

Paris, le 23 mars 2015

Communiqué de presse

Cibler un récepteur de l'hôte plutôt que le virus : une nouvelle approche expérimentale contre le virus de l'hépatite C.

Une collaboration internationale conduite par le Professeur Thomas Baumert (Unité mixte de recherche 1110 Inserm/Université de Strasbourg « Institut de recherche sur les maladies virales et hépatiques ») met en évidence qu'un anticorps monoclonal spécifiquement dirigé contre la claudine-1, une protéine du foie essentielle à l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), permet de prévenir et de traiter une infection chronique par ce virus dans un modèle animal. Cet anticorps, dont on savait qu'il inhibe l'entrée du VHC et empêche ainsi l'initiation de l'infection, se révèle également capable d'éliminer les cellules infectées. Cette découverte, publiée dans une lettre de *Nature Biotechnology* le 23 mars 2015, ouvre la voie au développement d'une approche non seulement préventive pour l'hépatite C mais aussi thérapeutique.

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) entraîne une cirrhose hépatique et un cancer du foie, seconde cause de décès par cancer dans le monde. Ces complications sont des indications majeures pour la transplantation hépatique mais la réinfection du greffon par le VHC est un défi. A ce jour il n'y a pas de vaccin et les nouveaux traitements récemment mis au point ne sont actuellement accessibles qu'à une minorité de patients à travers le monde en raison de leurs coûts élevés. Le développement de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques est donc toujours d'actualité.

L'équipe dirigée par le Pr Thomas Baumert (Unité mixte de recherche 1110 Inserm/Université de Strasbourg « Institut de recherche sur les maladies virales et hépatiques»), en collaboration avec des équipes internationales, a décidé de cibler une protéine du foie essentielle à l'infection virale plutôt que de cibler le virus. Ils ont choisi la claudine-1, une molécule importante pour les premières étapes de l'infection par le VHC et impliquée dans les contacts cellulaires.

En utilisant des modèles de souris ayant un foie de type humain, les chercheurs montrent qu'un anticorps monoclonal dirigé contre la claudine-1 peut prévenir l'infection par le VHC en bloquant l'entrée du virus dans les cellules du foie. De manière surprenante, les chercheurs ont également observé que cet anticorps permet de traiter l'infection chronique par le VHC en inhibant l'activation de voies de signalisation intracellulaires dont le virus a besoin pour survivre. En conséquence, les cellules infectées disparaissent et sont progressivement remplacées par des cellules non-infectées.

L'avantage de cette stratégie est qu'elle ne nécessite pas d'être associée à un antiviral. De plus, en utilisant différentes souches virales, les chercheurs montrent que le virus peut difficilement échapper à cet anticorps et développer une résistance.

"Claudine-1" est une protéine habituellement localisée dans les jonctions serrées qui sont des points de contact entre cellules adjacentes. Il est intéressant de noter que des protéines de jonction serrées constituent des récepteurs pour d'autres pathogènes, tels que le virus de la dengue ou les shigelles. Cette approche innovante par injection d'un anticorps monoclonal dirigé contre une protéine de la cellule hôte permet d'entrevoir le développement d'une stratégie vaccinale et de nouvelles approches thérapeutiques contre le VHC et également contre d'autres pathogènes utilisant des mécanismes d'infection similaires.

Cette étude a reçu le soutien de l'Union Européenne (ERC, INTERREG-IV-Rhin Supérieur-FEDER, FP7), l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), les Laboratoires d'Excellence HepSYS et netRNA de l'Agence nationale de la recherche (ANR), la Fondation ARC pour la recherche contre le cancer, l'IHU MIX-Surg, la Fondation Wilhelm Sander, la Région Alsace, l'Institut National du Cancer, l'Inserm, le Centre National de la Recherche Scientifique, l'Université de Strasbourg, l'Université de Gand (GOA 01G01712), la Research Foundation—Flanders) et Cardiex (Nantes).

Source

Clearance of persistent hepatitis C virus infection in humanized mice using a claudin-1-targeting monoclonal antibody

Laurent Maily^{1, 2}, Fei Xiao^{1, 2, *}, Joachim Lupberger^{1, 2, *}, Garrick K. Wilson³, Philippe Aubert^{4, 5, 6}, François H. T. Duong⁷, Diego Calabrese⁷, Céline Leboeuf^{1, 2}, Isabel Fofana^{1, 2}, Christine Thumann^{1, 2}, Simonetta Bandiera^{1, 2}, Marc Lütgehetmann⁸, Tassilo Volz⁸, Christopher Davis³, Helen J. Harris³, Christopher J. Mee³, Erika Girardi^{2, 9}, Béatrice Chane-Woon-Ming^{2, 9}, Maria Ericsson¹⁰, Nicola Fletcher³, Ralf Bartenschlager^{11, 12}, Patrick Pessaix^{1, 2, 13}, Koen Vercauteren¹⁴, Philip Meuleman¹⁴, Pascal Villa^{2, 15}, Lars Kaderali¹⁶, Sébastien Pfeffer^{2, 9}, Markus H. Heim⁷, Michel Neunlist^{4, 5, 6}, Mirjam B. Zeisel^{1, 2}, Maura Dandri⁸, Jane A. McKeating³, Eric Robinet^{1, 2, §} and Thomas F. Baumert^{1, 2, 13, §}

¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1110, Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, Strasbourg, France; ²Université de Strasbourg, Strasbourg, France; ³Hepatitis C Research Group, Institute for Biomedical Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; ⁴Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U913, Nantes, France; ⁵Université de Nantes, Nantes, France; ⁶Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, CHU Nantes, Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes, France; ⁷Department of Biomedicine, Hepatology Laboratory, University of Basel, Basel, Switzerland; ⁸I. Department of Internal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ⁹Architecture et Réactivité de l'ARN, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire du CNRS – UPR 9002, Strasbourg, France; ¹⁰Electron Microscopy Facility, Harvard Medical School, Boston, USA; ¹¹Department of Infectious Diseases, Molecular Virology, Heidelberg University, Heidelberg, Germany; ¹²German Centre for Infection Research, Heidelberg University, Heidelberg, Germany; ¹³Pôle Hépatologie-Digestif, Institut Hospitalo-Universitaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; ¹⁴Center for Vaccinology, Ghent University, Ghent, Belgium; ¹⁵Plateforme de Chimie Biologique Intégrative de Strasbourg, UMS 3286 CNRS-UdS & FMTS, Illkirch, France; ¹⁶Institute for Medical Informatics and Biometry, Medical Faculty, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany.

*These authors contributed equally to the work.

§These authors contributed equally to the work.

Nature Biotechnology, Advance Online Publication March 23, 2015 (LETTERS)

doi: 10.1038/nbt.3179

Contacts

Pr Thomas Baumert

Inserm UMR 1110, "Institut de recherche sur les maladies virales et hépatiques"

Tél : +33 (0)3 68 85 37 03

Mobile : +33 (0)6 11 58 23 87

Thomas.Baumert@unistra.fr

ANRS

Noella Lefebvre

Tél. : +33 (0)1 53 94 60 21

Noella.lefebvre@anrs.fr

Inserm

Juliette Hardy

Tél : +33 (0)1 44 23 60 98

presse@inserm.fr

Université de Strasbourg

Anne-Isabelle Bischoff

Tel. : +33 (0) 3 68 85 16 27

Mobile : +33 (0)6 47 58 72 05

anne-isabelle.bischoff@unistra.fr