



Artemisia Annua, EMMPRIN, CYP A, PAK 1 et les métalloprotéases

Note de synthèse

Dr Catherine Poisson-Benatouil

Anesthésiste-Réanimateur

Maison de l'Artemisia de Pointe-Noire | République du Congo

contact@maison-artemisia.org

assisté par

Jean-Luc Galabert

Consultant

Bureau d'études Inter-Culturel - Nyamata | Rwanda

etudes@inter-culturel.net

Résumé

Au cours de la COVID 19, après la pénétration virale initiale, via la TMPRSS2 (protéase sérique) qui déclenche l'activation du récepteur ACE2 (récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2), le virus entre dans la cellule puis, au cours de sa maturation et pénétration intracytoplasmique, il exprime la Cyclophiline A (CyPA). Celle-ci déclenche l'expression extra-membranaire de la basigine ou CD147 ou EMMPRIN et son activation intracytoplasmique. La basigine agit de manière intra et extra-membranaire avec de nombreuses protéines. Une troisième molécule la Sérine /thréonine kinase (PAK1) dont l'expression est proportionnelle à celle de l'activation du récepteur ACE2 participe au processus pathologique viral.

L'activation de ces molécules qui agissent à l'extérieur et dans la cellule, est à l'origine d'un cyclone cytokinique et de l'amplification de la réaction inflammatoire de l'organisme via une activité chimiotactique intense entraînant l'activité et la circulation des leucocytes et des macrophages et enfin une induction des

métalloprotéases (MMP) dont les inhibiteurs sont submergés dans cet état pathologique. À cela s'ajoute une sidération de la fonction lymphocytaire.

Tous les signes cliniques qui résultent de cette réaction inflammatoire non contrôlée post invasive et de l'activation des métalloprotéases et des cytokines apparaissent chez le patient après quelques jours. En même temps, les récepteurs étant activés, la réplication virale se poursuit.

Artemisia annua peut enrayer ce cycle de réaction pathologique en agissant efficacement sur plusieurs cibles notamment le récepteur TMPRSS2, en inhibant son expression via les récepteurs androgéniques et donc la cascade d'activation de l'EMMPRIN et ses conséquences. Certaines biomolécules de l'*Artemisia annua* (artémisinine, et dérivés, flavonoïdes, sesquiterpènes, polyphénols, quercétine) sont aussi des anti-inducteurs de métalloprotéases. Cette propriété a surtout été exploitée lors de traitement anticancéreux, pathologies où intervient aussi l'expression des métalloprotéases. Enfin l'artémisinine et ses dérivés sont des inhibiteurs naturels de la PAK1.

I. Données actuelles sur l'invasion et la réplication virale du SARS-CoV-2

La protéine S du SARS-CoV-2 permet à cet agent pathogène d'envahir la cellule hôte en se fixant sur la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) ce qui active le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). La structure du SARS-CoV2 est très proche (85 %) de celle du SARS-CoV (2003) et tout comme on l'a montré en 2005 pour le SARS-CoV, le SARS-CoV2 active et se lie à l'intérieure de la cellule à la Basigine (également appelée CD147, (groupe de différenciation 147), ou encore EMMPRIN, c'est-à-dire inducteur extra-membranaire des métalloprotéases). Ce phénomène est mis en évidence grâce aux anticorps anti CD147 humains par la technique de co-immunoprécipitation, le test Elisa et l'utilisation d'un immunomicroscope électronique.

L'invasion, par le SARS-CoV2, de la cellule hôte, utilise des interactions directes ou indirectes entre les protéines virales et les protéines cellulaires exprimées sur la membrane ou dans le cytoplasme cellulaire ou les deux.

SARS-CoV2 à quatre protéines structurale S, M, E et N. La protéine N est reliée au cœur de l'ARN viral. La protéine S est responsable de la liaison à la protéine TMPRSS2 dont l'expression dépend des androgènes ce qui active le récepteur ACE2 et permet la fusion du virus à la membrane cellulaire et son entrée dans la cellule. La

protéine N est liée à la Cyclophiline A (CyPA) et s'exprime à la surface du virus mature. En effet, au cours de la maturation du virus, la CyPA est déplacée du cœur de l'ARN à la surface virale. La CyPA joue ensuite le rôle de médiateur intra cellulaire entre les protéines N du SARS-CoV2 et la protéine transmembranaire HaB18 G / CD147.

Dans le SARS-CoV2, il a été montré que la basigine (CD 147), après l'entrée du virus en intracellulaire s'exprime à la surface interne de la membrane cytoplasmique et dans celle du réticulum endoplasmique ;

Ainsi la CyPA exprimé à la surface du virus lors de sa maturation, après pénétration dans la cellule, active la basigine. La basigine interviendrait également dans la facilitation de la réplication virale qui utilise le réticulum endoplasmique. Elle pourrait secondairement en étant activée être un récepteur extra-membranaire pour d'autres virus.

Henning Ulrich and Micheli M. Pillat

CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement

Stem Cell Reviews and Reports, 2020 Apr 20: 1–7.

doi: 10.1007/s12015-020-09976-7

Ke Wang, Wei Chen, Yu-Sen Zhou, Jian-Qi Lian, Zheng Zhang, Peng Du, et al.

SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein

Preprint not certified by peer review posted March 14, 2020.

BioRxiv preprint, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>

Takashi Muramatsu

Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners

Journal of Biochemistry, 2016 May; 159(5): 481–490.

doi: 10.1093/jb/mvv127. Epub 2015 Dec 18.

Zhinan Chen, Li Mi, Jing Xu, Jiyun Yu, Xianhui Wang, Jianli Jiang, et al.

Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus.

Journal of Infectious Diseases, Mars 2005 1; 191 (5): 755-60.

doi: 10.1086/427811. Epub 2005 Jan 25.

Tatiana Pushkarsky, Vyacheslav Yurchenko, Alicia Laborico, Michael Bukrinsky

CD147 Stimulates HIV-1 Infection in a Signal-Independent Fashion

Biochemical and Biophysical Research Communication. November 2007, 23; 363 (3): 495-9.

II La cyclophiline A (CyPA)

2.1. Description et fonction de la CYP

Protéine appartenant à la famille des cyclophilines, CyPA est une protéine ubiquitaire. Comme les autres peptidyle prolyle isomérases, elle permet la transformation de certaines protéines de la forme « trans » à la forme « cis » membranaires, modulant ainsi leur activité. L'expression de la protéine est augmentée par le stress oxydatif, par l'hypoxie. Cette protéine peut être intégrée avec des virions dans certaines espèces de virus (virus HIV-1), elle aide au fonctionnement et au déploiement des autres protéines virales et joue le rôle de chaperon. En interagissant avec les récepteurs cellulaires ou par d'autres voies, la CyPA intervient dans l'invasion et la réplication virale de certains virus (hépatite C, VIH, SARS-CoV, SARS-CoV2...).

Au niveau cardio-vasculaire, la CyPA régule la prolifération des cellules musculaires lisses de l'endothélium ainsi que l'inflammation et la formation des thrombus. Elle intervient également dans la périodontite, dans la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans l'asthme. En pharmacie, il s'agit de la cible de la cyclosporine, un médicament immunosuppresseur, les deux molécules inhibant la calcineurine.

2.2 Effets de la CyPA sur l'activation de l'inflammation dans différentes situations

La basigine est le signal extracellulaire de la CyPA. Elle sert d'intermédiaire pour déclencher l'activité chimiotactique des CyPA vis-à-vis des cellules immunitaires, neutrophiles, lymphocytes T et éosinophiles. Ces interactions régulent la réponse inflammatoire dans de nombreuses pathologies : l'inflammation aiguë pulmonaire, la polyarthrite rhumatoïde, les pathologies cardiaques. Les substances inhibant cette interaction ont des effets anti-inflammatoires significatifs dans des modèles expérimentaux in vivo et in vitro. La CyPA induit la cytotaxie des leucocytes vers les zones inflammatoires.

Elle intervient aussi dans la régulation de la fonction des plaquettes et favorise indirectement la formation des thrombi. Elle est un modulateur de la transduction du signal de production des cytokines des cellules CD4 + T et des cellules T helper type 2 (Th2). Les cyclophilines sont des médiateurs des communications intercellulaires.

Kamalpreet Arora, William M. Gwinn, Molly A. Bower, Alan Watson, et al
Extracellular Cyclophilins Contribute to the Regulation of Inflammatory Responses

Journal of Immunology, 2005 Jul 1;175(1):517-22.

V Yurchenko, S Constant, E Eisenmesser, and M Bukrinsky

Cyclophilin–CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics

Clinical & Experimental Immunology. 2010 Jun; 160(3): 305–317.

Jin ZG, Melaragno MG, Liao DF et al.

Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress

Circulation Research., October 2000; 87 (9): 789-796.

Satoh K., Matoba T, Suzuki J. et al.

Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation

Circulation, June 2008; 117 (24): 3088–3098.

Elvers M, Herrmann A, Seizer P.,Münzer P., et al.

Intracellular cyclophilin A is an important Ca(2+) regulator in platelets and critically involved in arterial thrombus formation

Blood, June 2012; 120 (6): 1317-1326.

Zhou D, Mei Q, Li J, He H,

Cyclophilin A and viral infections

Biochemical and Biophysical Research Communications, August 2012; 10; 424 (4): 647-50.

Liu L, Li C, Cai C, Xiang J, Cao Z,

Cyclophilin A (CyPA) is associated with the inflammatory infiltration and alveolar bone destruction in an experimental periodontitis

Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 391, Issue 1, 1 January 2010, 1000-1006

Wang L, Wang CH, Jia JF et al.

Contribution of cyclophilin A to the regulation of inflammatory processes in rheumatoid arthritis

Journal of Clinical Immunology, 2010 Jan; 30 (1): 24-33.

John Colgan, Mohammed Asmal, Bin Yu and Jeremy Luban

Cyclophilin A-Deficient Mice Are Resistant to Immunosuppression by Cyclosporine1

The Journal of Immunology, June 2005; 174 (10): 6030-8

Kamalpreet Arora, William M Gwinn, Molly A Bower, Alan Watson, et al.

Extracellular Cyclophilins Contribute to the Regulation of Inflammatory Responses1

The Journal of Immunology, August 2005; 175(1):517-22

Ping Zhu, Ning Lu, Zhan-guo Shi, Jun Zhou, Zhen-biao Wu, et al.

CD147 overexpression on synoviocytes in rheumatoid arthritis enhances matrix metalloproteinase production and invasiveness of synoviocytes

Arthritis Research and Therapy, February 2006; 8 (2): R44.

Yurchenko V, Constant S, Eisenmesser E, Bukrinsky M.

Cyclophilin-CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics

Clinical & Experimental Immunology and Immunology, June 2010; 160 (3): 305-17.

Seizer P., Borst O., Langer H.F., Bultmann A., Munch G., Herouy Y., et al.

EMMPRIN (CD147) is a novel receptor for platelet GPVI and mediates platelet rolling via GPVI-EMMPRIN interaction

Thrombosis and Haemostasis, April 2009; 101 (4): 682-6

III. Le CD147 ou Basigine ou EMMPRIN

3.1 Définition, nomenclature et fonction de la basigine

La basigine est une protéine transmembranaire qui appartient à la super famille des immunoglobulines. Elle est un déterminant du groupe sanguin Ok. Elle a deux isoformes. C'est une protéine glycosylée transmembranaire et multifonctionnelle. Elle est reconnue par les molécules intra-cytoplasmiques de la cellule et spécialement de la même membrane (reconnaissance CIS) et par les molécules extracellulaires (reconnaissance trans). La protéine transmembranaire CD147 également appelée basigine ou EMMPRIN (extracellular matrix metalloprotéinase inducer) est connue pour faciliter l'invasion des cellules hôtes par divers virus, notamment le SARS-CoV, le VIH-1, le MHV-4, l'herpès, la rougeole, le cytomégalovirus humain (HCMV) et le virus Chikungunya. CD147 étant largement exprimée dans divers types de cellules, notamment les cellules épithéliales et glandulaires, les cellules des canaux séminifères et des tubules rénaux, de l'endothélium vasculaire dans le cerveau et dans les myocytes cardiaques, elle permet une invasion virale dans de nombreux tissus de l'organisme. CD147 est un récepteur clé dans l'invasion érythrocytaire pour la plupart des souches du parasite du paludisme (*Plasmodium falciparum*). Enfin, il a été démontré que la protéine SARS-CoV-2 S se lie à CD147 pour pénétrer dans la cellule hôte). À la suite de cette dernière étude, un essai clinique de phase II intitulé « Étude clinique du Méplazumab humanisé anti-CD147 par injection pour traiter la pneumonie 2019-CoV » (ClinicalTrials.gov Identifieur : NCT04275245) est actuellement en cours en Chine dans le but de bloquer la protéine CD147 par le Méplazumab, un anticorps monoclonal qui empêche la liaison entre le SARS-CoV-2 et CD147 et donc l'infection subséquente. Ce médicament est une molécule hautement spécifique dirigée contre le CD147, mais une telle spécificité n'exclut pas que d'autres médicaments affectant l'expression du CD147 puissent également avoir des effets bénéfiques sur le traitement au COVID-19.

Chen YW et al.

TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells

The American Journal of Pathology, 2010 June ; 176(6): 2986-96.

Chen Z et al.

Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus.

The Journal of Infectious Diseases,. 2005 March 1; 191(5): 755-60

Pushkarsky T et al.

CD147 facilitates HIV-1 infection by interacting with virus-associated cyclophilin

Proceedings of the National Academy of Sciences of USA, 2001 May 22; 98(11): 6360-5

Joseph J et al.

Regulation of the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and the putative adhesion molecule Basigin on murine cerebral endothelial cells by MHV-4 (JHM).

Advances in Experimental Medicine and Biology, 1993; 342:389-91.

Qin Z et al.

Direct activation of emmprin and associated pathogenesis by an oncogenic herpesvirus.

Cancer Research. 2010 May 15;70(10):3884-9.

Watanabe A et al.

CD147/EMMPRIN acts as a functional entry receptor for measles virus on epithelial cells.

Journal of Virology, 2010 May ;84(9): 4183-93.

Christopher C. Nguyen and Jeremy P. Kamil

Pathogen at the Gates: Human Cytomegalovirus Entry and Cell Tropism.

Viruses, 2018 Dec 11;10(12). 704. doi: 10.3390/v10120704.

Lien De Caluwé, Sandra Coppens, Simon Daled, Maarten Dhaenens et al.

The Basigin (CD147)-CD98 protein complex is involved in Chikungunya virus attachment and entry in human cells.

Access Microbiology, 2019 Dec; Vol. 1, Issue 10.

Wang K et al.

SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein.

BioRxiv preprint (2020).

<https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>

3.2 Interaction de la basigine (CD147) avec les protéines intra et extra-cytoplasmiques :

Le CD 147 est le récepteur de la CyPA, du S100A9 (composant de la calprotectine)) et de la glycoprotéine VI plaquettaire. La basigine est associée aux transporteurs mono-carboxylés et est essentielle pour leur activité. Sur le même plan membranaire, la basigine coopère avec d'autres protéines que sont le GLUT 1(transporteur de glucose), Le CD 44 (le récepteur hyaluronique) et le CD 98 (glycoprotéine). La portion carbonhydratée de la basigine est reconnue par les lectines (Galectin 3 et a lectine). Cette reconnaissance moléculaire est à la base des différents rôles de la basigine à savoir, le transport de nutriments, la cytotoxicité des leucocytes et l'induction des métalloprotéases.

La galectine 3 (Gal-3) est l'une des galectines, ces dernières étant des lectines, glycoprotéines intervenant dans différents processus biologiques. Elle est sécrétée par les macrophages. Son taux est augmenté en cas d'insuffisance cardiaque. Elle favoriserait la formation d'une fibrose et contribue à l'altération de la fonction cardiaque.

La basigine est nécessaire à l'expression de transporteurs mono carboxylés qui catalysent le transport des lactates, pyruvate et corps cétoniques. Le CD147 interagit avec le récepteur de l'acide hyaluroniques mais aussi la sialophorine (leukosialine) qui est une sialoglycoprotéine majeure située sur la surface des granulocytes, des lymphocytes T, des monocytes et de quelques lymphocytes B. Elle joue un rôle dans l'immunité et dans la réactivité lymphocytaire.

