



# Lettre de Veille Scientifique

du 24/01/2023

Numéro 92

*L'Académie, une expertise scientifique au service de la santé publique*

Santé publique - Médicaments - Produits de santé - Biologie - Santé et Environnement

Toute l'activité de l'Académie nationale de Pharmacie est accessible sur [www.acadpharm.org](http://www.acadpharm.org)

## Actualités

### LA FLUOXÉTINE AVEC LE BUDÉSONIDE, ACTIVE OU NON VIS-À-VIS DE LA COVID-19 ?

Dans le cadre du repositionnement thérapeutique, certaines molécules déjà autorisées pour le traitement d'autres maladies ont été examinées afin de déterminer si elles pouvaient permettre de réduire les risques de formes graves, d'hospitalisation et de mortalité liés à la COVID-19.

C'est ainsi que différentes études ont montré que certaines molécules aux propriétés antidépresseuses connues, et notamment la fluoxétine<sup>1</sup> et la fluvoxamine<sup>2</sup>, prescrites depuis 30 ans à des millions de patients dans le monde pourraient prévenir les formes sévères de COVID-19 en cas d'infections.

Tout est parti de l'observation [1] de l'équipe du Dr Nicolas Hoertel et du Pr Frédéric Limosin, qui a constaté que seule une infime minorité des patients âgés hospitalisés dans leur service de psychiatrie développait une forme symptomatique de COVID-19, même lorsqu'ils avaient été en contact avec des personnes positives. Cette observation a été confirmée ultérieurement dans une large étude observationnelle menée chez 49 089 patients hospitalisés en Île-de-France.

Cette hypothèse semblait d'autant plus pertinente que de nombreux traitements antidépresseurs ont des propriétés anti-inflammatoires bien connues, ciblant notamment des marqueurs inflammatoires associés aux formes sévères de la COVID-19 (IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ ...). Par ailleurs, il a été montré que la fluoxétine possède une activité anticéramide. Des études publiées dans *Cell Report Medicine* [2] et dans le *Journal of Biological Chemistry* [3] ont conclu que les traitements antidépresseurs observés comme potentiellement efficaces contre la COVID-19 sont ceux qui inhibent la sphingomyélinase acide (ASM), une enzyme présente dans les cellules et qui permet la synthèse de céramides, un sous-type particulier de lipides, à la surface des cellules (voir Lettre scientifique n° 85)<sup>3</sup>.

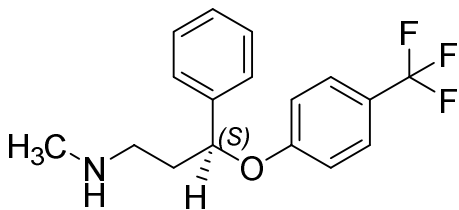
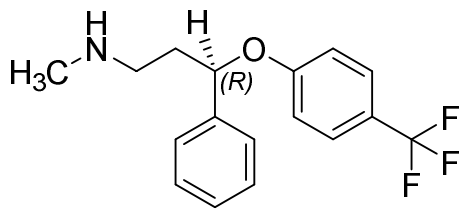
Parmi les antidépresseurs testés, la fluoxétine est la plus fortement associée à un moindre risque de décès ou d'incubation. Différentes études comme indiquées dans un rapport INSERM [4] ont confirmé ces observations. Néanmoins, en avril 2022, l'ANSM a conclu [5] « *que compte tenu de nombreux éléments et de différentes études observationnelles et interventionnelles, seules de larges études cliniques randomisées comparatives intégrant les dernières évolutions dans la prise en charge de la population - cible, en double aveugle, comportant des critères d'évaluation robustes, standardisés et reconnus pourraient permettre de conclure à la possible utilisation de la fluoxétine dans le contexte de la maladie COVID-19* ».

Afin de trouver un traitement oral contre la COVID-19 qui soit adapté aux besoins spécifiques des pays à revenu faible et intermédiaire, l'organisation de recherche et développement (R&D) à but non lucratif, DNDI (*Drugs for Neglected Diseases Initiative*) a initié un essai ANTICOV. Celui-ci est actuellement mené dans 13 pays africains et s'étendra bientôt à d'autres pays d'Asie du Sud et d'Amérique latine. La fluoxétine sera testée [6] en combinaison avec le budésonide, un corticoïde inhalé, sûr et bon marché, connu pour sa puissante efficacité anti-inflammatoire dans les poumons. Des études ont montré que le budésonide, s'il est administré à un stade précoce d'une infection au COVID-19, améliore le temps de récupération des patients ambulatoires et peut réduire le nombre d'hospitalisations et de décès.

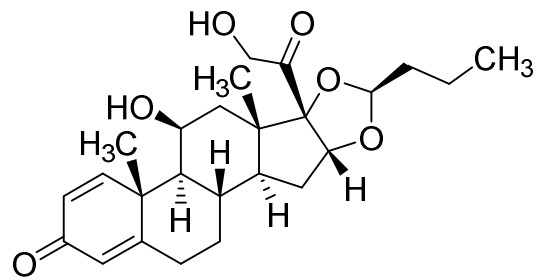
<sup>1</sup> <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Fluoxétine>

<sup>2</sup> [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Fluvoxamine\\_\(maléate\\_de\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Fluvoxamine_(maléate_de))

<sup>3</sup> [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/ANP\\_ESSAI\\_STRUCTURELATION\\_LVS\\_85\\_01112021.PDF](https://www.acadpharm.org/dos_public/ANP_ESSAI_STRUCTURELATION_LVS_85_01112021.PDF)



