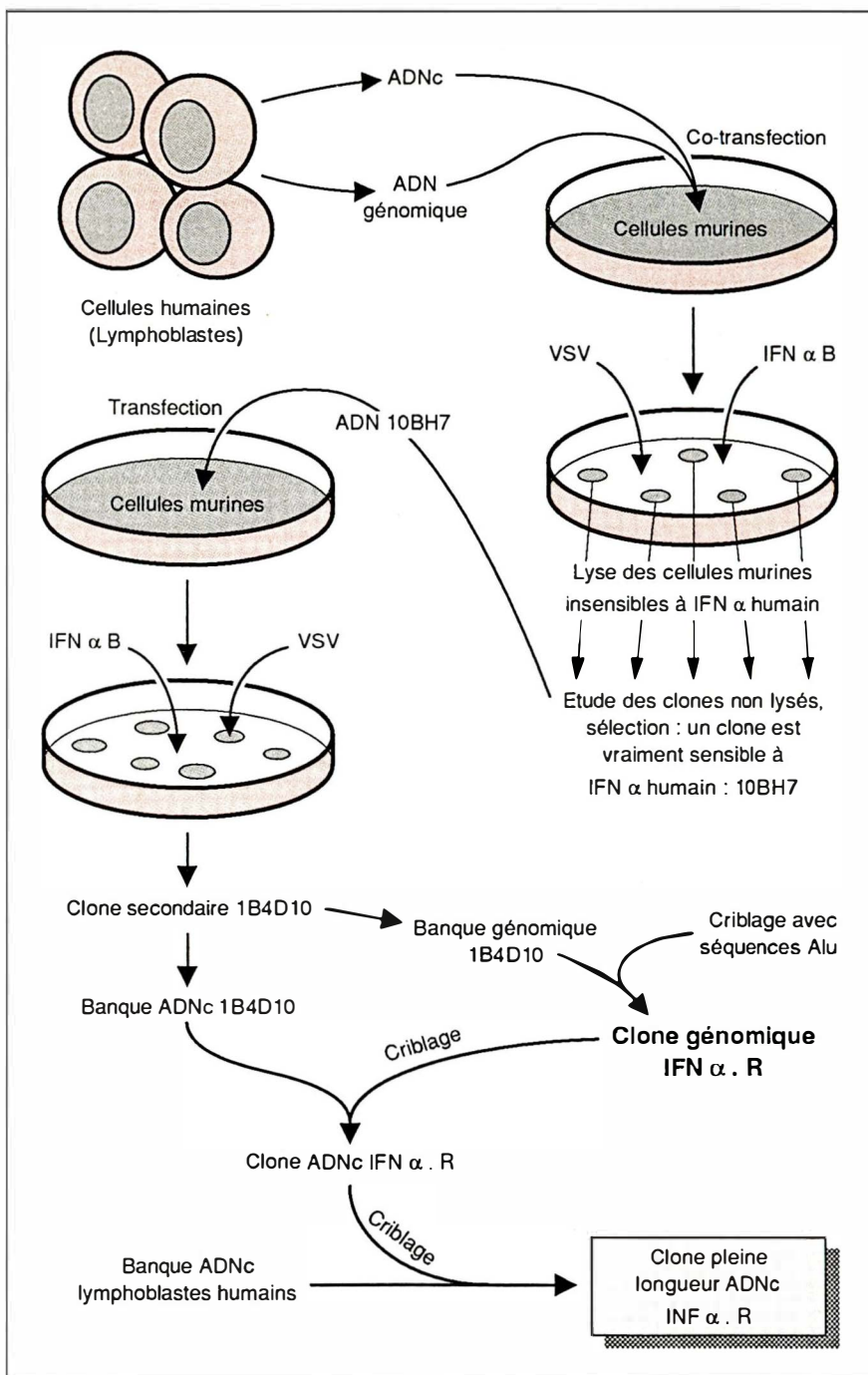


■■■ BRÈVE ■■■



■■■ **Activité anti-HIV d'un inhibiteur de la protéase virale.** Tenter d'empêcher le virus HIV-1 d'atteindre sa cible ou d'y pénétrer en interagissant avec son récepteur et chercher à bloquer sa réplication en inhibant l'étape nécessaire de transcription inverse de l'ARN viral constituent les deux principales voies de recherche d'une thérapie anti-HIV. T.J. McQuade *et al.* de la *Upjohn Company Kalamazoo* (MI, USA) et du NIH (Bethesda, MD, USA) ont opté pour une autre stratégie : l'inhibition de la protéase qui permet de cliver les précurseurs protéiques du virus en leur forme mature, protéines de structure et enzymes nécessaires à sa réplication [1]. Les auteurs ont synthétisé un analogue du substrat de la protéase, le peptide U81749, comportant un groupe dipeptidyl non hydrolysable au site de clivage. Ce composé est capable d'inhiber la protéase *in vitro* et la réplication du virus dans les lymphocytes circulants de façon beaucoup plus active que la pepstatine A, cet inhibiteur des aspartyl protéinases dont l'activité anti-HIV reste faible malgré les fortes concentrations utilisées. Le caractère réversible de cette inhibition limite encore l'efficacité d'une telle approche. L'absence de toxicité de ce type de molécule chez l'animal suggère cependant que des dérivés du peptide U81749, non toxiques mais permettant d'inhiber la protéase de façon irréversible, pourraient être produits.

[1. McQuade TJ, *Science* 1990 ; 247 : 454-6.]

Figure 1. **Principales étapes de l'isolement d'un clone pleine longueur d'ADNc du récepteur de l'interféron α (IFNα-R).** La base du criblage a consisté à rendre des cellules murines sensibles à l'interféron α humain, donc résistantes au virus de la stomatite vésiculaire (VSV) en présence d'IFNα. Cela a été obtenu par transfection avec de l'ADN de lymphoblastes humains. L'ADN d'un premier clone cellulaire résistant 10BH7 a servi à transfecter de nouvelles cellules murines. Un clone secondaire B4D10 a été obtenu sur les mêmes bases. Il a servi à construire une banque génomique et une banque d'ADNc. La première a été criblée avec des séquences Alu humaine. Un fragment génomique, ainsi isolé, a permis d'isoler un clone d'ADNc qui a lui-même été utilisé comme sonde pour cribler une banque d'ADNc de lymphoblastes humains. C'est de cette banque qu'a été isolé un clone contenant toute la séquence codante du récepteur d'IFNα humain.