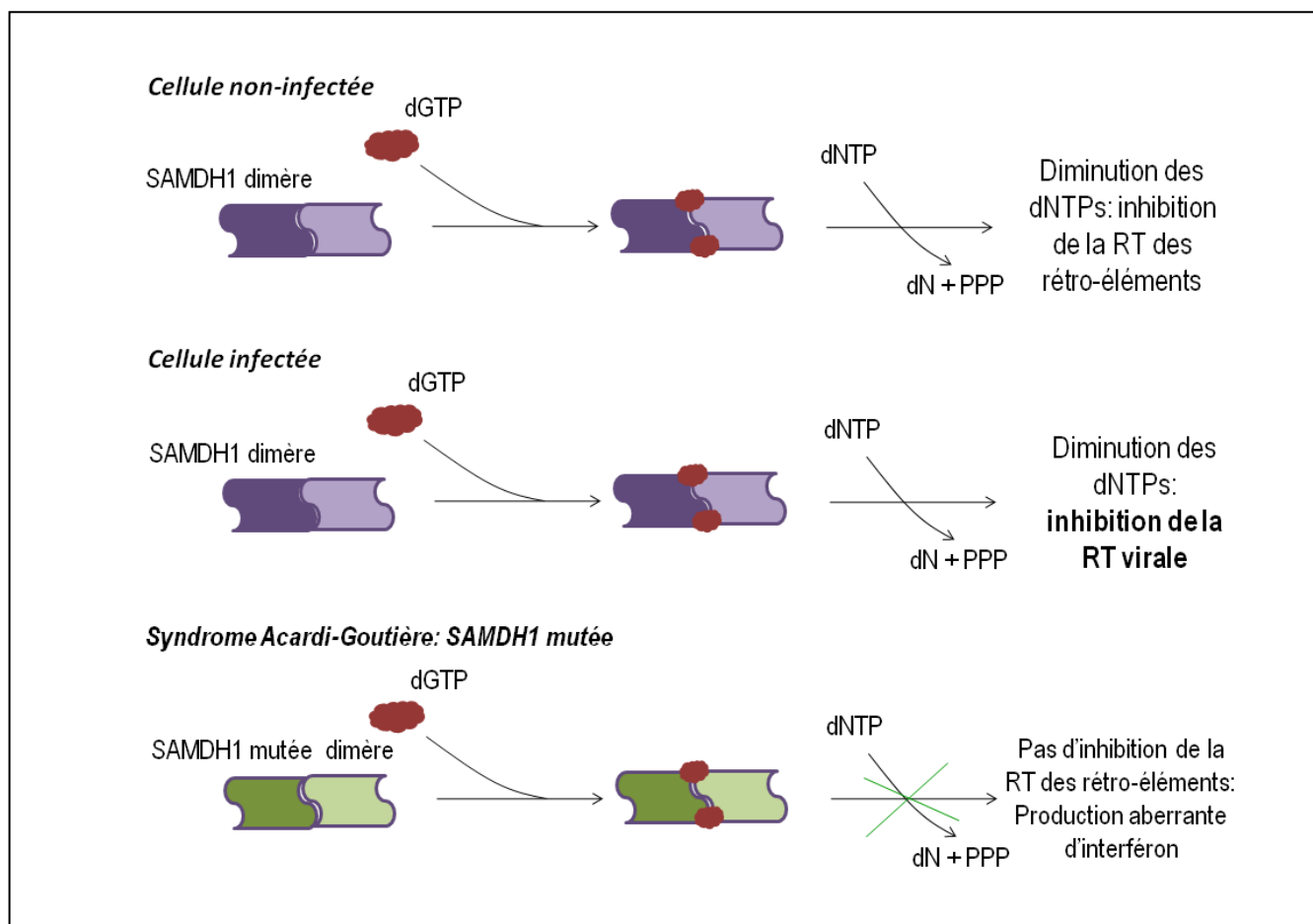
⁶ Voir lettre SIDABLOG n°60.

⁷ Le domaine HD retrouvé dans différentes phosphohydrolases.

Par la suite, ils ont analysé la structure cristalline de la partie active de SAMDH1. Celle-ci est composée de 19 hélices α^8 et 9 feuillets β , et comprend un grand domaine (des résidus 120 à 451) divisé en un lobe majeur et un lobe mineur, se terminant par une extrémité C-Term plus petite (des résidus 455 à 583). Ils ont montré également que SAMDH1 en solution est présent sous forme de dimère, c'est-à-dire lorsque chaque entité est liée à une autre. Le site actif se situe dans une cavité entre les lobes majeurs et mineurs, sous la région C-Terminale⁹.

En comparant la structure de SAMHD1 à celle des autres protéines phosphohydrolysantes, ces chercheurs proposent un mécanisme d'activation de SAMHD1 par le dGTP. SAMHD1 bloquerait la reverse transcription en dégradant les dNTP qui sont les précurseurs des chaînes d'ADN synthétisées au cours de la réverse transcription.

Dans les cellules myéloïdes, SAMHD1 limiterait la réverse transcription des rétro-éléments naturellement présents. Dans celles qui sont infectées, cela bloquerait le VIH-1. En présence de Vpx, la restriction serait levée. Chez les personnes atteintes du syndrome Acardi-Goutière, la forme mutée de SAMHD1 ne permettrait pas de dégrader les dNTP ce qui conduirait à la formation aberrante d'ADN : ces ADN parasites sont produits par la réverse transcription des rétro-éléments naturellement présents et entraînent la production inutile d'Interférons, protéines de défense de l'organisme.



Ainsi, cette étude montre comment la protéine SAMDH1, exprimée dans les cellules dendritiques, bloque la répllication du VIH-1 : elle dégrade la majorité des dNTPs cellulaires qui sont nécessaires à la reverse transcription du génome viral et à la synthèse de l'ADN complémentaire pour que le virus se réplique.

⁸ Certaines parties des chaînes protéiques présentent une structure régulière appelée structure secondaire. On reconnaît deux grands types de structure secondaire : les hélices α et les feuillets β .

⁹ La région C-terminale réfère à l'extrémité d'une chaîne protéique se terminant par un acide aminé avec une fonction carboxyle (COOH).

Paradoxalement, l'effet inhibiteur de SAMDH1 sur la réplication de VIH-1 dans les cellules dendritiques n'est pas favorable à l'organisme : en ne bloquant pas le VIH-1, la cellule dendritique ne permet pas d'alerter le système immunitaire. Aussi surprenant que cela puisse paraître, contrer la protéine naturelle SAMDH1 pourrait permettre de lutter contre le VIH-1.

HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase. Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ, Groom HC, Rice GI, Christodoulou E, Walker PA, Kelly G, Haire LF, Yap MW, de Carvalho LP, Stoye JP, Crow YJ, Taylor IA, Webb M. *Nature*. 2011 Nov 6;480(7377):379-82.