



Covid-19: la protéine Spike n'est plus la seule cible

Une équipe de recherche pilotée par l'UNIGE révèle l'existence d'une cavité cachée sur une protéine clé du SARS-CoV-2, à laquelle de futurs médicaments pourraient se fixer.

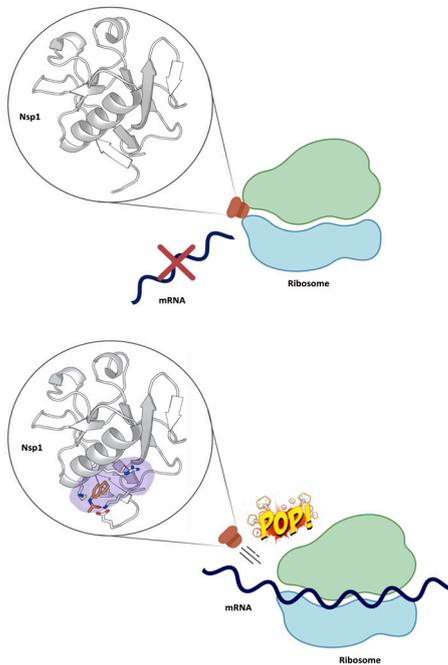
Avec l'émergence continue de nouveaux variants et le risque d'apparition de nouvelles souches du virus, le développement de thérapies innovantes contre le SARS-CoV-2 reste un enjeu majeur de santé publique. Actuellement, les protéines localisées à la surface du virus et/ou impliquées dans sa réplication sont les cibles thérapeutiques privilégiées, à l'instar de la protéine Spike visée par les vaccins. L'une d'entre elles, la protéine non structurale Nsp1, avait été encore peu étudiée. Une équipe de l'Université de Genève (UNIGE), en collaboration avec l'University College de Londres (UCL) et l'Université de Barcelone, révèle aujourd'hui l'existence d'une «poche» cachée à la surface de celle-ci. Cible médicamenteuse potentielle, cette cavité ouvre la voie au développement de nouveaux traitements contre le Covid-19 et d'autres coronavirus. Ces résultats sont à découvrir dans la revue *eLife*.

Le déploiement rapide de nouveaux vaccins et de nouveaux médicaments antiviraux a permis d'endiguer la pandémie de Covid-19, provoquée par le virus SARS-CoV-2. Malgré les progrès accomplis, le développement de nouvelles thérapies demeure impératif: l'émergence régulière de nouveaux variants - dont certains sont résistants aux traitements disponibles - et la possible apparition de nouvelles souches du virus représentent un risque de nouvelles pandémies. Pour combattre le virus, les protéines figurent en première ligne des cibles thérapeutiques. La plus connue est la protéine Spike, qui se situe à la surface du SARS-CoV-2 et lui donne son aspect «hérissé». Elle constitue la clé qui permet au virus de pénétrer dans nos cellules. C'est elle que visent les vaccins à ARN messager.

Une protéine clé peu étudiée

Mais le SARS-CoV-2 fabrique aussi d'autres protéines, dites «non structurales», en utilisant les ressources de nos cellules après y avoir pénétré. Il y en a seize. Elles sont indispensables à la réplication du virus. Certaines ont été étudiées en profondeur dans le cadre du développement de nouveaux médicaments. D'autres ont reçu moins d'attention. C'est le cas de la protéine Nsp1. Faute de cavités évidentes à sa surface qui permettent l'ancrage d'un potentiel médicament, les chercheurs/euses estimaient qu'elle ne pouvait pas constituer une cible de traitements.

«Nsp1 est pourtant un agent infectieux important du SARS-CoV-2, explique Francesco Luigi Gervasio, professeur ordinaire à la Section des sciences pharmaceutiques et à l'Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale de la Faculté des sciences de l'UNIGE, au Département de chimie et à l'Institut de biologie



Mécanisme d'action possible d'un médicament ciblant Nsp1. Dans les cellules infectées, Nsp1 bloque le canal de l'ARNm du ribosome en agissant comme un «bouchon» qui empêche l'expression de l'ARNm de l'hôte. La liaison d'un ligand à la poche cryptique proposée mise en évidence en violet pourrait empêcher le blocage médié par Nsp1 et finalement rétablir la capacité du ribosome à initier la traduction de l'ARNm.

contact

Francesco Luigi Gervasio

Professeur ordinaire
Section des sciences pharmaceutiques & Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale
Faculté des sciences
UNIGE

Chemistry Department
Institute of Structural and Molecular Biology
UCL

+41 22 379 42 42
Francesco.Gervasio@unige.ch

Alberto Borsatto

Assistant
Section des sciences pharmaceutiques & Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale
Faculté des sciences
UNIGE

+41 22 379 33 67
Alberto.Borsatto@unige.ch

DOI: [10.7554/eLife.81167](https://doi.org/10.7554/eLife.81167)

structurale et moléculaire de l'UCL. Cette petite protéine virale bloque sélectivement les ribosomes – c'est-à-dire les usines à protéines de nos cellules – les rendant inutilisables par nos cellules et empêchant ainsi la réponse immunitaire. Parallèlement, via les ribosomes, Nsp1 stimule la production de protéines virales.»

Révélee par des algorithmes

L'équipe du professeur Gervasio, en collaboration avec l'UCL et l'Université de Barcelone, révèle aujourd'hui l'existence d'une cavité «cachée» à la surface de Nsp1, pouvant constituer la cible de futurs médicaments contre le SARS-CoV-2. «Pour mettre au jour cette poche cryptique, partiellement cachée, nous avons effectué des simulations à l'aide d'algorithmes que nous avons développés», explique Alberto Borsatto, assistant à la Section des sciences pharmaceutiques et à l'Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale de la Faculté des sciences de l'UNIGE, premier auteur de l'étude. «Puis, afin de confirmer que cette poche pouvait être utilisée comme cible médicamenteuse, nous avons utilisé les techniques de criblage expérimental et de cristallographie par rayons X.»

L'équipe de recherche a ainsi testé un grand nombre de petites molécules pouvant potentiellement se fixer à la cavité de Nsp1 (criblage expérimental). Elle en a identifié une en particulier - appelée 5 acetylaminointhane ou 2E10 - qui a également permis de déterminer l'arrangement spatial des atomes composant la cavité (par cristallographie). Des données indispensables qui représentent la base du processus de développement de nouveaux médicaments.

«Ces résultats ouvrent la voie à la mise au point de nouveaux traitements ciblant la protéine Nsp1, non seulement pour lutter contre le SARS-CoV-2 et ses variants mais aussi contre d'autres coronavirus pour lesquels Nsp1 est présente», se réjouit Francesco Luigi Gervasio, dernier auteur de l'étude. Quant à la méthode développée pour révéler la poche cachée de Nsp1, elle pourra être mise à profit pour découvrir, à la surface d'autres protéines, de nouvelles cavités encore inconnues des scientifiques.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch