

Covid-19 : la chimie médicinale à l'assaut des mécanismes de propagation virale

La crise actuelle due au SARS-CoV-2 et sa maladie associée Covid-19 mettent en lumière toute la fragilité de nos sociétés devant une redoutable pandémie, considérée à tort depuis de nombreuses années comme un événement pas assez probable pour s'y préparer correctement. Il y a dix-huit ans, les coronavirus étaient des virus d'intérêt vétérinaire, étudiés en France seulement à l'INRA par l'équipe d'Hubert Laude. L'irruption du SRAS-CoV en 2003 a changé la donne, entraînant d'importantes recherches dans les années qui suivirent [1]. L'émergence du nCoV en 2019, qui n'a malheureusement rien d'inattendu, va sans aucun doute accélérer prodigieusement la recherche sur ces virus fascinants.

Les enseignements du SARS

Les coronavirus ont un génome à ARN et la taille de celui du SARS en est le premier élément remarquable : environ 30 000 nucléotides, soit environ deux à trois fois plus que les autres virus à ARN connus jusqu'à présent (virus de l'hépatite C, dengue, chikungunya, poliovirus...). Ce génome est relargué par le virus dans la cellule sous la forme d'un ARN de même polarité qu'un ARN messager cellulaire. Par un mécanisme sophistiqué et unique, il exprime deux grandes polyprotéines, 1a et 1ab, qui sont maturées en enzymes et protéines diverses, mais aussi une dizaine de protéines structurales qui vont reconstituer la particule virale dans sa forme quasi sphérique, hérissée de spicules qui lui ont donné cet aspect en « couronne » sous le microscope.

Fin janvier 2002, surprise : la séquence du génome montre que le nCoV est en fait très proche du virus émergent SRAS de 2003, responsable du « syndrome respiratoire aigu sévère » (SRAS-CoV). Nous sommes donc actuellement en présence d'un SARS 2.0 en quelque sorte (le sigle dérivant de l'acronyme anglais « severe acute respiratory syndrome coronavirus » étant maintenant adopté par tout le monde) [2]. Lorsque le SARS 1.0 est arrivé en 2003, la surprise a été totale. La recherche sur le vaccin a commencé sur les chapeaux de roue, avec un refrain désormais bien connu de la génération qui a vu émerger le VIH/sida au milieu des années 1980 : « Nous aurons le vaccin dans quatre ans » (de nos jours, on entend même six mois à un an). Lors de l'irruption du SARS 2.0, soit dix-sept ans après, il a bien fallu se rendre à l'évidence : le vaccin contre le SARS 1.0 n'a jamais vu le jour. Il est plus difficile que prévu et son utilité interroge : rien n'est moins sûr qu'il eût pu protéger contre le SARS 2.0 actuel. En effet, la protéine de spicule (« spike »), cible majeure du vaccin, est fort différente entre SARS 1.0 et SARS 2.0. Normal, car elle est soumise à une forte pression de sélection dans les organismes infectés, et elle évolue donc rapidement. Elle a notamment évolué pour rendre le SARS 2.0 beaucoup plus transmissible [3].

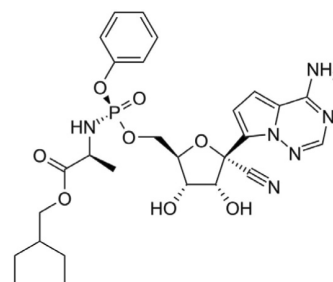
Il en est tout autre des protéines qui fabriquent des copies du génome, principalement issues de la polyprotéine 1ab : ces dernières ont pour tâche de fabriquer environ 30 000 bases d'ARN génomique, bien à l'abri dans des usines cellulaires,

pendant que – pour schématiser – les protéines issues de la polyprotéine 1a et les protéines structurales combattent et protègent de la réponse immunitaire innée de la cellule hôte.

Deux protéines clés constituent ce noyau dur dédié à la synthèse du génome : l'ARN-polymérase ARN-dépendante nsp12 (et deux cofacteurs nsp7 et nsp8), et une exonucléase nsp14. Ce qui est absolument remarquable, c'est que ces enzymes sont extrêmement semblables entre SARS 1.0 et SARS 2.0, avec plus de 95 % d'identité en acides aminés. Donc un médicament qui les prend pour cible aurait sûrement bien fonctionné – et fonctionnera – indistinctement sur SARS 1.0 et SARS 2.0.

Quels sont ces médicaments ? Et quel rôle pour la chimie médicinale ?