Fluoxétine



Budésonide

### En savoir plus ?

1. Hoertel N, *et al.* Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(9): 5199–5212.
2. Carpintero A *et al.* Pharmacological inhibition of acid sphingomyelinase prevents uptake of SARS-CoV-2 by epithelial cells. *Cell Report Medicine* 2020; 1:100142.
3. Bnvd Carpinteiro, A. *et al.* Inhibition of acid sphingomyelinase by ambroxol prevents SARS-CoV-2 entry into epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2021 ; 100 701
4. INSERM <https://presse.inserm.fr/certains-traitements-antidepressants-efficaces-pour-prevenir-les-formes-severes-de-covid-19-vraiment/43755/>
5. <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=fluoxetine++covid+et+ANSM>
6. <https://dndi.org/press-releases-translations/2022/anticov-essai-clinique-covid19-dans-pays-revenus-faibles-et-intermediaire-teste-nouvelle-association-therapeutique-fluoxetine-budesonide/>

Rédacteur/Contact : Claude MONNERET ([c\\_monneret@orange.fr](mailto:c_monneret@orange.fr))

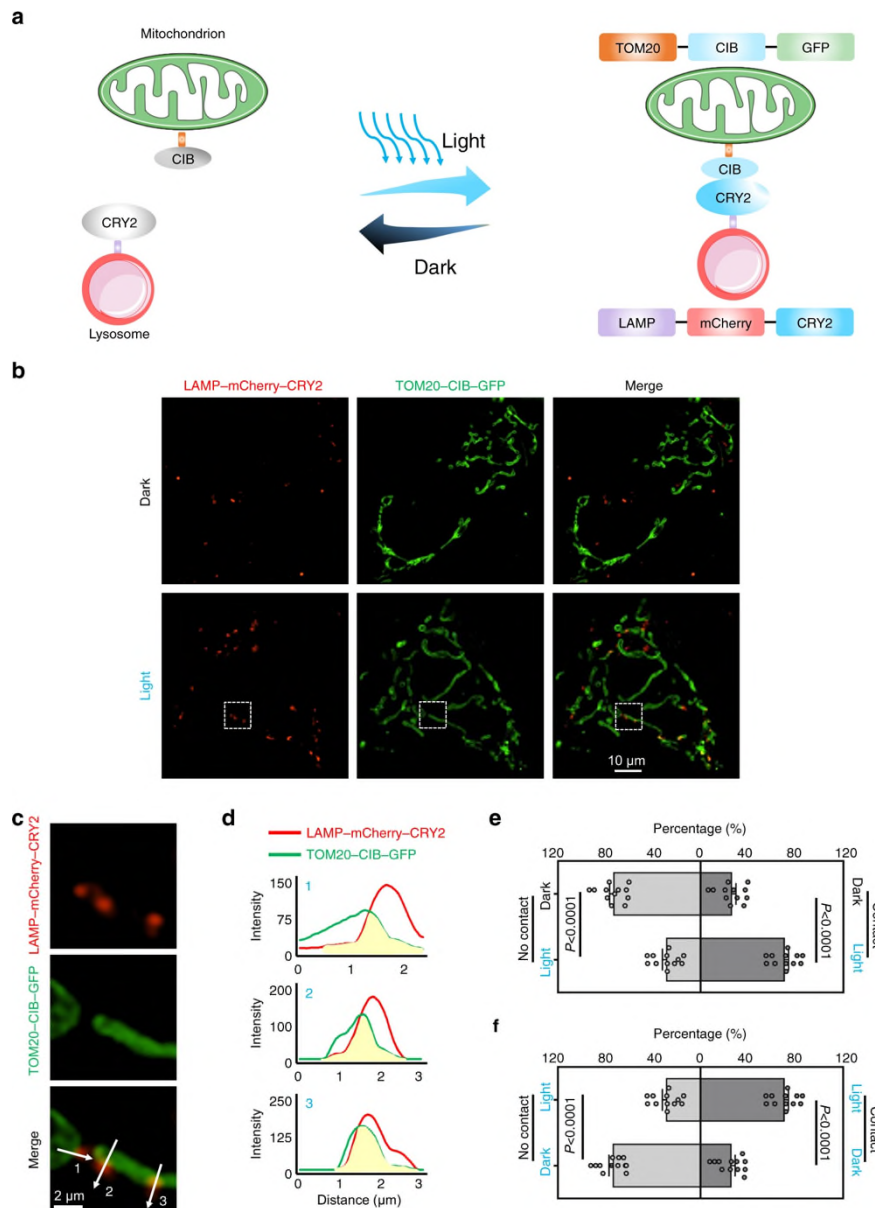
## Coup de cœur

### L'OPTOGÉNÉTIQUE, UN MOYEN ORIGINAL POUR CORRIGER LES DÉSÉQUILIBRES MITOCHONDRIAUX

L'optogénétique a fait l'objet de notre dernière Conférence Hygia<sup>4</sup>, en novembre 2022. Les techniques optogénétiques permettent le contrôle de l'activité biologique de cellules sélectionnées dans un tissu, en utilisant une combinaison de « génie génétique et de lumière ». L'optogénétique utilise des photorécepteurs naturels et artificiels, génétiquement introduits dans les cellules cibles. Ainsi, ces cellules rendues photosensibles sont adressables par illumination et leurs fonctions manipulables dans le temps et l'espace. Dans le but de traiter des maladies mitochondriales, des équipes américaines ont utilisé de la lumière bleue pour restaurer leurs fonctions cellulaires. Pour cela, ils se sont intéressés à la fission mitochondriale, fonction centrale régulant la synthèse d'ADN mitochondrial (ADNmt) et leur adaptation métabolique. L'équilibre dynamique mitochondrial entre séparation (fission) et fusion est indispensable au bon fonctionnement des cellules. Tout déséquilibre peut conduire à des cancers ou des maladies neurodégénératives. Des mutations génétiques sont, par ailleurs, responsables de l'inhibition de la fission liée à des maladies mitochondriales pédiatriques. Le contact des lysosomes avec les mitochondries est décrit pour induire leur fission. Aussi les chercheurs ont construit un système optogénétique pour favoriser les contacts lysosomes - mitochondries. Pour cela, ils utilisent des protéines photosensibles végétales (cryptochrome CRY2 d'*Arabidopsis thaliana* et cryptochrome CIB), qui sont capables de s'associer et se dissocier de façon réversible. Ces protéines respectivement taguées fluorescentes, rouge et verte) vont être ancrées aux membranes des mitochondries et des lysosomes.

<sup>4</sup> [https://www.acadpharm.org/seances/page.php?rb1=30&id\\_doc=6090](https://www.acadpharm.org/seances/page.php?rb1=30&id_doc=6090)

