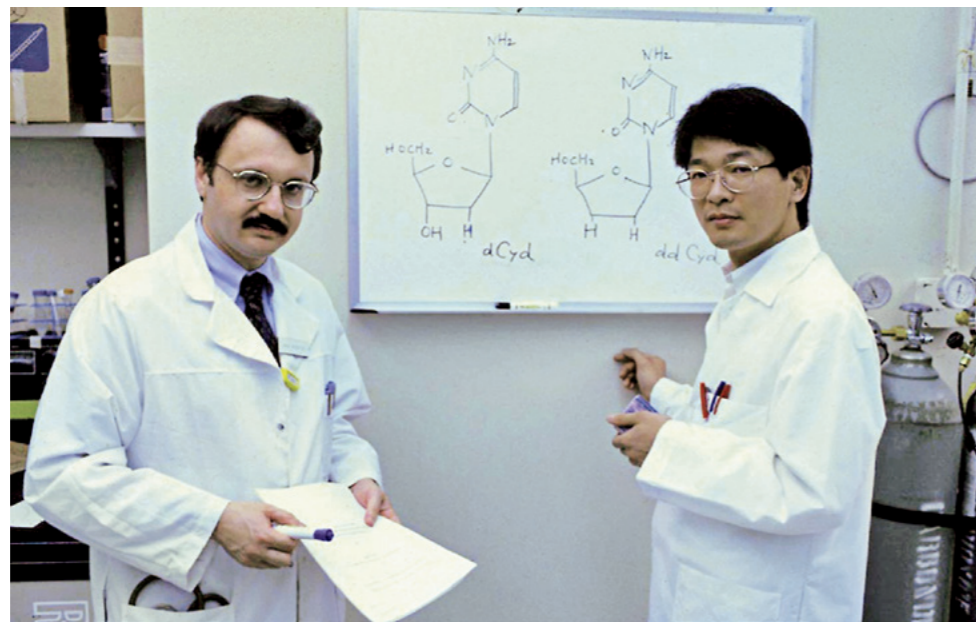


Un spécialiste du SIDA confiant dans l'émergence d'un traitement contre le nouveau coronavirus

À la mi-mai 2020, le nouveau coronavirus (COVID-19) avait contaminé plus de 4,4 millions de personnes et causé plus de 300 000 décès dans le monde. Dans la course au traitement, un scientifique se bat pour sauver des vies.

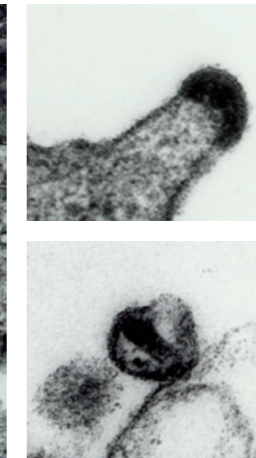
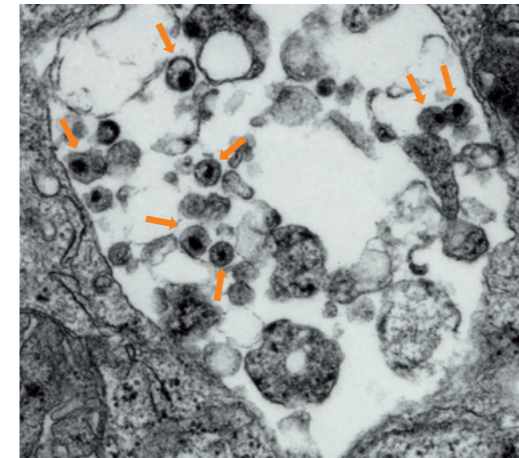
En 1984, sous la direction du Dr Samuel Broder (à gauche), le Dr Mitsuya a entamé des recherches pour développer des médicaments anti-VIH dans les Instituts nationaux de santé (NIH) aux États-Unis.