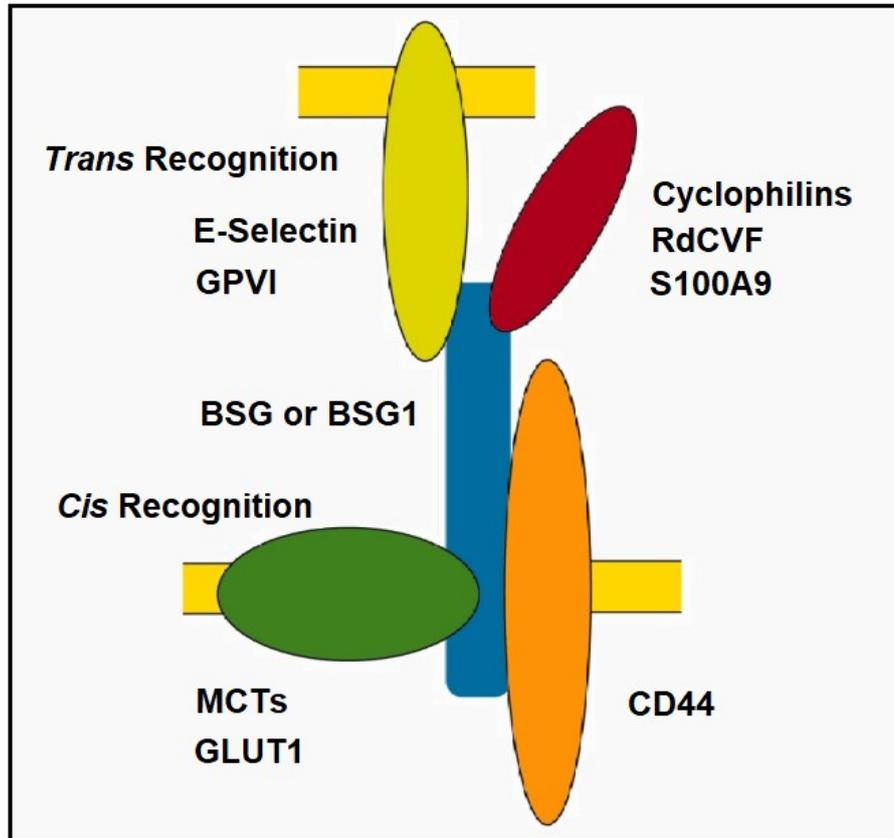


Figure 1 : La basigine reconnaît différentes molécules membranaires « cis » et « trans ». Ici la basigine est représentée en bleue avec ses partenaires moléculaires. Dans la reconnaissance « trans », soit une protéine soluble (rouge), soit une protéine située sur une cellule adjacente (vert kaki) se lie à l'EMMPRIN. Dans la reconnaissance « cis », la basigine se lie dans la même cellule et la même membrane avec des molécule transporteur ou récepteur (vert foncé ou orange) (Schéma emprunté à Takashi Muramatsu, « Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners » J biochem. 2016 May. 159 (5) : 481-490.DOI : 10.1093/jb/mvv127.

La protéine transmembranaire CD 147, est donc activée par la pénétration du virus dans la cellule. Elle interagit également avec les intégrines qui sont des récepteurs d'adhésion cellulaire et s'expriment à l'extérieur de la cellule.

La basigine interagit avec la sécrétase gamma précurseur de l'amyloïde et avec le NOD 2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) qui active la voie de la prostaglandine E2. NOD 2 est exprimé également dans les plaquettes sanguines et joue un rôle dans la formation des thromboses. La basigine interfère aussi avec la GPVI, la glycoprotéine plaquettaire. En étroite collaboration avec les différents récepteurs d'adhésion et du TxA2 (Thromboxane A2), la GPVI assure la formation du thrombus induite par le collagène.

Christelle Lecut, Martine Jandrot-Perrus

Mécanismes moléculaires et cellulaires de la thrombose

Hématologie, Volume 11, numéro 1, Janvier-Février 2005, pp. 29-39

Solstad T., Bains S.J., Landskron J., Aandahl E.M., Thiede B., Tasken K., Torgersen
CD147 (Basigin/Emmprin) identifies FoxP3+CD45RO+CTLA4+-activated human regulatory T cells.

Blood, November 2011, 10; 118 (19): 5141-51

T Muramatsu, T Miyauchi

Basigin (CD147): a multifunctional transmembrane protein involved in reproduction, neural function, inflammation and tumor invasion.

Histology and Histopathology, July 2003, 18 (3): 981-7

Lijuan Xiong, Carl K. Edwards, III, and Lijun Zhou

The biological function and clinical utilization of CD147 in human diseases: a review of the current scientific literature

International Journal of Molecular Sciences, 2014 Sep 29; 15(10): 17411-41.

La protéine S 100A9 ou calprotectine agit aussi via la basigine. Elle est libérée en présence de dommages cellulaires. Son activité pro-inflammatoire permet le recrutement des leucocytes. Elle favorise la production de cytokines et de chémokines, elle optimise le réglage de l'adhésion des leucocytes et leur migration. Elle agit comme une alarme et stimule l'immunité innée en se liant aux récepteurs de reconnaissances de formes tel TOLL- like récepteur 4 (TLR4) et autres. Ainsi elle active la voie de signal du NF- Kappa – B ce qui amplifie la cascade de la réponse pro-inflammatoire.

La basigine est aussi impliquée dans la réponse immunitaire, car elle s'exprime fortement dans les lymphocytes activés où elle se comporterait comme un antigène activateur de la réponse lymphocytaire.

Jesse M. Damsker, Michael I. Bukrinsky, and Stephanie L. Constant

Preferential chemotaxis of activated human CD4+ T cells by extracellular cyclophilin A

Journal of leukocyte biology, September 2007; 82 (3): 613–18.