Une fois ces protéines transfectées au sein de cellules, l'activation par la lumière bleue va favoriser les contacts mitochondries - lysosomes et induire la fission (division). Sans photoactivation, aucune modification morphologique des mitochondries n'est observée. De plus, dans des fibroblastes dermiques néonataux ayant la délétion *SLC25A46*<sup>-/-</sup>, transfectés par des plasmides, la stimulation par la lumière bleue diminue l'hyperfusion mitochondriale caractéristique de ces cellules et restaure partiellement les fonctions mitochondriales. Cette étude ouvre la porte à de nouveaux traitements possibles à moyen terme.



- a) Représentation schématique de l'induction optogénétique des contacts. Les protéines photosensibles CRY2 et CIB sont ancrées aux lysosomes et aux mitochondries via les domaines transmembranaires spécifiques respectivement LAMP et TOM20. L'illumination par la lumière bleue induit l'association CRY2 - CIB et facilite la formation des contacts. La GFP et le mCherry sont utilisés comme marqueurs d'expression ;
- b) Images microscopiques d'illumination structurée représentatives des mitochondries (vertes) et des lysosomes (rouges) avec ou sans exposition à la lumière bleue pendant 20 minutes à 300 μW/cm<sup>2</sup> ;
- c) Images partiellement agrandies de la figure 1 b ;
- d) Intensités de la GFP et du mCherry sur les flèches blanches de la figure 1c ;
- e) Quantification des pourcentages de lysosomes entrant en contact et n'entrant pas en contact avec les mitochondries sans ou avec l'exposition à la lumière bleue ;
- f) Quantification des pourcentages de lysosomes entrant en contact et n'entrant pas en contact avec les mitochondries avec l'exposition à la lumière bleue ou avec l'exposition à la lumière bleue suivie de l'obscurité pendant 24 heures.

### En savoir plus ?

Qiu, K., Zou, W., Fang, H. et al. Light-activated mitochondrial fission through optogenetic control of mitochondria-lysosome contacts. Nat Commun 13, 4303 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31970-5>

Rédacteur/Contact : Frédéric BONTÉ (fredbo45@yahoo.com)

## DES DENDRIPLEXES FACILITENT L'ADMINISTRATION D'ARN INTERFÉRENTS ANTI-TNF-ALPHA DANS L'ARTHRITE

En collaboration avec l'institut Galien Paris-Saclay, le Laboratoire de chimie de coordination (CNRS Toulouse) a conçu de nouveaux dendrons phosphorés amphiphiles et cationiques. Ces dendrons possèdent une longue chaîne aliphatique et plusieurs groupes terminaux pyrrolidinium qui permettent de complexer des ARN interférents (ARNi) anti-TNF- $\alpha$ , formant des nanoparticules d'environ 100 nm, dénommées dendriplexes. Ces derniers sont capables de protéger les ARNi de la dégradation par les nucléases et de favoriser leur capture par des macrophages murins activés par le lipopolysaccharide.

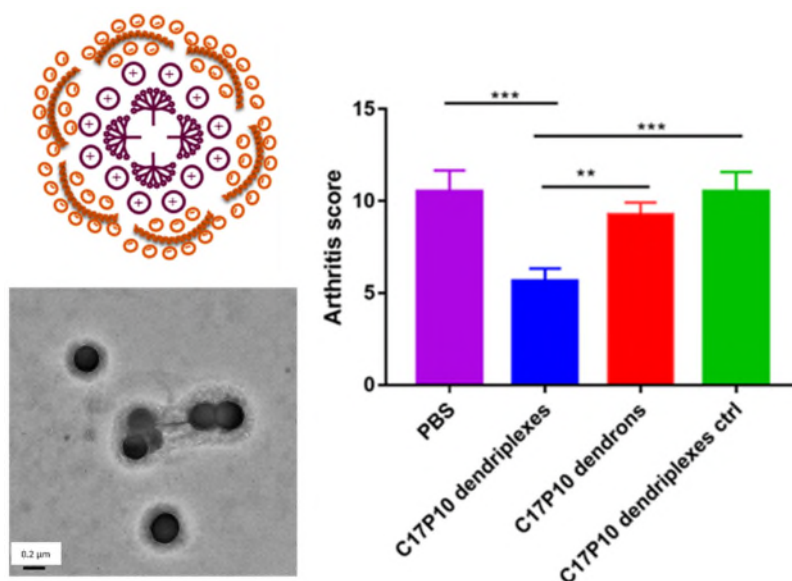


Figure : Évaluation *in vivo* du score d'arthrite après le traitement par le dendriplexe de siARN anti-TNF $\alpha$  pour les souris traitées au dendriplexe de siARN anti-TNF $\alpha$  et les groupes témoins (contrôle sain, PBS-, C17P10 souris traitées avec un dendrimère, un dendriplexe C17P10 et un dendriplexe contrôle d'ARNsi) d'après <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c01117>

