

Santé

PHOTO ADOBESTOCK

Développer un médicament antiviral

Même s'il existe en théorie plusieurs options pour contrer un agent infectieux comme le coronavirus, le développement rapide d'un médicament antiviral demeure un défi colossal. Coup d'œil sur les approches envisagées par la biochimie contemporaine, pour combattre l'épidémie actuelle de COVID-19, causée par ce type de virus.



Le principal obstacle au développement de médicaments de thérapie antivirale est le parasitisme obligatoire des virus : étant incapables de se reproduire par eux-mêmes, les virus doivent intégrer leur matériel génétique dans le génome de nos cellules et utiliser par la suite la cellule infectée comme une usine de fabrication de nouveaux virus. La principale conséquence de cette prise d'otage cellulaire est qu'il devient extrêmement difficile de distinguer le virus de nos propres cellules, et donc de développer des agents antiviraux qui ciblent spécifiquement le virus sans provoquer d'interférence avec le métabolisme cellulaire normal.

CIBLES VIRALES

Une tâche difficile, mais pas impossible, car chacune des étapes utilisées par le virus pour se reproduire représente une cible d'intervention biochimique potentielle. Par exemple, puisque le virus doit tout d'abord se lier à des récepteurs à la surface des cellules pour pouvoir y pénétrer, on peut envisager le design de molécules qui bloquent spécifiquement cette interaction pour empêcher l'infection. On peut aussi cibler la réplication du génome viral et son intégration dans le génome cellulaire, ou encore les processus impliqués dans la maturation des protéines virales, essentielles à la libération des nouveaux virus. Dans certains cas, le contrôle de l'infection virale requiert le ciblage de plusieurs de ces phénomènes en même temps : la trithérapie contre le VIH, par exemple, contient typiquement un ou deux inhibiteurs de la réplication du génome viral, combinés avec un inhibiteur de la protéase impliquée dans la maturation des virions (nouveaux virus).

En ce qui concerne les coronavirus, comme le SARS-CoV (res-

pensable de l'épidémie de SRAS de 2002) et le SARS-CoV-2 (responsable de l'épidémie actuelle de COVID-19), une approche qui suscite actuellement beaucoup d'intérêt est de combattre l'infection à la source, en bloquant l'interaction du virus avec les cellules des voies respiratoires.

PORTE D'ENTRÉE

Une caractéristique de ces deux coronavirus est la présence de structures en forme de pics à leur surface qui sont impliqués dans leur liaison avec une protéine appelée ACE2 (angiotensin converting enzyme 2), présente en grandes quantités au niveau des poumons et du cœur⁽¹⁾. Des études sur le coronavirus SARS-CoV ont montré que cette interaction entre le virus et ACE2 est fort complexe : une protéine présente dans les pics du virus est tout d'abord coupée par une enzyme appelée TMPRSS2 présente à la surface des cellules, ce qui expose par la suite une région impliquée dans la liaison avec ACE2. Selon un article récemment publié dans le très prestigieux journal de recherche *Cell*, le coronavirus SARS-CoV-2 utilise le même procédé que son cousin SARS-CoV pour pénétrer dans les cellules pulmonaires, ce qui laisse penser que le blocage de cette interaction avec la protéine ACE2 pourrait s'avérer une excellente stratégie pour contrer ce virus.

EFFORTS STRATÉGIQUES

Deux approches peuvent être envisagées : d'une part, les chercheurs ont observé que des anticorps produits par les patients infectés par le SARS-CoV en 2002 étaient capables de bloquer, au moins en partie, la liaison du SARS-CoV-2 aux cellules. Ce blocage partiel s'explique par le fait que les deux virus ne sont qu'à 75 % identiques,

mais il est probable que le développement d'anticorps plus spécifiques contre le virus pourrait empêcher son entrée dans les cellules.

D'autre part, une autre stratégie est de bloquer l'interaction du virus avec ACE2 en ciblant plutôt la protéine intermédiaire impliquée dans la formation du complexe (TMPRSS2). Cette approche semble prometteuse, car les chercheurs ont montré qu'un inhibiteur de cette protéine, le camostat mésylate, abolit l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules pulmonaires⁽²⁾.

Les efforts pour caractériser encore plus en détail l'interaction entre le virus et la protéine ACE2 se poursuivent à un rythme effréné et les structures moléculaires à très haute résolution des protéines présentes dans les pics à la surface du virus⁽³⁾ et de la protéine ACE2⁽⁴⁾ viennent d'être déterminées par cryomicroscopie électronique. On peut d'ores et déjà prédire que les informations structurales acquises par ces études biochimiques, combinées aux techniques de modélisation moléculaire qui simulent les mouvements de ces molécules, permettront de concevoir une toute nouvelle génération de médicaments antiviraux destinés à bloquer l'entrée des coronavirus. La recherche est en mode grande vitesse, pour contrer cette pandémie.

(1) Zhou P *et coll.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273.
 (2) Hoffmann M *et coll.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020, publié en ligne le 4 mars 2020.
 (3) Wrapp D *et coll.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260-1263.
 (4) Yan R *et coll.* Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, publié en ligne le 4 mars 2020.



Perdez 20, 30 ou 40 livres

rapidement et sans avoir faim :
diète aux protéines
ou basses calories

Nous vous proposons
une solution efficace
et durable.

Suivi assuré par
des professionnels
de la santé.

- Rosemère**
274, boul. Labelle **NOUVEAU** 450 433-2227
- Montréal**
Crémazie ou Jarry
8415, rue St-Denis bur.: 109 514 279-3999
- Longueuil**
644, Curé Poirier O. bur.: 101 450 679-4343
- Laval**
Montmorency
1755, boul. du Souvenir 450 662-3222
- Repentigny**
258, boul. Brien 450 470-1111
- St-Hyacinthe**
2595, ave Ste-Anne, bur.: 204 450 261-9898
- St-Jérôme**
60, de Martigny Ouest 450 438-8686
- Sherbrooke**
21 Morris, bureau 2 819 346-4455

Bureau à Trois-Rivières.
13 CLINIQUES POUR VOUS SERVIR !



Ligne sans frais : 1 888 853-9898
cliniquemaigririnsante.ca

**Richard
Béliveau**
Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