IV. Le PAK 1 ou Sérine protéine kinase 1

La Sérine/thréonine-protéine kinase PAK 1 est une enzyme codée par le gène humain PAK1. La famille des kinases appelées PAKS (RAC/CDC42- kinases actives) a été clonée il y a 25 ans. Au niveau biochimique, l'action de cette kinase est régulée par la phosphorylation des substrats avec lequel PAK 1 interagit qui, en retour, déclenchent une cascade d'évènements biochimiques cellulaires à distance. Physiologiquement

cette molécule présente abondamment dans le cœur, les vaisseaux et le cerveau joue plusieurs rôles dans le fonctionnement du cycle, de la motricité, de l'apoptose et de la survie cellulaire. En situation pathologique, PAK1 (RAC/CDC42-active kinase1) est la kinase pathogène principale dont l'activation anormale est à l'origine de nombreux désordres parmi lesquels on retrouve une large variété de maladies incluant les cancers, les maladies inflammatoires, le paludisme, et les pandémies virales telles que les infections à virus Influenzae, les infections au VIH, et le COVID 19. Dans le SARS-CoV-2 l'activation de PAK1 dépend du récepteur ACE2.

Récemment, une phosphatase inhibitrice tumorale appelée PTEN, (Tumor-Suppressing Phosphatase) qui inactive la PAK 1, supprimait la fibrose pulmonaire inflammatoire induite par le SARS2 et dépendante de CCL2. Le CCL2, sécrété par les cellules endothéliales, les macrophages, les myocytes et les fibroblastes est responsable d'une inflammation des poumons. Ici, l'expression de CCL2 était induite, dans ce modèle, par la voie de signalisation CK2/RAS-PAK1-RAF-AP1 dépendante des récepteurs ACE2 activés par le SARS-CoV-2.

Dans un modèle de cellules pancréatiques cancéreuses, l'inhibition de PAK1 stimule l'immunité antitumorale en augmentant le nombre des cellules intratumorales CD4+ et CD8+ et la sensibilité des cellules tumorales aux cellules lymphocytaires. Les inhibiteurs de PAK1 améliorent l'efficacité de l'immunothérapie dans les cancers du pancréas et supprime l'altération des défenses du système immunitaire provoquées par PAK1.

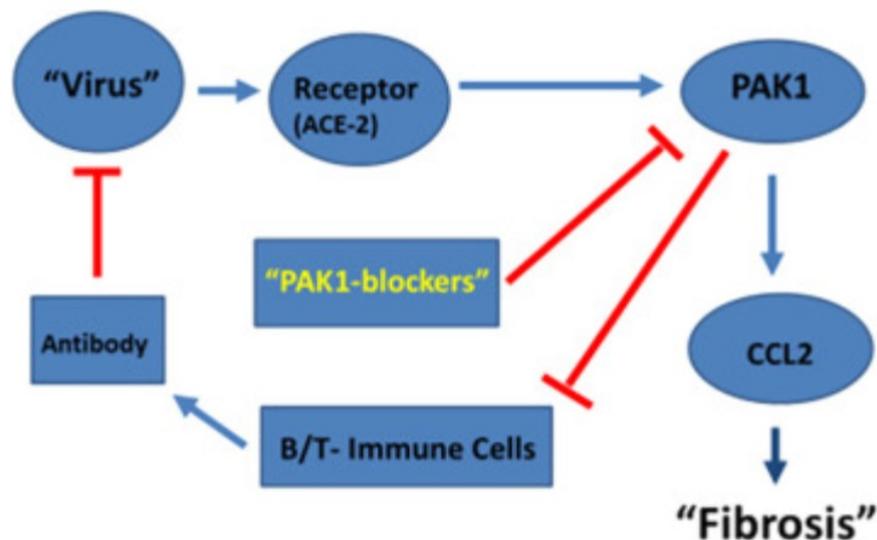


Fig.2: PTEN, un inhibiteur de PAK 1, interfère avec la voie de signalisation dépendante de CCL2 qui induit une fibrose pulmonaire en bloquant PAK1 et restaure l'immunité adaptative inhibée par PAK1 activé.

Yanwen, shunyao wang, and Xin Wang

The p21- activated kinase 1 (PAK1) signalling pathway in cardiac disease : from mechanistic study to therapeutic exploration

British journal of pharmacology, 2018 Apr; 175 (8) : 13612-1374.

Khare V, Dammann K, Asboth M, Krnjic A, Jambrich M, Gasche C.

Overexpression of PAK1 promotes cell survival in inflammatory bowel diseases and colitis-associated cancer

Inflammatory Bowel Diseases, 2015 February; Vol. 21, Issue 21 (2): 287-96.

Lu S, Strand KA, Mutryn MF, Tucker RM, Jolly AJ, Furgeson SB, et al.

**PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) Protects Against Ang II (Angiotensin II)-Induced Pathological Vascular Fibrosis and Remodeling-
Brief Report.**

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, February 2020, Vol. 40, Issue 2: 394-403. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313757.

Hiroshi Maruta, Hong He

PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19

Uncorrected version of article to be pushished in June 2020

Medicine in Drug Discovery, June 2020, Volume 6, 100039

Hiroshi Maruta

Herbal Therapeutics That Block the Oncogenic Kinase PAK1: A Practical Approach Towards PAK1-dependent Diseases and Longevity

Phytotherapy Research, May 2014, Vol. 28, Issue 5, 656-72.

doi: 10.1002/ptr.5054. Epub 2013 Aug 14.

Sergio Ruíz, Antonio Castro-Castro, Xosé R. Bustelo

CD147 inhibits the nuclear factor of activated T-cells by impairing Vav1 and Rac1 downstream signaling.

