



L'être humain possède dans ses cellules une défense naturelle contre les rétrovirus dont fait partie le VIH. Malheureusement, ce dernier a de son côté développé sa propre parade à l'antidote.

C'est un véritable espion-saboteur que le corps humain a à sa disposition pour se défendre contre les rétrovirus. Il s'agit d'une protéine et son nom de code est APOBEC3G. C'est un espion parce qu'il parvient à se glisser subrepticement dans l'enveloppe du parasite au moment où celui-ci sort d'une cellule humaine et s'en va en infecter une autre. Et c'est un saboteur car lorsque le virus lâche son matériel génétique dans sa nouvelle victime, il parvient à induire des mutations délétères qui empêchent toute réplication. Il existe malheureusement un rétrovirus de triste renommée, celui du sida, qui a

En réalité, la protéine vif est connue depuis bien plus longtemps qu'APOBEC3G. Le gène qui lui est associé est en effet l'un des neuf seuls gènes que compte le génome du virus du sida (lire encadré). Depuis le milieu des années 80, il a donc été l'objet de nombreuses études – sans beaucoup de résultats, toutefois. Il en est ressorti néanmoins que si l'on enlève au VIH son gène vif, le virus ne parvient plus à infecter certaines cellules humaines, tout en continuant à le faire pour

rendu compte que presque tous les rétrovirus connus sont bloqués par l'APOBEC3G. Aidés par sa ressemblance avec d'autres protéines, nous avons également découvert qu'elle avait la capacité d'induire des mutations dans le matériel génétique du virus. Pour être précis, l'attaque de la protéine humaine se déroule au moment de la rétrotranscription, c'est-à-dire lorsque l'ARN du virus est en train de se faire traduire en ADN qui sera, lui, capable de s'intégrer au génome humain. Les mutations qui en résultent sont assez massives pour rendre cet ADN

APOBEC3G, un espion au service du corps

développé un système de contre-espionnage très efficace. L'agent secret est une autre protéine, nommée vif, qui réduit à néant les efforts d'APOBEC3G et permet au virus de compléter malgré tout son cycle de réplication.

Arme secrète

La découverte du fonctionnement de la protéine humaine APOBEC3G dans le cas d'une infection par un rétrovirus est due à une équipe de chercheurs genevois dirigée par Didier Trono, professeur au Département de génétique et de microbiologie. Leurs résultats ont été publiés dans la revue *Nature* du 28 mai. Dans la foulée, d'autres articles rédigés par d'autres équipes ont rapidement suivi, précisant, entre autres, le rôle joué par la protéine virale vif, l'arme secrète du VIH.

d'autres. Aux Etats-Unis, un chercheur a alors tenté de connaître l'explication de cette différence de traitement et, après une tâche monacale, a identifié en 2002 la protéine APOBEC3G. Cette dernière n'est pas produite dans toutes les cellules humaines. On la retrouve notamment dans les lymphocytes (les globules blancs), et certains types de cellules des testicules. «*Cette avancée subite nous a motivés à réactiver nos recherches autour de l'action de vif, interrompues par manque de résultats effectifs*, explique Didier Trono. *Nous nous sommes d'abord*

inopérant et empêcher toute réplication.» Le succès de l'APOBEC3G peut s'illustrer par le fait que l'on ne connaît à ce jour que deux rétrovirus capables d'infecter l'homme : celui du sida et un autre, responsable d'une forme de leucémie. Dans le premier cas, il semble que la

«En réalité, on découvre que l'être humain possède des défenses insoupçonnées»



protéine vif se colle à l'APOBEC3G lorsque ce dernier embarque en douce dans le virus. Les chercheurs ne savent pas encore très bien comment elle parvient finalement à neutraliser l'émissaire du corps humain. Quant au rétrovirus responsable de la leucémie, il ne possède pas la protéine vif. Mais il n'est pas exclu qu'il utilise une stratégie semblable à celle du VIH avec une molécule différente.

«On pense souvent que l'être humain est bien vulnérable face aux maladies, mais en réalité, on découvre qu'il possède des défenses insoupçonnées, estime Didier Trono. Il a hérité au cours de l'évolution d'un moyen de se prémunir contre la quasi-totalité des rétrovirus.» De même, le VIH a acquis au cours de son histoire, d'une manière ou

Les neuf gènes du VIH

Le VIH possède neuf gènes. Les cinq premiers sont indispensables à la survie du virus.

Pol assure la fabrication des enzymes transcriptase inverse, intégrase et protéase. La première traduit l'ARN du virus en ADN. La deuxième intègre l'ADN au génome de la cellule humaine. La troisième coupe les longs peptides produits par les gènes du virus – désormais intégrés au génome humain – aux bons endroits pour en faire des protéines fonctionnelles. La majorité des thérapies actuelles et en développement s'attaquent à ces trois enzymes.

Tat augmente l'expression des gènes viraux par rapport aux gènes humains.

Rev organise l'expression des gènes viraux dans le temps. Il définit donc les différentes phases de l'infection.

Env synthétise les protéines de l'enveloppe du virus.

Gag synthétise les protéines de la matrice et du noyau du virus.

Les quatre gènes suivants sont considérés comme accessoires.

Nef modifie l'environnement de la cellule infectée de manière à ce que les conditions soient propices à la réplication du virus.

Vif désamorce l'attaque d'APOBEC3G, la protéine humaine de défense contre les rétrovirus.

Vpr semble impliqué dans le processus d'entrée de l'ADN viral dans le noyau de la cellule infectée.

Vpu est mis à contribution lorsque le virus sort de la cellule-hôte pour en infecter d'autres. **AVs**

humain

d'une autre, le gène vif. Cela s'est produit bien avant que le virus ne se transmette à l'homme. A une époque où il ne circulait que parmi les singes, voire une autre espèce animale.

Il n'est pas trivial de transformer la découverte d'APOBEC3G et de son mode d'action en une thérapie antisi-da. Si les chercheurs parviennent à caractériser précisément sa structure spatiale ainsi que celle de vif, ils pourront alors tenter de développer une molécule capable de contrecarrer l'effet suppressif de la protéine virale. Une voie qui risque de demander plusieurs années de recherche et qui n'est pas assurée d'intéresser les compagnies pharmaceutiques.

Contre l'hépatite B

Une autre idée serait de se servir d'APOBEC3G pour lutter contre l'hépatite B, qui n'est pas un rétrovirus à proprement parler mais qui comporte dans son cycle naturel une phase de rétro-transcription. Le virus de l'hépatite B agit dans les cellules du foie, là où la protéine saboteuse n'est justement pas fabriquée. Pourrait-on injecter l'APOBEC3G dans l'organe? «Nous sommes actuellement en train de tester son efficacité contre le virus de l'hépatite B, note Didier Trono. Mais il faut dire que si l'APOBEC3G est un antiviral, il est aussi une protéine mutagène. Elle pourrait en fin de compte se révéler néfaste pour le foie.» La question qui taraude également les chercheurs est

de savoir, au fond, à quoi cette protéine peut bien servir, en plus de son action de saboteuse de rétrovirus. «Cette fonction de défense a probablement été acquise par hasard, estime Didier Trono. Il est probable que son pouvoir mutagène serve aussi à autre chose. Il reste à savoir à quoi.»

Anton Vos

www.tronolab.unige.ch/

