



UNIVERSITÉ
PARIS-SUD 11



Fontenay-aux-Roses, le 7 septembre 2009

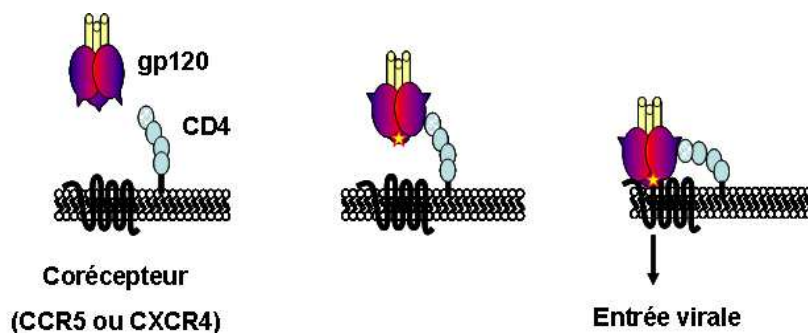
COMMUNIQUE DE PRESSE

Protéines et sucres s'allient contre le VIH

Des chercheurs de l'Institut de Biologie Structurale de Grenoble (Institut mixte CEA/CNRS/UJF) en collaboration avec l'institut Pasteur et l'Université d'Orsay ont développé une nouvelle molécule appelée CD4-HS capable de bloquer l'entrée du VIH dans les cellules. Contrairement aux traitements actuellement disponibles qui visent à bloquer la réplication du virus, cette alliance tout à fait originale entre un sucre et un peptide représente une nouvelle stratégie thérapeutique prometteuse visant à agir bien avant l'entrée du virus dans la cellule. Les modalités de synthèse et le mécanisme d'action de cette molécule sont publiés *online* par la revue *Nature Chemical Biology*.

Depuis le début de l'épidémie du Sida, 60 millions de personnes ont été infectées par le VIH ; plus de la moitié en sont décédées. La mise au point de quelques 25 molécules thérapeutiques a considérablement augmenté la survie des patients. Néanmoins, la plupart d'entre elles cible la réplication du virus dans la cellule, aucune ne permet son éradication. En outre, l'utilisation de ces molécules s'accompagne d'effets secondaires importants souvent difficiles à supporter et l'on observe l'apparition de nombreuses résistances. L'étude du virus reste donc indispensable pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Parmi ces stratégies, certaines visent à bloquer l'entrée du virus dans la cellule. La glycoprotéine gp120 située sur la membrane du virus pourrait être une cible pharmacologique de choix puisqu'elle permet la reconnaissance par le virus d'un récepteur sur la cellule, la molécule CD4. La fixation de gp120 sur CD4 induit un remaniement conformationnel¹ aboutissant à l'exposition d'un nouveau site (appelée site CD4 induit) qui est impliqué dans la reconnaissance d'une deuxième molécule cellulaire (CCR5 ou CXCR4) agissant comme corécepteur². C'est cette reconnaissance qui va permettre l'entrée du virus dans la cellule. La difficulté d'utiliser gp120 comme cible est donc que le site dont le blocage conduirait à l'inhibition de l'entrée virale n'est accessible que lorsque le virus est déjà lié à CD4 et a déjà engagé le processus qui conduira à l'infection.

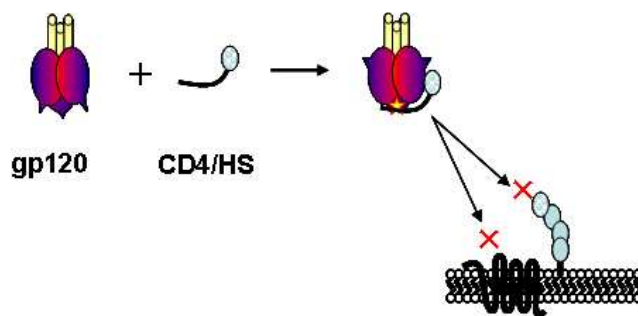


La fixation de gp120 sur le récepteur CD4 de la cellule libère un nouveau site de reconnaissance. Gp120 peut alors se lier sur un des corécepteurs (CCR5 ou CXCR4) et le virus peut alors entrer dans la cellule.

¹ Remaniement conformationnel : modification de la structure de la protéine

² Corécepteur : protéine membranaire qui participe à une interaction entre un récepteur et un ligand (ici CD4 et gp120).

Depuis plusieurs années, les chercheurs de l'IBS abordent les étapes d'interactions entre le VIH et les cellules hôtes sous un angle différent, en caractérisant l'interaction entre la gp120 du VIH et un troisième partenaire : les héparanes sulfates (HS). Ces molécules, sont des polysaccharides (des sucres) linéaires polysulfatés extraordinairement complexes. Abondamment présents à la surface des cellules, ils ont la propriété remarquable d'interagir avec de très nombreuses protéines, dont ils régulent les activités biologiques. Les virus (dont le VIH), qui détournent volontiers les machineries cellulaires à leur profit, utilisent ces propriétés des HS pour se fixer à la surface des cellules. S'appuyant sur des études précédentes ayant montré que les HS pourraient être utilisés pour bloquer le domaine de reconnaissance des corécepteurs et inhiber l'entrée du virus dans les cellules, les chercheurs ont développé une nouvelle molécule CD4-HS. En se liant à gp120 par le biais de CD4, ce composé expose le domaine de liaison aux corécepteurs, le rendant ainsi accessible pour être alors reconnu et bloqué par HS (voir schéma ci-dessous).



La fixation de la molécule CD4/HS va bloquer en une seule fois les deux sites de reconnaissance de la gp120, empêchant ainsi les interactions avec CD4 et avec les corécepteurs. L'entrée du virus dans la cellule ne peut plus se faire.

En collaboration avec des spécialistes de la synthèse des protéines et des sucres de l'Institut Pasteur et de l'université d'Orsay, les chercheurs de l'IBS ont produit une version entièrement synthétique et miniaturisée de ce composé. Appelée mCD4-HS₁₂ (pour miniCD4 lié à 12 monosaccharides d'HS), cette molécule bloque de façon simultanée le site de liaison à CD4 et le site de liaison aux corécepteurs, une caractéristique tout à fait unique. Enfin, des tests d'activité anti-virale, réalisés par SPI-Bio ont permis de déterminer que mCD4-HS₁₂ inhibait très efficacement différents isolats³ du VIH.

Cette molécule dont la synthèse et le mécanisme d'action sont publiés dans la revue *Nature Chemical Biology* a de nombreux avantages : ciblage de deux domaines conservés et essentiels de gp120, attaque précoce du virus, inhibition de l'entrée virale quel que soit le corécepteur utilisé (CXCR4 ou CCR5). Des travaux ont été engagés pour simplifier la structure et la synthèse de cette molécule. Prochaine étape : la réalisation de tests *in vivo*.

Référence : *A synthetic CD4-HS glycoconjugate inhibits both CCR5 and CXCR4 HIV-1 attachment and entry.* Baleux F., Loureiro-Morais L., Hersant Y., Clayette P., Arenzana-Seisdedos F., Bonnaffé B. Lortat-Jacob H., (2009) *Nature Chem. Biol.* *in press*

Contact presse :

Damien Larroque – 01 64 50 20 97 – damien.larroque@cea.fr

Contact chercheur :

Hugues Lortat-Jacob – 04 38 78 44 85 – Hugues.Lortat-Jacob@ibs.fr

³ Isolats : souches différentes de VIH