

Conception d'un inhibiteur universel des oncoprotéines du virus à papillome humain

Des chercheurs du laboratoire Biotechnologie et signalisation cellulaire de l'École Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg ont conçu et validé un inhibiteur bivalent universel à haute affinité d'une oncoprotéine majeure, impliquée dans les cancers induits par les papillomavirus humains (HPV), responsables de 100% des cancers du col de l'utérus et certains cancers de la tête et du cou. L'inhibiteur reconnaît l'oncoprotéine produite par tous les types de virus à haut risque oncogène, et engendre la mort par "suicide programmé" des cellules tumorales. Ces travaux publiés dans la revue *Angewandte Chemie International Edition*, ouvrent de nouvelles perspectives pour le diagnostic et la thérapie des cancers induits par HPV.

Les virus à papillome humains (HPV) dits à « haut risque muqueux»¹ (HPV-hrm) provoquent les cancers du col de l'utérus et sont également impliqués dans un nombre croissant de cancers de la tête et du cou. Lorsque le virus HPV infecte des cellules saines, il doit provoquer la multiplication de ces cellules pour se reproduire. Deux de ses protéines, E6 et E7, induisent cette prolifération cellulaire menant à l'oncogénèse, d'où leur nom d'"oncoprotéines".

L'équipe "Oncoprotéines" du laboratoire Biotechnologie et signalisation cellulaire à Illkirch avait précédemment obtenu les structures tridimensionnelles de complexes de E6 avec des fragments issus de deux de ses protéines-cibles majeures : d'une part, un "domaine PDZ" issu de la protéine cellulaire MAGI-1 (impliquée dans l'adhésion et la polarité cellulaires) et d'autre part, un "motif LxxLL" issu de l'enzyme "ubiquitine ligase" cellulaire E6AP.

À partir de ces données structurales, les chercheurs ont conçu et testé une "protéine de fusion" combinant dans une même molécule les deux fragments liant E6 : domaine PDZ et motif LxxLL (Figure 1). Cette protéine, appelée "chimère PDZ-LxxLL" possède une très forte affinité pour des protéines E6 produites par tous les HPV-hrm oncogènes. De plus, la chimère PDZ-LxxLL, introduite dans des cellules issues de différentes tumeurs induites par HPV, a provoqué de manière très efficace la mort par apoptose, ou suicide cellulaire programmé, de ces cellules tumorales (Figure 2).

Ce travail, innovant à plus d'un titre, montre que l'on peut construire des ligands inhibiteurs hautement actifs et spécifiques de protéines virales pathogènes en combinant des fragments de leurs protéines-cibles naturelles. Cette stratégie a plusieurs avantages : 1) le ligand est dit "bifonctionnel" ou "bivalent", en ce qu'il contient deux sites de liaison à l'oncoprotéine virale E6. Ceci lui confère, selon un phénomène appelé "avidité", un gain d'affinité d'environ 1000 par rapport à chacun des sites considérés séparément, 2) Les deux sites de l'oncoprotéine ciblés par le ligand sont précisément les deux sites qui médient les activités oncogéniques de E6. Ceci fait du ligand un inhibiteur compétitif puissant de ces activités oncogéniques, 3) étant constituée de deux fragments de protéines ciblées par toutes les protéines E6 oncogènes, la chimère est donc capable de les capturer toutes. Ces différentes propriétés de la chimère PDZ-LxxLL lui confèrent un double potentiel d'application, d'une part pour le diagnostic des tumeurs induites par HPV et d'autre part pour la thérapie par destruction ciblée de ces tumeurs.

1. Type à haut risque : Les virus HPV se classifient à haut risque et à bas risque suivant leur capacité à induire ou ne pas induire le cancer. 13 types à haut risque du virus du papillome humain ont été répertoriés par l'Organisation Mondiale de la Santé: les HPV 16, 18, 45, 31, 33, 35, 39, 51, 59, 56 et 68.

