

Inhibiteurs pharmacologiques de NEF VIH-1

Protein protein interaction inhibition (2P2I) combining high throughput and virtual screening: Application to the HIV-1 Nef protein

By Betzi S, Restouin A, Opi S, Arold ST, Parrot I, Guerlesquin F, Morelli X, Collette Y.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2007, Decembre 4, vol 104 p19256-19261

Des chercheurs de l'Inserm et du CNRS apportent une preuve de concept méthodologique pour la mise en œuvre d'approches visant à atteindre une nouvelle classe de cibles thérapeutiques : les interactions protéine-protéine. Ces résultats sont publiés dans la revue PNAS du 4 décembre 2007 et décrivent l'obtention des premiers inhibiteurs candidats médicaments ciblant le facteur viral Nef VIH-1. Ce travail a été soutenu par l'ANRS.

La protéine Nef VIH-1 renforce la réplication virale et constitue l'un des déterminants majeurs de la pathogénicité virale, notamment en favorisant l'échappement du virus à la réponse immunitaire de l'hôte. Nef est dépourvue d'activité enzymatique et interagit avec de nombreuses protéines cellulaires dont elle détourne les fonctions à l'avantage du virus. Nef facilite ainsi la propagation du virus vers d'autres cellules de l'hôte et contribue au déficit immunitaire caractéristique de cette maladie. Nef définit donc une nouvelle classe originale de protéines virales cibles.

La plupart des médicaments actuels ont pour cible des enzymes. Or, comme Nef, de nombreuses protéines ne possèdent pas de fonction enzymatique susceptible d'être bloquée ou modulée. Elles fonctionnent le plus souvent en réseaux en interagissant avec d'autres protéines, éventuellement avec des enzymes dont elles contrôlent l'activité.

Il est donc primordial de pouvoir cibler ces interactions protéiques afin de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. Les médicaments disponibles administrables généralement par voie orale constituent des molécules de taille bien inférieure à celle des protéines. On a donc longtemps pensé qu'il était impossible de bloquer les interactions entre protéines avec de telles molécules. Cependant, récemment, des « points chauds » dans des interactions protéiques, accessibles à des molécules ayant une taille et des propriétés compatibles avec celles d'un médicament, ont été décrits.

Comment identifier des molécules possédant les propriétés requises pour constituer des médicaments ciblant les interactions protéiques ?

Une méthode consiste à tester systématiquement toutes les molécules disponibles dans une librairie, mais les chances de succès sont fortement limitées par la taille et la diversité de cette librairie, ainsi que par la présence incertaine de molécules d'intérêt.

L'approche développée par les chercheurs consiste à prendre une empreinte d'un « point chaud » de l'interaction entre les deux protéines partenaires, à numériser cette empreinte et à l'utiliser pour rechercher de façon informatique dans différents « catalogues » virtuels accessibles les molécules existantes présentant les propriétés les plus compatibles avec cette empreinte, comme on rechercherait une clé

compatible avec une serrure. Les molécules « ressemblantes » sont ensuite acquises et évaluées expérimentalement pour leur capacité à interférer avec l'interaction entre les deux protéines partenaires.

Cette méthode a été appliquée à Nef et a permis d'identifier des petites molécules capables d'interférer avec les interactions que cette molécule développe avec certaines protéines cellulaires. De façon préliminaire très encourageante, ces molécules se sont également avérées capables de moduler certaines fonctions immunomodulatrices de Nef, ouvrant la perspective d'un développement d'inhibiteurs spécifiques capables de restaurer les fonctions immunes affectées par Nef. Ces molécules présentent les caractéristiques essentielles de candidats médicaments et offrent de nombreuses possibilités d'optimisation permettant d'envisager leur utilisation dans des perspectives thérapeutiques.

Un brevet européen a été déposé sur l'utilisation potentielle de ces composés (ou de ces futurs dérivés) en adjuvants aux antiviraux actuellement disponibles sur le marché.

Contacts chercheurs

Xavier Morelli

Laboratoire de Bioénergétique et ingénierie des protéines (Cnrs UPR9036)

Tél. +33 (0)4 91 16 43 79

Yves Collette

Inserm U599

Tél. +33 (0)4 91 75 84 13