The Journal of biological chemistry, February 29, 2008, Vol. 283, Issue 9, 5554-66

V. Basigine ou EMMPRIN, CyPA, PAK1 et métalloprotéases : 4 molécules interagissant dans l'amplification de la réaction inflammatoire dans l'infection virale au SARS-CoV-2

5.1 Implication dans la réaction inflammatoire et l'activation immunitaire.

La circulation des leucocytes et leur recrutement vers la zone infectée constituent un composant essentiel des pathologies liées à l'inflammation. Les chémokines sont les principaux régulateurs des déplacements des leucocytes. Elles sont une famille de cytokines chimio-attractives qui contrôle la migration et l'adhésion des cellules.

Les CyPA extracellulaires exprimées lors de l'infection au SARS 2 peuvent induire de puissantes réponses chimiotactiques dans les cellules immunitaires ;

Beaucoup de pathologies associées à un haut niveau d'expression des cyclophilines recouvrent celles où la basigine est régulée à la hausse. Ceci laisse suggérer que les cyclophilines par l'intermédiaire de la basigine, pourraient contribuer au recrutement de cellules immunitaires vers le site inflammatoire via leur activité chimiokine like.

Par exemple, dans le liquide synovial de patients porteurs de rhumatisme articulaire le niveau des CyPA est corrélé au nombre de polynucléaires neutrophiles présents dans l'espace synovial et à la sévérité de la maladie.

Par ailleurs, l'étude de la surface des leucocytes pro-inflammatoires retrouve une augmentation marquée de l'expression de la basigine extra-membranaire comparée aux autres cellules non inflammatoires. Toujours dans la polyarthrite rhumatoïde, on observe sur la membrane synoviale, une expression à la hausse des CD147 que l'on retrouve aussi dans les macrophages et les monocytes synoviaux. Les facteurs associés aux leucocytes pro-inflammatoires tels le TNF alpha et les myéloperoxydases sont également augmentés. L'injection d'anticorps anti TNF alpha et anti CD147, inhibe l'érosion du cartilage et l'atteinte synoviale dans un modèle de souris immunodéprimées (SCID souris) atteintes de rhumatisme articulaire.

V Yurchenko, S Constant, E Eisenmesser, and M Bukrinsky

Cyclophilin-CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics

Clinical & Experimental Immunology, June 2010; 160 (3): 305-317.

doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04115.x

Lijuan Xiong, Carl K. Edwards and Lijun Zhou

The biological function and clinical utilization of CD147 in human diseases: a review of the current scientific literature

International Journal of Molecular Sciences, October 2014; 15 (10): 17411–17441.

5.2 Implication dans la sécrétion des métalloprotéases.

Le CD147 et le CyPA extracellulaires sont inducteurs de métalloprotéases. La PAK 1 est également associée à leur augmentation. Au cours de l'infection par le SARS COV2 les métalloprotéases induites par l'EMMPRIN et le PAK 1 exprimées sur la cellule infectée ou sur les d'autres cellules adjacentes ou sur les cellules leucocytaires et macrophagiques ou via les cytokines intervenant dans la réaction inflammatoire initiale, sont à l'origine des effets secondaires provoqués par la réaction inflammatoire amplifiée. L'induction pathologique de ces métalloprotéases par l'infection ne peut être compensée par les inhibiteurs naturels des métalloprotéases au nombre de 4 (TIMP : tissue inhibitors of matrix métalloprotéases) et qui normalement forment un complexe équimoléculaire avec les formes actives des MMP.

Tous les mécanismes régulant l'augmentation des métalloprotéases dans la réaction inflammatoire et d'autres pathologies (cancers) ne sont pas connus.

Beaucoup de pathologies sont associées à l'augmentation des métalloprotéases comme l'inflammation pulmonaire et les syndromes de détresse respiratoire aiguë, les fibroses pulmonaires, (MMP2, 1 et 9) le rhumatisme articulaire (MMP1 et MMP9) le lupus érythémateux disséminé, les adénocarcinomes pulmonaires, prostatiques, les infections hépatiques chroniques induites par l'hépatite C, ou le virus HIV, les pathologies ischémiques neurologiques et cardiaques, l'athérosclérose.

V. Yurchenko, S Constant, E Eisenmesser, and M Bukrinsky

Cyclophilin–CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics

Clinical and Experimental Immunology, June 2010, Vol. 160, Issue 3, 305–317.

Tatiana Pushkarsky, Vyacheslav Yurchenko, Alicia Laborico, Michael Bukrinsky

CD147 stimulates HIV-1 infection in a signal-independent fashion

Biochemical and Biophysical Research Communications, Volume 363, Issue 3, 23 November 2007, Pages 495-499

Vyacheslav Yurchenko, Stephanie Constant, and Michael Bukrinsky

Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins

Immunology. March 2006; 117 (3): 301–309.

doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02316.x

Y. Yang, Ning Lu, J. Zhou, Zhi-Nan Chen, Ping Zhu

Cyclophilin A up-regulates MMP-9 expression and adhesion of monocytes/macrophages via CD147 signaling pathway in rheumatoid arthritis

Rheumatology, September 2008, Vol. 47, Issue 9, 1299–1310

Maria Diakonova, Peter Oladimeji, and Leah Rider

Three-dimensional Collagen IV and Hormone Prolactin Regulate Breast Cancer Cell Invasion: Role of PAK1 and Matrix Metalloproteinases

Biochemistry and Molecular Biology, April 2015, Vol. 29, Issue 1, Supplement

Anna Goc, Ahmad Al-Azayzih, Maha Abdalla, Belal Al-Husein, et al.