Il suffit de regarder ce que cette dernière a réalisé dans la lutte contre le VIH et, plus récemment, contre le virus de l'hépatite C. Des analogues de nucléosides constituent la base des régimes thérapeutiques qui ont sauvé et sauvent encore tous les jours tant de vies [4]. Lorsqu'ils sont donnés aux patients, ces analogues pénètrent dans les cellules. On peut même les modifier chimiquement pour les guider vers certains tissus, et ils sont activés en nucléosides 5'-triphosphates, devenant ainsi de parfaits leurres pour l'ARN polymérase virale. En les utilisant, cette dernière scelle le sort du virus car la synthèse du génome soit s'arrête, soit synthétise un génome codant pour « un grand n'importe quoi » génétique... Dans son évolution, le coronavirus a dû adapter sa machinerie de synthèse de grand génome ARN pour la réaliser très vite et échapper à la détection par l'immunité cellulaire innée. Cela s'est fait au détriment de la fidélité de réplication, problème que le virus a résolu en incorporant un système de relecture et correction d'épreuve sous la forme d'une exonucléase [5-6]. Cette dernière va-t-elle réparer les dégâts faits dans son génome par les analogues de nucléotides ? C'est probablement pour cela que la ribavirine, molécule active contre de nombreux virus à ARN, ne l'est pas contre les coronavirus : une fois activée en 5'-triphosphate, elle est incorporée dans l'ARN viral, mais enlevée par l'exonucléase pour que l'ARN polymérase reproduise fidèlement un génome fonctionnel [7]. Mais déjà, les chimistes ont préparé la contre-attaque : certains analogues de nucléo(t/s)ides, comme le remdesivir par exemple, fonctionnent bien sur les coronavirus [8] :



Cette molécule possède des fonctionnalités chimiques qui n'altèrent pas son usage par l'ARN polymérase du SARS, mais qui, par contre, réduisent fortement la réparation par l'exonucléase [9]. Ainsi, la synthèse d'ARN viral est bel et bien stoppée. Et comme tous les coronavirus possèdent un jeu d'enzymes de réplication extrêmement proches les uns des autres, il est pratiquement certain que le remdesivir aura une activité large spectre chez les coronavirus, et donc contre un futur nCoV ou SARS 3.0.

Et la chloroquine dans tout ça ? Les essais en cours, dont les résultats positifs ou négatifs seront très bientôt disponibles et certifiés par des équipes du monde entier, nous disent déjà plusieurs choses :

- il faut traiter le plus tôt possible après l'infection, et pour cela il faut bien sûr des diagnostics précoces et fiables ;
- s'attaquer à un « mécanisme » conservé (ici, la fusion du virus dans la cellule) a plus de chances de fonctionner que s'attaquer à un « composant structural » (la « spike » elle-même avec un anticorps) car, comme pour les analogues de nucléosides, les mécanismes conservés restent et les versions de protéines de surface passent, inlassablement poussées par l'évolution à changer...

[1] Snijder E.J. *et al.*, Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage, *J. Mol. Biol.*, **2003**, 331, p. 991.

[2] Zhou P. *et al.*, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature*, **2020**, 579, p. 270.

[3] Coutard B. *et al.*, The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade, *Antiviral Res.*, **2020**, 176:104742.

[4] De Clercq E., Li G., Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), *Clin. Microbiol. Rev.*, **2016**, 29, p. 695.

[5] Minskaia E. *et al.*, Discovery of an RNA virus 3'→5' exonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, 103, p. 5108.

[6] Bouvet M. *et al.*, RNA 3'-end mismatch excision by the severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein nsp10/nsp14 exonuclease complex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2012**, 109, p. 9372.

[7] Ferron F. *et al.*, Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2018**, 115, p. E162.

[8] Pruijssers A.J., Denison M.R., Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections, *Curr. Opin. Virol.*, **2019**, 35, p. 57.

[9] Agostini M.L. *et al.*, Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease, *mBio*, **2018**, 9, doi: 10.1128/mBio.00221-18.

Bruno CANARD,
Directeur de recherche au CNRS dans le laboratoire « Architecture et fonction de molécules biologiques », Aix-Marseille Université.

* bruno.canard@afmb.univ-mrs.fr

TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS ILLUSTRÉS

En 1869, Dmitri Mendeleïev pose les premiers concepts du tableau périodique des éléments, l'alphabet de la chimiste. Près de 150 ans de recherche seront nécessaires pour confirmer l'existence des 118 atomes qui le constituent. Associés en une infinité d'assemblages par la nature et le chimiste, ces atomes sont à la base des innovations et des objets de notre quotidien. Derrière ce tableau se cache une modernité que l'on prend plaisir à (re)découvrir.

LÉGENDE

- HALOGÈNES
- GAZ NOBLES
- MÉTAUX ALCALINS
- MÉTAUX ALCALINO-TERREUX
- MÉTAUX DE TRANSITION
- LANTHANIDES
- ACTINIDES
- AUTRES

■ Les cases sans illustration correspondent aux atomes artificiels

Numéro atomique — 29 — 63,55 — Masse molaire (g/mol)

— Cu — Symbole chimique

— CUIVRE — Nom

Pour en savoir plus, lelementarium.fr

FRANCE CHIMIE #GracealaChimie #AnnedelaChimie Société Chimique de France *Le réseau des chimistes*