Une fois les dendriplexes internalisés, les ARNi sont libérés dans le cytoplasme et induisent une inhibition élevée de l'expression du TNF- $\alpha$ . Après administration intraveineuse dans un modèle murin d'arthrite induite par le collagène, les dendriplexes induisent un net effet anti-inflammatoire. Cet effet est lié à l'extravasation des dendriplexes et leur accumulation au niveau des articulations inflammées. Ces résultats ouvrent des perspectives importantes pour l'application des dendrons amphiphiles et cationiques dans l'administration des ARNi permettant d'inhiber des gènes d'intérêt dans les maladies inflammatoires chroniques.

### En savoir plus ?

Yu Z, Tsapis N, Fay F, Chen L, Karpus A, Shi X, Cailleau C, García Pérez S, Huang N, Vergnaud J, Mignani S, Majoral JP, Fattal E. Amphiphilic Phosphorus Dendrons Associated with Anti-inflammatory siRNA Reduce Symptoms in Murine Collagen-Induced Arthritis. Biomacromolecules, 2023. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c01117>

Rédacteur/Contact : Christine CAPDEVILLE-ATKINSON (christine.atkinson@univ-lorraine.fr)

## LE NÉOCORTEX, UNE MUTATION SINGULIÈRE RESPONSABLE DE L'EXTRAORDINAIRE ÉVOLUTION COGNITIVE DES HOMINIDÉS ?

Le cerveau étant fait de neurones, et ceux-ci formant l'unité opérationnelle de celui-là, il y a une certaine logique à imaginer que plus un cerveau est gros, plus il contient de neurones et plus il est doué de capacités cognitives. Mais est-ce vraiment la taille qui compte ? La vache et le chimpanzé ont des cerveaux d'un demi-kilogramme chacun et, nous autres *Homo sapiens*, en avons un bien plus petit que celui de l'éléphant ou de la baleine. En fait, c'est l'apparition du néocortex chez les mammifères et sa complexification croissante au cours de l'évolution qui est responsable de l'augmentation des facultés cognitives dans cette branche phylogénétique. Elle est fulgurante notamment chez les grands singes dont nous partageons la quasi-totalité du génome.

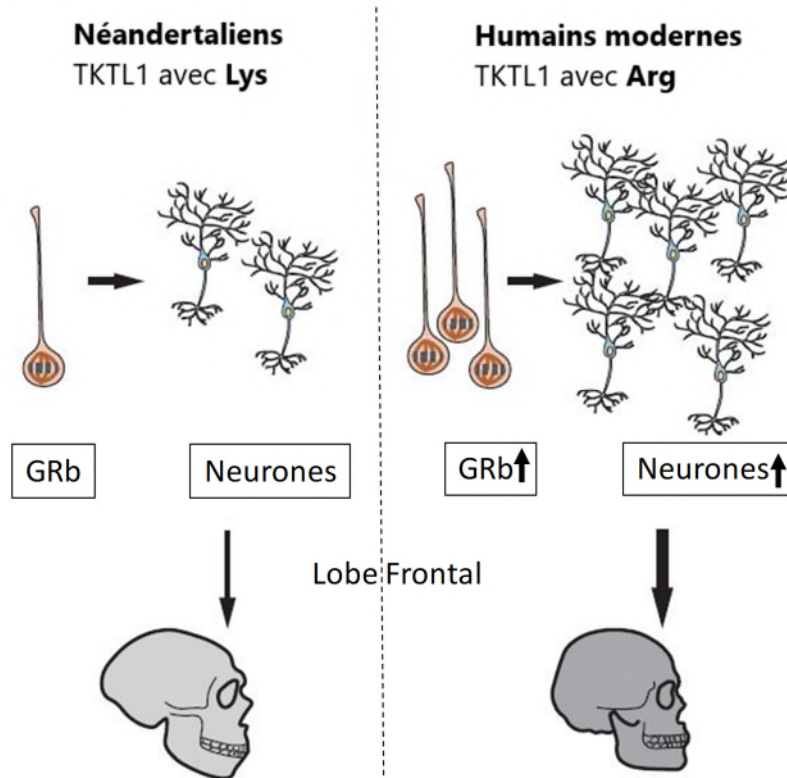
La formation du néocortex pendant le développement embryonnaire suit un processus complexe qui repose sur l'auto-amplification de cellules progénitrices gliales et leur différenciation en neurones. La comparaison entre le développement fœtal des reptiles, des oiseaux, des mammifères lissencéphales (*e.g.* rongeurs) et gyrencéphales (*e.g.* furets, primates) a permis d'identifier plusieurs lignées de progéniteurs. Elles diffèrent par leur mode d'autoamplification en phase répliative, ainsi que par leur influence sur la densité neuronale et le degré de complexification des circonvolutions corticales (*i.e.* la gyrification). Parmi ces lignées, les cellules gliales radiales basales (GRb) sont les principaux moteurs de la production massive de neurones néocorticaux (1).