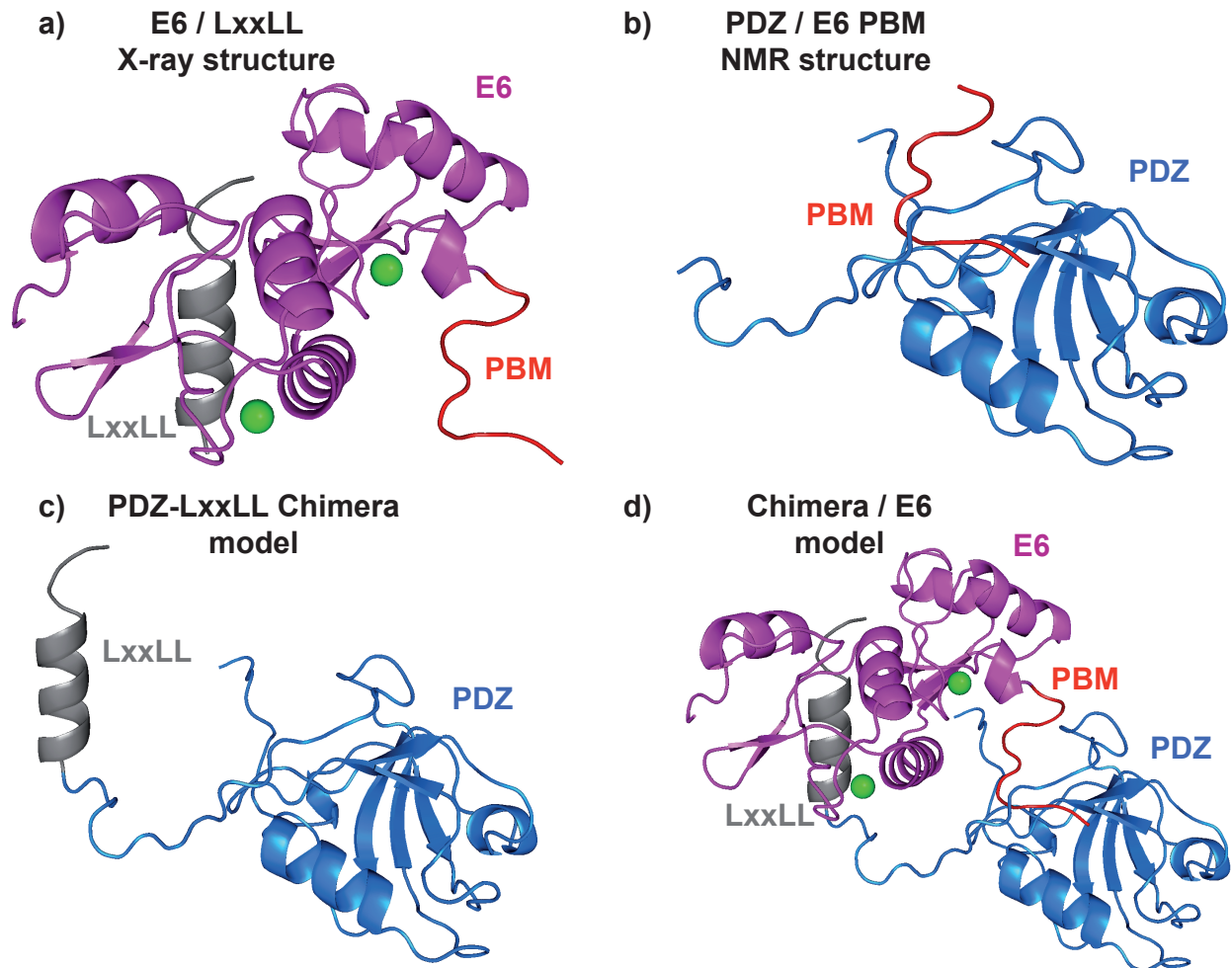


Figure 1. Conception et modélisation d'un ligand chimérique bivalent des protéines E6 de HPV à haut risque muqueux, à partir des données structurales du laboratoire. a) Structure tridimensionnelle du complexe entre l'oncoprotéine E6 du HPV de type 16 et le motif LxxLL de l'ubiquitine-ligase cellulaire E6AP (Ref. 2). Le motif LxxLL en forme d'hélice (en gris) est capturé par la protéine E6 (violet). La région C-terminale de E6 capable de lier les domaines PDZ (et donc nommée "PBM" pour "PDZ-Binding-Motif"), est représentée en rouge. b) Structure tridimensionnelle du complexe entre la région C-terminale de E6 (PBM, en rouge) et un domaine PDZ de la protéine cellulaire MAGI1 (en bleu) (Ref. 1). c) Structure, modélisée par ordinateur, de la "chimère PDZ-LxxLL". d) Structure, modélisée par ordinateur, de la "chimère PDZ-LxxLL" en complexe avec la protéine E6. Ce modèle montre que les deux sites de la protéine E6 importants pour ses fonctions oncogéniques sont simultanément bloqués par le motif LxxLL et par le domaine PDZ de la chimère.

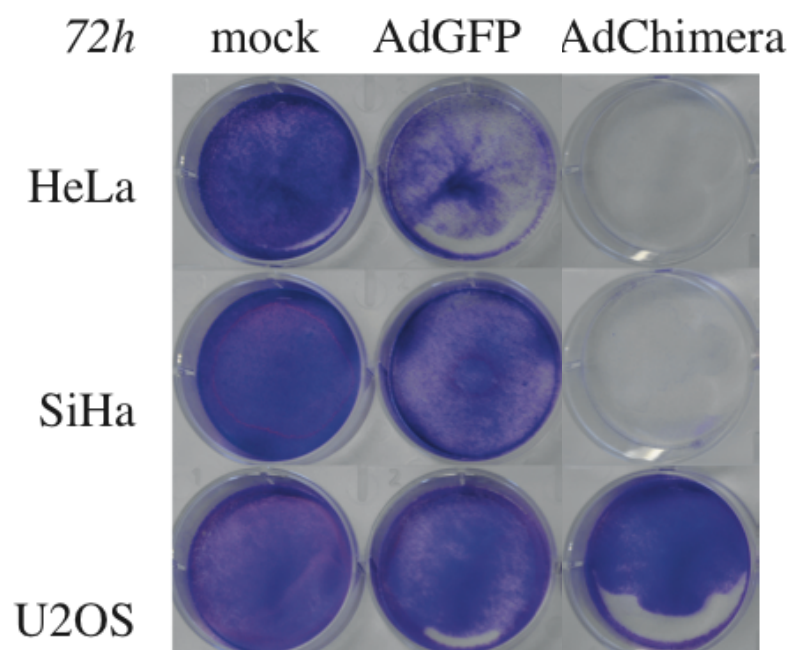


