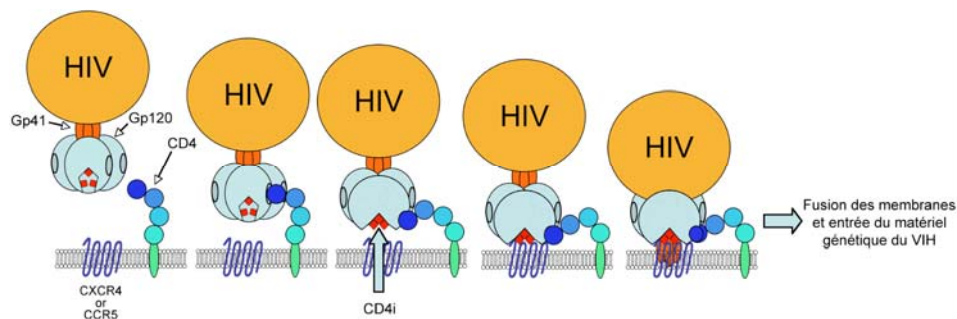


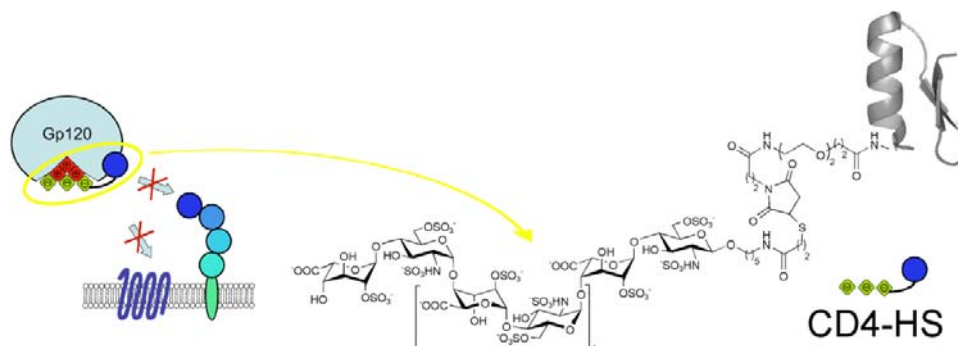
## Protéines et sucres s'allient contre le VIH

L'entrée du VIH dans les cellules est un processus complexe. Il implique une première liaison de l'unité de surface de la glycoprotéine d'enveloppe du virus, gp120, avec le récepteur CD4 de la cellule cible. Cette première interaction provoque un changement de la conformation de la gp120 conduisant à l'exposition d'un site dit CD4i (pour CD4 induit). Ce nouveau site va permettre à la gp120 de reconnaître une deuxième molécule de la surface cellulaire (principalement CXCR4 ou CCR5) appelés corécepteurs. La liaison de la gp120 au corécepteur conduira alors à l'ancrage de l'unité transmembranaire de la protéine de l'enveloppe virale (gp41) dans la membrane cellulaire, puis la fusion des membranes virales et cellulaires et la pénétration de l'ARN du virus dans la cellule.

Interférer avec le mécanisme de fusion virus-cellule est une piste explorée par de nombreux chercheurs. Elle a déjà permis la mise au point de différents médicaments (Fuzéon et Maraviroc), des composés agissant relativement tardivement dans le processus d'entrée virale. Notre recherche s'est orientée vers une intervention encore plus précoce pour prévenir les étapes d'attachement et d'entrée du virus.



Dans le cadre d'un projet soutenu par l'ANRS, des chercheurs de cinq organismes (CEA/CNRS/Institut Pasteur/Université Joseph Fourier/ Université Paris-Sud 11)<sup>1</sup> ont collaboré pour développer une nouvelle molécule, appelée CD4-HS, capable de bloquer l'entrée du VIH dans les cellules avant même que le virus interagisse avec le récepteur CD4. Cette molécule, est une alliance originale entre un sucre et un peptide, capable de se fixer à la gp120, d'induire la formation du site CD4i et simultanément de le bloquer. Ainsi prise en tenaille, la gp120 est alors incapable de reconnaître ses récepteurs et corécepteurs cellulaires. Des activités antivirales très élevées ont été obtenues *in vitro* sur plusieurs souches de virus. Des études *in vivo* doivent maintenant être entreprises pour confirmer ces résultats prometteurs. Les modalités de synthèse et le mécanisme d'action détaillé de cette molécule sont publiés dans la revue *Nature Chemical Biology* (vol 5 (10), pp743-748 ; 2009).



<sup>1</sup> Institut Pasteur, unité de Chimie des Biomolécules, URA CNRS 2128, Paris et laboratoire de pathogénie virale, INSERM U819, Paris ; Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay UMR CNRS-UPS 8182, Faculté des sciences d'Orsay, Université Paris-Sud 11 ; Institut de Biologie Structurale, UMR CNRS-CEA-UJF 5075, Grenoble.