P21 Activated Kinase-1 (Pak1) Promotes Prostate Tumor Growth and Microinvasion via Inhibition of Transforming Growth Factor β Expression and Enhanced Matrix Metalloproteinase 9 Secretion

Biochemistry and Molecular Biology, February 2013, Vol.288, Issue 5, 3025-35.

VII. Métalloprotéases (MMP) : MMP2 et MMP9

Les métalloprotéases sont secrétées sous forme de zymogènes. Dans l'ensemble elles restent inactivées grâce à l'équilibre qui existe entre elles et leurs inhibiteurs physiologiques. Les métalloprotéases peuvent dégrader tous les composants de la matrice extra-cellulaire, et doivent donc être régulées finement. Elles sont en général peu exprimées dans les tissus sains, mais leur expression augmente lors des processus de remodelage tissulaire physiologique ou pathologique sous l'effet de facteurs capables de moduler l'expression de leurs gènes (IL-1, TNF α , prostaglandine, lésion cellulaire...). Dans ces conditions, elles participent à divers phénomènes comme l'angiogenèse, la réparation tissulaire, l'embryogenèse ou encore la cicatrisation cutanée mais aussi la fibrose pulmonaire, la fibrose rénale, la diffusion métastatiques tumorale, la croissance tumorale, l'invasion tumorale, l'amplification de la réaction inflammatoire dans les infections virales ou bactériennes.

Les gélatinases (MMP-2, MMP-9) forment la quatrième classe de MMP dont l'activité protéolytique est dirigée contre le collagène interstitiel dénaturé (gélatine) et les collagènes de type IV et V de la membrane basale. Une caractéristique structurelle de ces gélatinases est la présence, au sein du domaine catalytique, de trois séquences peptidiques répétitives analogues aux motifs de la fibronectine de type II. Ces dernières permettent la liaison à la gélatine. La MMP-2 (gélatinase-A) est physiologiquement exprimée par les cellules du stroma de la plupart des tissus. L'expression de la MMP-9 (gélatinase-B) est faible ou absente dans les tissus normaux et limitée aux monocytes et aux macrophages. Elle peut cependant être induite en cas de remaniement tissulaire comme dans le développement embryonnaire, la cicatrisation de plaies ou l'invasion tumorale. Elle est alors produite par les cellules stromales ou par les cellules malignes. Pour être douées d'activité

protéolytique, les MMP doivent être activées par clivage du pro-domaine. Cette activation peut se faire soit dans le milieu extracellulaire avec l'EMMPRIN, soit à la surface cellulaire en se liant à l'intégrine ou au CD 44 ou en interagissant avec l'association des héparanes sulfates protéoglycanes, le collagène IV. Plusieurs protéases comme la plasmine et les MMP elles-mêmes sont capables d'éliminer le pro-peptide et d'activer les MMP. Les MMP peuvent donc activer un membre d'une autre classe. Certaines MMP peuvent aussi être activées à l'intérieur de la cellule, avant leur sécrétion.

Les gélatinases (MMP-2 et MMP-9) ont une activité protéolytique dirigée contre les protéines de la membrane basale (collagènes de type IV et V) et d'autres MMP, comme la MMP-1 et la MT1-MMP, contre le collagène interstitiel (collagènes de type I, II ou III) p

Nathalie Geurts, Ghislain Opdenakker, Philippe E. Van den Steen

Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in protozoan parasitic infections

Pharmacology & Therapeutics, March 2012, Vol. 133, Issue 3, 257-79.

Sun J., Hemler M. E.

Regulation of MMP-1 and MMP-2 production through CD147/extracellular matrix metalloproteinase inducer interactions.

Cancer Research, March 2001, Vol 61, Issue 5, 2276–2281

Hoekstra R, Eskens FA and Verweij J

Matrix metalloproteinase inhibitors: current developments and future perspectives

Oncologist, 2001, Vol. 6, Issue 5, 415-427

Albert T Hsu, Christopher D Barrett, George M DeBusk, et al.

Kinetics and Role of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome

Shock (Augusta, Ga.) 44(2) · May 2015, Vol. 44, Issue 2, 128-36

Hasaneen NA, Cao J, Pulkoski-Gross A, Zucker S, Foda HD

Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) promotes lung fibroblast proliferation, survival and differentiation to myofibroblasts

Respiratory Research, February 2016, Vol. 17, Issue 17

Noritoshi Kato, Tomoki Kosugi, Waichi Sato, Takuji Ishimoto, et al.

Basigin/CD147 Promotes Renal Fibrosis after Unilateral Ureteral Obstruction

The American Journal of Pathology, February 2011, Vol. 178, Issue 2, 572-9.

Tan TK1, Zheng G, Hsu TT, Wang Y, et al.

Macrophage matrix metalloproteinase-9 mediates epithelial-mesenchymal transition in vitro in murine renal tubular cells.

The American Journal of Pathology, March 2010, Vol. 176, Issue, 3, 1256-70

Alicia R. Folgueras, Teresa Valdés-Sánchez, Elena Llano, et al.

Metalloproteinase MT5-MMP is an essential modulator of neuro-immune interactions in thermal pain stimulation

Proceedings of the National Academy of Sciences, September 2009, Vol. 106, Issue 38, 16451-6.

Créange A, Sharshar T, Planchenault T, Christov C, Poron F, Raphaël JC, Gherardi RK
Matrix metalloproteinase-9 is increased and correlates with severity in Guillain-Barré syndrome

Neurology, November 1999, Vol. 53, Issue 8, 1683-91.

