Découverte de deux facteurs qui ouvrent la porte à l'infection par le virus de l'hépatite C : vers une nouvelle classe d'antiviraux?

Une collaboration internationale conduite par Thomas Baumert (Unité Inserm 748 « Interactions virus-hôte et maladies hépatiques », Université de Strasbourg) aboutit à identifier deux nouveaux facteurs qui jouent un rôle important dans l'entrée du virus de l'hépatite C (VHC) dans les cellules du foie. En montrant qu'il est possible d'inhiber in vitro et chez un modèle animal ces facteurs qui expriment une enzyme spécifique, les chercheurs ouvrent la voie à la possibilité d'une nouvelle classe de médicaments. Ces travaux, financés par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), l'Union Européenne, l'Agence nationale de la recherche (ANR) et l'INCa sont publiés *online* sur le site de la revue *Nature Medicine* du 24 avril 2011.

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est une cause majeure d'hépatite chronique dans le monde, touchant plus de 170 millions de personnes. L'infection souvent détectée plusieurs années après la transmission, évolue silencieusement vers la cirrhose ou le cancer du foie. Malgré les progrès, les classes de médicaments dont on dispose ne sont malheureusement pas efficaces chez tous les patients et nombre d'entre eux développent des résistances aux antiviraux. A ce jour il n'y a pas de vaccin. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques reste donc un enjeu important.

L'équipe dirigée par Thomas Baumert (Unité Inserm 748, Université de Strasbourg), en collaboration avec des équipes de l'IGBMC Strasbourg, les Universités de Lyon, Birmingham, Glasgow, Freiburg, Hanovre, Boston et Harvard Boston, ainsi qu'avec les services hospitaliers de Strasbourg, avec le soutien de l'ANRS, de l'Union européenne, de l'ANR, la région Alsace et l'Inca, a réalisé un criblage des cellules du foie, les hépatocytes, exprimant des enzymes particulières, les kinases. Les chercheurs souhaitaient en effet mieux connaître le rôle de ces enzymes dans l'infection par le VHC. Sur 58 kinases identifiées, les chercheurs ont déterminé le rôle important que jouent deux d'entre elles, EGFR et EphA2. Ces deux kinases facilitent l'assemblage des récepteurs du virus [1]

qui forment alors un « complexe de récepteurs » à la surface des cellules hépatocytaires. Elles jouent donc un rôle dans les premières étapes de l'infection. Les chercheurs ont ensuite inhibé l'une des deux kinases, l'EGFR, en utilisant un produit déjà utilisé dans le traitement du cancer du poumon, l'erlotinib, ainsi que des anticorps spécifiques : erlotinib et anticorps se révèlent capables de limiter l'entrée du VHC dans les hépatocytes in vitro. Mieux : les chercheurs ont testé dans un modèle de souris l'efficacité de l'erlotinib et ont pu retarder et réduire l'infection par le VHC chez les animaux.

Ces résultats contribuent à élucider la première étape clé du cycle viral du VHC, l'entrée virale, et permettent de mieux comprendre les interactions entre le virus et les cellules du foie. La découverte de ces nouveaux acteurs ouvre la voie également à de nouvelles stratégies antivirales ciblées sur les kinases. Les chercheurs projettent de mettre en place une étude clinique pilote pour évaluer l'efficacité de l'erlotinib chez des patients infectés par le VHC. L'objectif est de disposer d'une nouvelle classe d'antiviraux.

Source

EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy

Joachim Lupberger[1,2,§], Mirjam B. Zeisel[1,2,§], Fei Xiao[1,2], Christine Thumann[1,2], Isabel Fofana[1,2], Laetitia Zona[1,2], Christopher Davis[3], Christopher J. Mee[3], Marine Turek[1,2], Sebastian Gorke[4], Cathy Royer[1,2], Benoit Fischer

5

, Muhammad N. Zahid
1,2

, Dimitri Lavillette
6

, Judith Fresquet
6,

François-Loïc Cosset
6

, S. Michael Rothenberg
7

, Thomas Pietschmann
8

, Arvind H. Patel
9

, Patrick Pessaux
10

, Michel Doffoël
11

, Wolfgang Raffelsberger
12

, Olivier Poch
12

, Jane A. McKeating
3

, Laurent Brino
5

and Thomas F. Baumert
1,2,11

[1]Inserm, U748, Strasbourg, France, [2]Université de Strasbourg (UdS), France, [3]Hepatitis C Research Group, Division of Immunity and Infection, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom,
4

Department of Medicine II, University of Freiburg, Freiburg, Germany,
5

High Throughput Screening platform, IGBMC, Inserm, U964, UMR7104 CNRS, UdS, Illkirch, France

,
6

Université de Lyon, UCB-Lyon1, IFR128, Inserm, U758, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Lyon, France

,
7

Massachusetts General Hospital Cancer Center, Howard Hughes Medical Institute and Harvard Medical School, Charlestown, MA, USA

,
8

Division of Experimental Virology, TWINCORE, Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Hanover, Germany

,
9

MRC - University of Glasgow Centre for Virus Research, UK

,
10

Pôle des Pathologies Digestives Hépatiques et Transplantation, Hôpitaux Universitaires Strasbourg, France

,
11

Pôle Hépato-digestif, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France,
12

IGBMC, Inserm, U964, UMR7104 CNRS, UdS, Illkirch, France,

§ These authors contributed equally

Nature Medicine, advanced online publication 24 avril 2011, http://dx.doi.org/10.1038/nm.2341