« Nous réussissons certainement à développer des traitements contre le COVID-19. » Le Dr MITSUYA Hiroaki fait partie des scientifiques ayant contribué à la découverte des trois premiers médicaments contre le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), une maladie qui a terrifié le monde à l'époque où elle condamnait tous ceux qu'elle affectait. Le Dr Mitsuya a contribué par la suite à la mise au point du quatrième traitement contre le SIDA.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est le virus responsable du SIDA. Il pénètre dans les cellules immunitaires du corps humain et s'intègre au génome, au sein duquel il se réplique dans un premier temps avant de détruire les cellules hôtes. Les patients atteints du SIDA deviennent alors vulnérables aux attaques d'autres virus et bactéries, ou développent des cancers qu'ils sont incapables de combattre, et dont ils finissent par succomber.

Le Dr Mitsuya a participé au développement du tout premier médicament anti-VIH, l'azidothymidine (AZT), dont le principe consistait à bloquer la transcriptase inverse du VIH, qui est l'enzyme nécessaire à la réplication du génome viral. Le scientifique a également contribué à la mise au point de la didanosine (ddI) et de la zalcitabine (ddC), respectivement deuxième et troisième médicaments anti-VIH inhibiteurs de la multiplication virale. La transcriptase inverse étant



Si l'AZT (à gauche) est le tout premier médicament anti-VIH à avoir été conçu, le darunavir, de deuxième génération (à droite), est le premier à avoir été homologué et mis à disposition dans les pays en développement, libre de droits de brevet.

En haut à gauche : Lorsque le VIH infecte un lymphocyte, un globule blanc dont le rôle majeur est la défense immunitaire de l'organisme face aux agressions infectieuses, un grand nombre de virus (flèches) apparaissent, détruisant les cellules hôtes. En haut à droite : Lorsque le VIH ressort de la membrane de la cellule infectée, chaque virus quitte la cellule par « bourgeonnement ». En bas à droite : Une fois le VIH ressorti de la cellule hôte, le virus développe un « noyau » de couleur sombre, et devient infectieux.

inexistante dans la cellule humaine, sa neutralisation ne perturbe pas le fonctionnement de l'organisme.

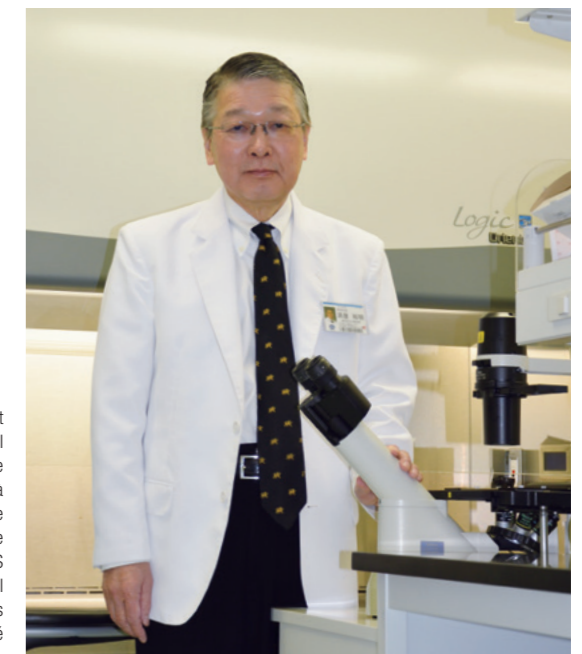
Le darunavir, quatrième traitement anti-VIH, auquel le Dr Mitsuya a donc consacré des recherches approfondies, est issu d'une deuxième génération de médicaments. Il cible la protéase, un autre type d'enzyme qui coupe les liaisons peptidiques des protéines virales avant leur maturité, à la manière d'une scie ou d'une paire de ciseaux. En effet, lorsque le VIH infecte des cellules humaines, il se substitue à la synthèse des protéines pour en fabriquer d'autres qui lui sont propres. Le virus contraint d'abord la cellule à produire des protéines virales de grande taille, puis utilise sa propre protéase pour les sectionner minutieusement en protéines tardives et fonctionnelles. Ces sections courtes sont ensuite assemblées pour former des particules virales. La protéase du VIH ayant un fonctionnement différent de ses homologues des cellules humaines, son inhibition permet d'empêcher la multiplication virale sans dérégler le métabolisme.