Figure 2. L'expression de la chimère PDZ-LxxLL tue de façon spécifique les cellules HPV-positives issues de cancers du col de l'utérus. a) Des cellules U2OS (HPV-), SiHa (HPV16+) and HeLa (HPV18+) cells ont été mises en contact 72 heures avec aucun adénovirus (Mock), avec un adénovirus exprimant la protéine contrôle GFP (AdGFP), ou un adénovirus exprimant la protéine chimère PDZ-LxxLL. Le marquage au cristal violet, permettant d'identifier les cellules viables, révèle une mort cellulaire massive pour les cellules HPV+ HeLa and SiHa exprimant la chimère, alors que ces mêmes cellules HPV+ survivent en présence de la protéine contrôle GFP, et que la viabilité des cellules HPV- n'est altérée ni par la chimère ni par la GFP.

En savoir plus

[Targeting the Two Oncogenic Functional Sites of the HPV E6 Oncoprotein with a High-Affinity Bivalent Ligand.](#)

Ramirez J, Poirson J, Foltz C, Chebaro Y, Schrappe M, Meyer A, Bonetta A, Forster A, Jacob Y, Masson M, Deryckère F, Travé G.

Angew Chem Int Ed Engl. 2015 Jun 26;54(27):7958-62. doi: 10.1002/anie.201502646.

Contact chercheur

Gilles Travé

Biotechnologie et Signalisation Cellulaire
 CNRS UMR 7242, Université de Strasbourg
 300 Boulevard Sébastien Brandt
 BP 10413
 67412 Illkirch Cedex

Tel : 03 68 85 47 20
 gilles.trave@unistra.fr