Une collaboration internationale, pilotée par l'Université de British Columbia (Canada), et impliquant le CEA-IBITECS1, identifie le rôle clé et inédit d'une enzyme, la protéase MMP-12, dans la régulation de la réponse immunitaire à une infection virale. Sur cette base, les chercheurs ont développé un inhibiteur de la MMP-12. Testé chez un modèle rongeur, celui-ci s'est révélé efficace pour renforcer la réponse immunitaire à ce type d'infection. Ces travaux, publiés dans Nature Medicine, ouvrent la voie à la mise au point d'une stratégie thérapeutique antivirale innovante.

Outre la digestion des protéines de nos aliments, les protéases sont des enzymes utilisées par notre organisme pour coordonner un grand nombre de fonctions physiologiques en contrôlant l'activité des protéines par hydrolyse. La MMP-12, ou « métalloélastase à zinc du macrophage », est une protéase produite par le macrophage2 dans diverses situations inflammatoires. Jusqu'alors, son rôle lors d'une infection virale n'avait jamais fait l'objet d'aucune étude.  Des fonctions-clés inédites pour une protéase

Dans cette étude, les chercheurs ont découvert que cette protéase a un fonctionnement unique, directement lié à la réponse immunitaire à toute infection virale :
1. lors de l'infection de notre organisme par un virus, les macrophages secrètent la MMP-12 dans le milieu extracellulaire ;
2. la MMP-12 pénètre très rapidement dans le noyau des cellules infectées par le virus ;
3. une fois dans le noyau, elle va à la fois déclencher l'expression de certains gènes et bloquer l'expression d'autres gènes.

La résultante de ce programme de transcription mise en oeuvre par la MMP-12 est la sécrétion de l'interféron-alpha. Via cette cytokine3 connue depuis très longtemps pour participer à la défense de l'organisme, la MMP-12 participe donc à la réaction immunitaire pour lutter contre les virus.
Ce mécanisme de régulation, avec pour élément-clé une protéase, est inédit.

Plus étonnant encore, lorsqu'elle est à l'extérieur de la cellule, la MMP-12 dégrade l'interféron-alpha. Cette protéase a donc deux effets antagonistes, apparemment contradictoires :
• lorsqu'elle pénètre dans une cellule infectée par un virus, elle lui permet de se défendre en sécrétant l'interféron-alpha ;
• dans le milieu extracellulaire, elle contrôle le niveau optimal d'interféron alpha, dégradant l'excès qui pourrait être toxique.

La piste d'une nouvelle stratégie thérapeutique antivirale

Les chercheurs du CEA-IBITECS ont alors utilisé un inhibiteur de la MMP-12, préalablement développé dans leur laboratoire, capable de bloquer l'action de la MMP-12 dans le milieu extracellulaire. Lors d'une infection virale, ils ont démontré que l'utilisation de cet inhibiteur permet d'atteindre un niveau optimal d'interféron et donc une meilleure réponse thérapeutique, sans effet toxique.

Des observations complémentaires réalisées sur des cellules humaines infectées par un virus semblent valider en outre la conservation du rôle de la MMP-12 chez l'Homme. Les inhibiteurs de MMP-12, qui ont fait l'objet d'un dépôt de brevet, pourraient ainsi constituer une nouvelle génération de traitements antiviraux génériques, « dopant » l'immunité du patient lors d'une infection virale. Ils vont prochainement être testés lors d'une campagne d'essais précliniques.

Ces inhibiteurs ouvrent une nouvelle voie thérapeutique pouvant s'avérer très utile pour lutter contre des épidémies de virus émergents, contre lesquels aucun vaccin n'existe.

*1 Institut de Biologie et de technologies de Saclay*
*2 Globule blanc du système immunitaire*
*3 Les cytokines sont des molécules produites par l'organisme lors d'une infection, constituant la première réponse du système immunitaire et permettant aux cellules comme les lymphocytes ou les globules blancs d'arriver sur les lieux de l'infection.*

*Références : "A new transcriptional role for matrix metalloproteinase-12 in antiviral immunity", David J*
*Marchant et. al., doi:10.1038/nm.3508, Nature Medicine, Avril 2014.*