L'hypothèse de l'existence d'un lien causal entre expansion néocorticale et progrès cognitif emporte avec elle celle de l'émergence de processus spécifiquement humains au cours de l'évolution. À cet égard, la comparaison de transcriptomes humains et murins dans des sous-populations de neuroprogéniteurs de capacités prolifératives différentes a permis d'identifier le gène *ARHGAP11B*. La protéine correspondante s'exprime au niveau mitochondrial, stimule la glutaminolyse et intensifie la gyrification des circonvolutions néocorticales (2-4).

Une autre façon d'interroger cette hypothèse est offerte par la paléogénétique. Le fondateur de cette discipline est le suédois Svante Pääbo, lauréat du Prix Nobel de physiologie — médecine 2022. Les fossiles laissés par les Néandertaliens suggèrent que la taille de leur cerveau était semblable à la taille du nôtre. Cependant, la forme allongée au front fuyant de leur crâne diffère de celle plus arrondie, et à la face plus verticale, d'*Homo sapiens*. Or, la mise en place de cette globularité crânienne coïncide avec la période fœtale pendant laquelle le cortex préfrontal est en expansion rapide. On pouvait donc se poser la question de savoir si les Néandertaliens disposaient d'autant de neurones néocorticaux que nous pour alimenter leurs capacités cognitives. Une équipe allemande s'est ainsi intéressée à un enzyme de la famille des transcétolases préférentiellement exprimée par les progéniteurs neuronaux de type GRb. De manière intéressante, la séquence codant cet enzyme, appelé TKTL1 pour « *Transketolase-like protein-1* », n'est pas tout à fait identique quand on compare le génome d'humains moderne et celui d'hominidés éteints. La reconstitution d'un génome néandertalien à partir de fragments d'ADN extraits de fossiles a été une pierre angulaire des travaux de S. Pääbo. Ils ont permis de mettre le doigt sur une substitution nucléotidique A → G singulière, qui transforme une lysine (L) dans la séquence archaïque de la protéine TKTL1 chez *Homo neanderthalensis* en une arginine (A) dans sa version contemporaine. Les chercheurs ont ainsi pu montrer que l'expression de l'allèle moderne du gène *TKTL1* dans des embryons de souris (qui ne fabriquent pas intrinsèquement l'enzyme) entraîne une expansion du nombre de progéniteurs GRb néocorticaux, alors que la forme archaïque en est incapable. Chez l'embryon de furet (qui exprime TKTL1 de façon endogène), la surexpression de l'allèle d'*Homo sapiens*, mais pas d'*Homo neanderthalensis*, amplifie l'abondance des GRb et densifie la gyrification néocorticale. L'équipe s'est ensuite adressée à des organoïdes neuronaux humains. Ces amas cellulaires cultivés en 3D à partir de cellules souches pluripotentes miment *in vitro* la structure et les fonctions principales d'un cerveau miniature. Dans ce modèle, ils ont observé par édition génomique (CRISPR-Cas9) que la conversion du variant *TKTL1* codant Arg en sa version codant Lys réduisait le nombre de cellules GRb. Quant au mécanisme, les auteurs mettent en avant les effets pharmacologiques d'une batterie d'inhibiteurs agissant en différents points de la voie des pentose-phosphates et de la synthèse d'acides gras. Ces agents suppriment la stimulation de la prolifération des GRb murins induite par TKTL1 et diminuent l'abondance des GRb dans des cultures néocorticales humaines. L'enzyme contribuerait ainsi à l'effort métabolique rendu nécessaire à la production en masse de lipides membranaires pour satisfaire à la multiplication accrue des GRb pendant la néocorticogénèse. Cette hypothèse est étayée par le rôle précédemment décrit de TKTL1 dans la

reprogrammation métabolique et la production accrue d'acétyl-CoA et de ribose-5-phosphate accompagnant l'intense multiplication des cellules tumorales (6,7).

Ces études ne démontrent pas si les capacités cognitives dont disposaient nos ancêtres hominidés, aujourd'hui éteints, étaient intrinsèquement différentes des nôtres. Les traces de leurs vertus artistiques, voire symboliques, plaident tout aussi bien en leur faveur que la biologie cellulaire (8). Les auteurs concluent qu'elles pourraient néanmoins éclairer par quel phénomène l'homme moderne abrite la plus grande densité de neurones néocorticaux parmi tous les primates vivants (9). Ces études illustrent en tous cas de manière élégante comment la paléogénétique peut contribuer au décryptage de l'évolution du genre humain.



Reproduit avec la permission de l'AAAS d'après Pinson et al., Science, 9 Sep 2022, Vol 377, N° 6611 (DOI: 10.1126/science.abl6422)

Figure: *TKTL1* and hominin cortical neurogenesis.

The single lysine-to-arginine substitution in modern human *TKTL1* leads to greater bRG numbers than in Neanderthals. These bRG in turn generate more neocortical neurons in modern humans. Because *TKTL1* expression in fetal human neocortex is particularly high in the developing frontal lobe, these findings imply that the frontal lobe of modern humans contains more neurons than that of Neanderthals.