Trente-trois ans ont passé depuis l'homologation du premier médicament

anti-VIH, l'AZT du Dr Mitsuya. D'autres traitements plus efficaces ont suivi, moins contraignants et mieux tolérés. Grâce à eux, le SIDA, une pathologie qui, à son paroxysme, tuait près de 90 % des patients en deux ans^[1] et coûtait la vie à 1,7 million de personnes par an, est devenu une maladie chronique contrôlable. Les personnes séropositives peuvent aujourd'hui

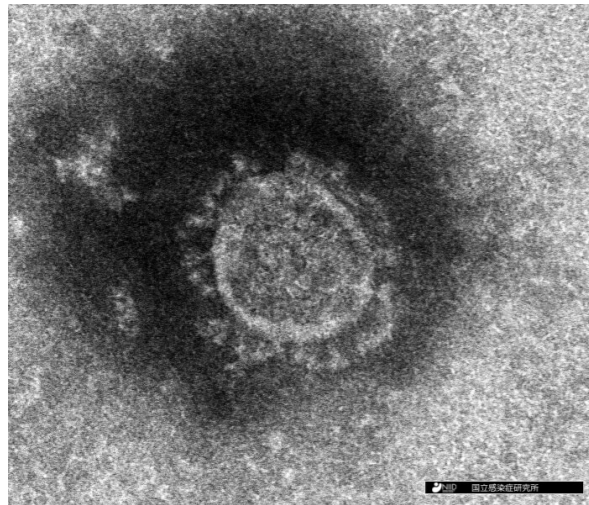
poursuivre leur carrière, fonder une famille et mener une vie normale. Ce traitement permet en outre de bloquer la transmission du VIH par les porteurs.

Le Dr Mitsuya consacre actuellement ses recherches aux traitements du COVID-19, en partenariat avec le Centre national pour la santé et la médecine mondiale (NCGM) au Japon, et avec des scientifiques des Instituts nationaux de santé (NIH) aux États-Unis. Le SARS-CoV-2, également appelé nouveau



Le Dr Mitsuya est actuellement directeur du Centre national pour la santé et la médecine mondiale (NCGM) situé à Tokyo, et chef du service de rétrovirologie expérimentale de la division « HIV and AIDS Malignancy » au National Cancer Institute, un des Instituts nationaux de santé (NIH) des États-Unis.

^[1] Données de l'ONUSIDA, 2019



Vue au microscope électronique du nouveau coronavirus isolé à l'Institut national des maladies infectieuses (NIID) au Japon.

de médiateur dans la reproduction du génome du SARS-CoV-2. La troisième est la principale protéase du SARS-CoV-2, qui décompose les protéines comme ses homologues humaines, mais dont la structure et la fonction diffèrent.

Selon le D^r Mitsuya, les chercheurs ont déjà obtenu en laboratoire des composés chimiques extrêmement efficaces contre le SARS-CoV-2. Il affirme avoir également identifié plusieurs nouvelles substances capables d'inhiber totalement l'infection du SARS-CoV-2 sur des cellules cultivées, sans impact majeur sur l'organisme.

Le D^r Mitsuya poursuit : « Nous en avons également administré à des souris, qui les ont apparemment bien tolérées. Nous devons poursuivre les tests en laboratoire, mais j'ai bon espoir que plusieurs de ces composés chimiques agiront efficacement contre le virus. » Il faut toutefois rester prudent, car de nombreux médicaments qui se sont avérés bénéfiques pour les animaux ne produisent pas toujours l'effet escompté lorsqu'ils sont administrés à des patients dans le cadre d'essais cliniques, entraînant parfois de graves effets secondaires.

coronavirus, est l'agent pathogène qui provoque le COVID-19. Pour développer des traitements, les scientifiques ciblent le virus en appliquant la même méthode que pour le VIH. Un examen des infections à l'échelle mondiale semble indiquer que ce virus n'est pas saisonnier, et représenterait par conséquent une menace considérable pour l'homme. On ignore encore si les personnes qui développent des anticorps contre le SARS-CoV-2 acquièrent une immunité à

long terme, et de nombreuses inconnues persistent sur le virus, mais selon le D^r Mitsuya : « Il y a beaucoup de leçons à tirer du développement des thérapeutiques contre le SIDA. », dans la mise au point d'une thérapeutique contre le SARS-CoV-2.