### En savoir plus ?

- (1) Espinós A, Fernández-Ortuño E, Negri E, Víctor Borrell. Evolution of genetic mechanisms regulating cortical neurogenesis. *Developmental Neurobiology* 2022; 82: 428–453.
- (2) Florio M, Albert M, Taverna E, Namba T, Brandl H, Lewitus E *et al.* Human-specific gene ARHGAP11B promotes basal progenitor amplification and neocortex expansion. *Science* 2015; 347: 1465–1470. DOI: [10.1126/science.aaa1975](https://doi.org/10.1126/science.aaa1975)
- (3) Namba T, Dóczy J, Pinson A, Xing L, Kalebic N, Wilsch-Bräuning M *et al.* Human-Specific ARHGAP11B Acts in Mitochondria to Expand Neocortical Progenitors by Glutaminolysis. *Neuron* 2020; 105: 867–881. DOI: [10.1016/j.neuron.2019.11.027](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.11.027)
- (4) Heide M., Haffner C, Murayama A, Kurotaki Y, Shinohara H, Okano H *et al.* Human-specific ARHGAP11B increases size and folding of primate neocortex in the fetal marmoset. *Science* 2020; 369: 546–550. DOI: [10.1126/science.abb2401](https://doi.org/10.1126/science.abb2401)
- (5) Pinson A, Xing L, Namba T, Kalebic N, Peters J, Eugster Oegema C *et al.* Human *TKTL1* implies greater neurogenesis in frontal neocortex of modern humans than Neanderthals. *Science* 2022; 377: e-pub Sept 9. DOI: [10.1126/science.abl6422](https://doi.org/10.1126/science.abl6422)

- (6) Li Y, Yao C-F, Xu F-J, Qu Y-Y, Li J-T, Lin Y *et al.* APC/CCDH1 synchronizes ribose-5-phosphate levels and DNA synthesis to cell cycle progression. *Nat. Comm.* 2019 ; 10: 2502. DOI: [10.1038/s41467-019-10375-x](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10375-x)
- (7) Diaz-Moralli S, Aguilar E, Marin S, Coy JF, Dewerchin M., Antoniewicz MR, *et al.*, A key role for transketolase-like 1 in tumor metabolic reprogramming. *Oncotarget* 2016 ; 7: 51875–51897). DOI: [10.18632/oncotarget.10429](https://doi.org/10.18632/oncotarget.10429)
- (8) Leder D, Hermann R, Hüls M, Russo G, Hoelzmann P, Nielbock R *et al.* A 51,000-year-old engraved bone reveals Neanderthals' capacity for symbolic behaviour. *Nat. Ecol. Evol.* 2021; 5: 1273–1282. DOI: [10.1038/s41559-021-01487-z](https://doi.org/10.1038/s41559-021-01487-z)
- (9) Herculano-Houzel S. The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012 ; 109 Suppl. 1: 10661–10669. DOI: [10.1073/pnas.1201895109](https://doi.org/10.1073/pnas.1201895109)

Rédacteur/Contact : G. Andrees BÖHME ([bohme@noos.fr](mailto:bohme@noos.fr) ; [andrees.bohme@gmail.com](mailto:andrees.bohme@gmail.com))

## Mise au point

### RÉGIME VÉGÉTARIEN : QUELS EFFETS SUR LA SANTÉ ?

L'introduction de la pomme de terre en alimentation (figure ci-dessous) a apporté de très significatives améliorations en santé humaine. Mais qu'en est-il de la tendance actuelle à remplacer les produits carnés par des végétaux ? Une équipe internationale a entrepris d'en préciser l'intérêt dans une étude concernant les régimes végétariens comprenant les végétaliens exclusifs (Végan) et lacto-ovo-végétaliens, étayée par une très importante bibliographie.



Moins de 10 % des adultes dans le monde (excepté en Inde : 20 %) sont végétariens, mais il y a une augmentation très nette (+27 % entre 2019 et 2020 aux États-Unis). Les influences sur l'environnement paraissent largement en faveur des produits végétaux, à qualités nutritionnelles égales, par rapport aux aliments d'origine animale (réduction des émissions de gaz à effet de serre, de la consommation d'eau, de l'occupation des sols...).

Sur la santé humaine, de nombreuses études et méta-analyses sur des cohortes importantes de volontaires permettent de préciser les bénéfices des régimes végétariens par rapport aux régimes omnivores : diminution des risques dus à l'obésité, en réduisant la glycémie, l'hyperlipidémie, en limitant la pression artérielle ; réduction de l'incidence des diabètes de type 2 ; tendances à la réduction des risques pour certains cancers pour les régimes végétaliens stricts (colorectaux et prostatiques). Les effets sur la masse osseuse n'apparaissent pas aussi favorables, en particulier dus aux déficits d'apport en calcium et vitamine D, qu'il sera nécessaire d'ajouter.

Au niveau intestinal, l'influence sur le microbiote est complexe : fermentation des carbohydrates non digestibles (fibres) apportés par les végétaux par la flore intestinale produisant du butyrate et d'autres acides gras à chaînes courtes, s'associant en outre aux apports en polyphénols, isoflavones, anthocyanines, flavonols, caroténoïdes, phytostérols, responsables d'effets anti-inflammatoires et antioxydants.

Pour la grossesse et la lactation, il y a peu d'études, mais, à apports nutritionnels égaux entre régimes omnivores et végétariens, il ne semble pas y avoir de différences.

La croissance chez des enfants végétariens nécessite des suppléments, calcium, oligoéléments (notamment fer, zinc, iode) et vitamines D et B12, en particulier. Il en est de même au cours du vieillissement. Les athlètes ont besoin d'apports renforcés en protéines et en suppléments.

Le choix des végétaux est dicté par leurs compositions en protéines : des apports en acides aminés indispensables nécessitent des régimes diversifiés comprenant légumes, graines, noix, racines ; en matières grasses : graines d'oléagineux riches en  $\omega$ -3 ; en fibres digestibles et non digestibles : céréales. Des nutriments peu biodisponibles à partir des végétaux doivent être ajoutés au cours d'un régime végétalien : des minéraux, calcium (dont l'absorption est limitée par les phytates et oxalates), fer, zinc, vitamines B12 et D.

En conclusion, les auteurs soulignent l'intérêt des régimes végétariens, en précisant que chaque pratiquant devrait bénéficier de conseils de professionnels lui permettant d'optimiser ses apports nutritionnels pour un meilleur bénéfice pour sa santé.

#### En savoir plus ?

W. J. Craig, A. R. Mangels, U. Fresan, K. Marsh, F. L. Miles, A. V. Saunders, E. H. Haddad, C.E. Heskey, P. Johnston, E. Larson-Meyer, M. Orlich. The Safe and Effective Use of Plant-Based Diets with Guidelines for Health Professionals. *Nutrients* 2021; 13 (11), 4144 (139 p.)

<https://doi.org/10.3390/nu13114144>

**Rédacteur/Contact : Jean-Claude CHAUMEIL ([jcchaumeil@gmail.com](mailto:jcchaumeil@gmail.com))**

## **LES PROTÉINES CHAPERONS DU RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE DANS L'INFECTION VIRALE, PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES**

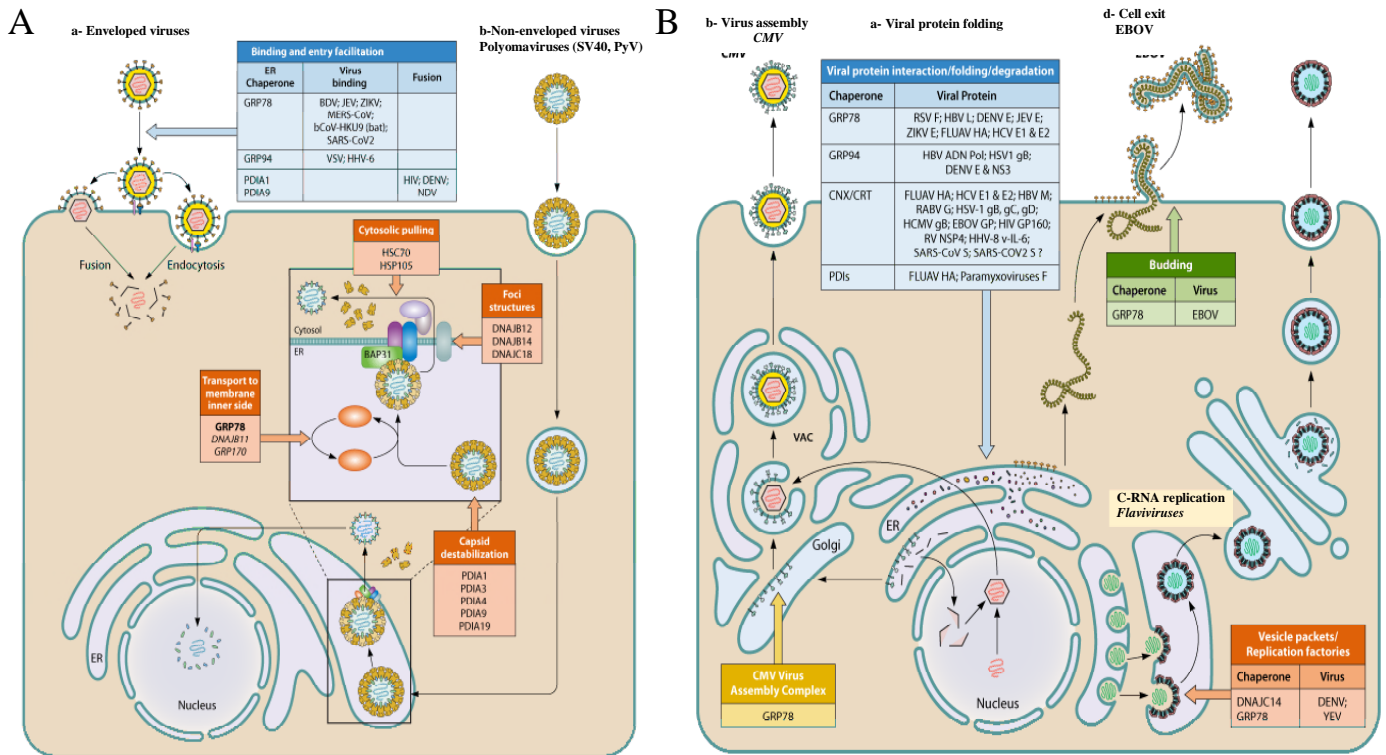
Les virus sont des parasites intracellulaires détournant les fonctions des cellules hôtes pour accomplir leur cycle d'infection. Ils cooptent les protéines chaperones du réticulum endoplasmique (RE), à différentes étapes du cycle infectieux, mais aussi pour échapper aux réponses immunitaires et éviter l'apoptose, certaines de ces protéines pouvant migrer à la surface cellulaire. Parmi elles, les plus étudiées sont GRP78 et GRP94 (protéine régulée par le glucose 78 kDa et 94 kDa), la calnexine (CNX) et la calréticuline (CRT), les protéines disulfure isoméras (PDI) et les protéines DNAJ.

GRP78 et GRP94 facilitent l'entrée de nombreux virus, de manière directe ou indirecte *via* leurs protéines clientes spécifiques. GRP78 est également cooptée aux autres étapes du cycle de vie ; elle est notamment considérée comme un facteur crucial dans la biologie des flavivirus. GRP94 joue un rôle immunomodulateur majeur dans les réponses immunitaires.

La calnexine et la calréticuline sont indispensables au repliement des glycoprotéines virales et les PDI sont impliquées dans les changements de conformation permettant la fusion des virus enveloppés ainsi que dans l'entrée des virus non enveloppés, en association avec les protéines DNAJ. Parmi ces dernières, DNAJC14 joue un rôle singulier dans la réplication de l'ARN de certains flavivirus et DNAJC3 a un impact sur la traduction des protéines virales et la production d'interférons I et III.

Le ciblage des protéines chaperons du RE représente une approche dans la thérapie antivirale à large spectre. Des inhibiteurs chimiques de ces protéines sont disponibles et ont démontré leur rôle potentiel comme agents antiviraux, cependant des travaux sont encore nécessaires pour amener ces molécules en clinique. Les anticorps monoclonaux inhibant les chaperons membranaires représentent une stratégie intéressante pour inhiber l'entrée des virus qui les utilisent comme corécepteur. Les inhibiteurs des chaperons DNAJ sont à développer, notamment pour inhiber la réplication de l'ARN des flavivirus.





**A : Résumé des rôles des protéines chaperons du RE dans l'entrée des virus enveloppés (a) et non enveloppés (b).** (a) Virus enveloppés : protéines chaperons impliquées dans l'attachement viral en tant que corécepteurs ou *via* des protéines clientes, ou dans la fusion. (b) Virus non enveloppés, exemple des polyomavirus : synergie PDI, GRP78, DNAJ et chaperons cytosoliques permettant l'entrée dans le cytosol des polyomavirus après leur trafic vers le RE suite à leur endocytose. À l'intérieur du RE, les PDI déstabilisent d'abord la capsid, exposant les protéines hydrophobes VP2 et VP3. Cela permet la liaison à GRP78 et le transport vers la membrane du RE. Plusieurs DNAJ transmembranaires contribuent à former des foyers à la membrane où les capsides insérées sont extraites dans le cytosol par HSC70 et HSP105.

**B : Résumé des rôles des protéines chaperons du RE dans le repliement des protéines virales, l'assemblage, la réplication de l'ARN et la sortie de la cellule.** (a) Repliement des protéines virales (b) Assemblage (CMV) : GRP78 contribue à la structure et à la fonction du compartiment d'assemblage viral du CMV (c) Réplication de l'ARN : protéines chaperons impliqués dans les usines de réplication des flavivirus. (d) Sortie de la cellule : GRP78 est impliquée dans la sortie cellulaire du virus Ebola.

**Abréviations:**

**Protéines chaperons du RE:** GRP78 et GRP94: protéine régulée par le glucose 78 et 94 kDa ; CNX/CRT: calnexine/calréticuline ; PDI: protéine disulfure isomérase ; DNAJ: protéine DNAJ

**Virus:** BDV: virus de la maladie de Borna ; SARS-CoV: coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère ; MERS-CoV: coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient ; bCoV-HKU9: betacoronavirus HKU9 (chauve-souris); CMV: cytomegalovirus ; DENV: virus de la dengue ; EBOV: virus Ebola ; FLUAV: virus influenza A; HBV: virus de l'hépatite B ; HCV: virus de l'hépatite C ; HSV-1: virus herpes simplex 1 ; HHV-6: herpèsvirus humain 6 ; HHV-8: herpèsvirus humain 8 ; HIV: virus de l'immunodéficience humaine ; JEV: virus de l'encéphalite japonaise ; NDV: virus de la maladie de Newcastle ; RABV: virus de la rage ; RV: rotavirus ; RSV: virus respiratoire syncytial ; VSV: virus de la stomatite vésiculeuse ; YFV: virus de la fièvre jaune ; ZKV: virus Zika

d'après [doi: 10.1128/MMBR.00035-21](https://doi.org/10.1128/MMBR.00035-21)

## En savoir plus ?

- 1- Kohli E et al. Endoplasmic reticulum chaperones in viral infection: therapeutic perspectives. *Microbiol Mol Biol Rev* 2021; 85: e0003521. [doi: 10.1128/MMBR.00035-21](https://doi.org/10.1128/MMBR.00035-21)
- 2- Ravindran M-S et al. Opportunistic intruders: how viruses orchestrate ER functions to infect cells. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 407–420. [doi:10.1038/nrmicro.2016.60](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.60)
- 3- Yang Q et al. Role for N-glycans and calnexin-calreticulin chaperones in SARS-CoV-2 Spike maturation and viral infectivity *Sci Adv* 2022; 8: eabq8678. [doi: 10.1126/sciadv.abq8678](https://doi.org/10.1126/sciadv.abq8678)
- 4- Warfield KL et al. Targeting endoplasmic reticulum alpha-glucosidase I with a single-dose iminosugar treatment protects against lethal influenza and dengue virus infections. *J Med Chem* 2020; 63:4205-4214. [doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00067](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00067)
- 5- Almasry KM et al. Small-molecule endoplasmic reticulum proteostasis regulator acts as a broad-spectrum inhibitor of dengue and Zika virus infections. *2021 Proc Natl Acad Sci USA* 2021 ; 118:e2012209118. [doi: 10.1073/pnas.2012209118](https://doi.org/10.1073/pnas.2012209118)

**Rédacteur/Contact : Evelyne KOHLI** ([evelyne.kohli@u-bourgogne.fr](mailto:evelyne.kohli@u-bourgogne.fr))