Le chercheur a ainsi défini trois cibles à viser. La première est le point de pénétration du SARS-CoV-2 dans la cellule. La seconde est l'ARN polymérase propre au virus, qui sert



Le Centre national pour la santé mondiale et la médecine (NCGM), sous la direction du D^r Mitsuya, se consacre au développement de nouveaux traitements.

Rappelant qu'il est encore trop tôt pour en juger, le D^r Mitsuya poursuit : « Lorsque nous avons développé l'AZT, le premier médicament anti-VIH, nous avons obtenu l'homologation vingt-cinq mois seulement après avoir découvert son effet sur le virus. C'était un temps record à l'époque. Aujourd'hui, nous visons un résultat d'ici un an. » Lorsque l'AZT a été signalé pour la première fois, le D^r Mitsuya avait déjà mis au point

le ddI et le ddC. « La situation actuelle est comparable », ajoute-t-il.

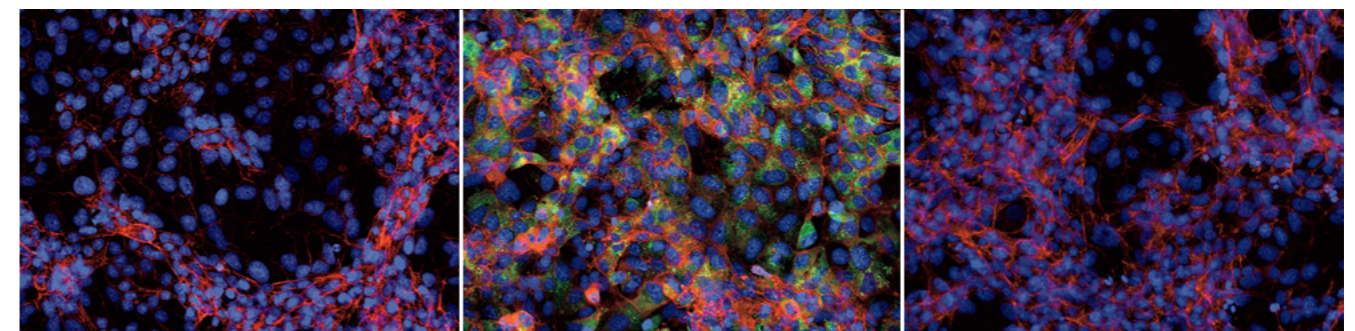
Avec le recul, le docteur estime que l'AZT était « un médicament violent » en raison de ses lourds effets secondaires. « Il n'en reste pas moins qu'il a sauvé des vies. Et qu'il a été le premier pas vers des traitements plus efficaces et mieux tolérés. » Une fois qu'un individu est infecté par le VIH, le virus intègre le génome des cellules hôtes, qui ne pourront jamais l'éliminer

complètement. Le SARS-CoV-2, en revanche, ne pénètre pas le génome. Un élément qui permet au D^r Mitsuya d'affirmer que l'éradication du virus n'est qu'une question de temps. (Interview réalisée le 24 avril 2020). *

Dernier rapport sur les recherches du D^r Mitsuya en matière de développement de médicaments pour lutter contre la pandémie de COVID-19.

GRL, which targets the essential enzyme (main protease: M^{Pro}) of SARS-CoV-2, completely protects VeroE6 cells from SARS-CoV-2 infection.

When VeroE6 cells, which are susceptible to SARS-CoV-2 infection, were cultured alone, they stain in red (showing healthy act in filaments of normal cells) and in blue (showing the nuclei of the cells). When VeroE6 cells were exposed to SARS-CoV-2, the cells additionally stain in green (showing the presence of virus antigens). However, when VeroE6 cells were exposed to SARS-CoV-2 and cultured in the presence of a novel small chemical, named GRL, the cells were completely protected by GRL from SARS-CoV-2 infection and the cells do not stain in green. The staining method is called immunocytochemistry.



VeroE6 cells alone

VeroE6 cells exposed to SARS-CoV-2

VeroE6 cells exposed to SARS-CoV-2 but protected by GRL