Sandrine Billon, Laurent Ripoll, Ludovic Drouet

Les métalloprotéases de la matrice extracellulaire : présentation générale et rôles dans la pathologie cardiovasculaire

Sang Thrombose Vaisseaux, Mars 2000, Vol. 12, numéro 3

VIII. *l'Artemisia annua* et son action sur les inducteurs de métalloprotéases et la PAK1

8.1 Généralités

l'Artemisia annua est composée d'une multitude de bio molécules parmi lesquelles l'artémisinine et la dihydroartémisinine et ses dérivés, les polyphénols, les flavonoïdes et leurs dérivés que sont les quercétines, les iso flavonoïdes, les tanins, les sesquiterpènes, la scopolétine, tous apparaissent dans la littérature pour leur rôle inhibiteur des Métalloprotéases. **Ces biomolécules ont particulièrement été prescrites ou étudiées dans les pathologies parasitaires, cancéreuses et métastatiques mais aussi dans les pathologies virales telles que l'infection au cytomégalovirus humain, au virus Herpes type 1, à certaines souches du VIH1, au virus de l'hépatite C, enfin lors de l'épidémie du SARS-CoV en 2003 à travers les publications des pays asiatiques ayant fait usage de la médecine traditionnelle chinoise en association à d'autres thérapeutiques ou en prévention chez les patients ou le personnel soignant.**

Les biomolécules citées de *l'Artemisia annua* ont toutes démontré in vitro, in vivo et parfois cliniquement (cancer de la prostate) des activités d'inhibition des métalloprotéases, essentiellement les MMP 2, MMP9, mais aussi les MMP8.

L'artémisinine a démontré son action inhibitrice sur la PAK 1

Shi-you Li, Cong Chen, Hai-qing, Zhang, Hai-yan Guo, et al.

Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus

Antiviral Research, July 2005, Vol. 67, Issue 1, 18-23

Samira Alesaeidi, Sepide Miraj

A Systematic Review of Anti-malarial Properties, Immunosuppressive Properties, Anti-inflammatory Properties, and Anti-cancer Properties of *Artemisia Annua*

Electronic Physician, October 2016, Vol. 8, Issue 10, 3150-3155

Geoffrey D. Brown

The Biosynthesis of Artemisinin (Qinghaosu) and the Phytochemistry of *Artemisia annua* L. (Qinghao)

Molecules 2010, Vol. 15, Issue 11, 7603-7698

Sanjeev Krishna, Leyla Bustamante, Richard K Haynes, Henry Staines

Artemisinins: their growing importance in medicine

Trends in Pharmacological Sciences, September 2008, Vol. 29, Issue 10, 520-7

Dong Zhang, Lan Yang, Li-Xin Yang, You-You Tu, et al.

Determination of artemisinin, arteannuin B and artemisinic acid in Herba *Artemisiae Annuae* by HPLC-UV-ELSD

Yao xue xue bao (Acta pharmaceutica Sinica), October 2007, Vol. 42, Issue 9, 978-81

Jigang Wang, Chengchao Xu, Yin Kwan Wong, Yujie Li, et al.

Artemisinin, the Magic Drug Discovered from Traditional Chinese Medicine

Engineering, February 2019, Vol. 5, Issue 1, 32-39

World Health Organization. International Expert Meeting on the Treatment of SARS by Traditional Chinese Medicine, and the Integration of Traditional Chinese Medicine with Western Medicine (2003 : Beijing, China)

SARS : clinical trials on treatment using a combination of traditional Chinese medicine and Western medicine

Report of the WHO International Expert Meeting to review and analyse clinical reports on combination treatment for SARS, 8-10 October 2003, Beijing, People's Republic of China.

World Health Organization, Geneva, 2004

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43029>

8.2 L'*Artemisia annua*, l'artémisinine, la dihydroartémisinine : action sur les métalloprotéines 2 et 9 et la PAK 1 :

8.2.1 Action de l'artémisinine sur la PAK 1 :

Au cours de l'infection à *plasmodium falciparum* ou au cours des infections virales à SARS-CoV la cible thérapeutique peut être le pathogène mais également la cellule hôte et particulièrement la PAK1. Les RAF sont des kinases nommées par homologie avec l'oncogène v6raf. Les protéines RAF sont activées par des enzymes associées aux membranes, de la famille RAS. Après activation, les protéines RAF peuvent activer

par phosphorylation les kinases MEK1 et MEK2 qui activent à leur tour les PAK1 et 2. L'artémisinine supprime à la fois les RAS et les RAF dans les cellules T et la dihydroartémisinine supprime la croissance des cellules cancéreuses du pancréas en régulant à la hausse le p21 un inhibiteur des cyclines kinases dont l'expression est supprimée par le PAK1.

Fait intéressant, l'artémisinine (20 à 80 µg / ml) a significativement inhibé in vitro l'induction d'EMMPRIN et l'expression de la métalloprotéase MMP-9 au niveau transcriptionnel et traductionnel de façon dose-dépendante dans les macrophages induits par le PMA. De plus, l'artémisinine a fortement bloqué l'activité d'EMMPRIN et de MMP9 en supprimant la cascade PKCδ / ERK / p38 .

Antoine Galmiche et Zakaria Ezzoukhry

**Régulation de la survie cellulaire par les kinases de la famille RAF
(Regulation of cell survival by RAF kinases)**

Med Sci (Paris), Août-Septembre 2010, Vol. 26, N° 8-9, 729 – 733

Hiroshi Maruta, Hong He

PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19

Uncorrected version of article to be pushed in June 2020 in Medicine in Drug Discovery, June 2020, Volume 6, 100039

H. Chen, B. Sun, S. Pan, H. Jiang, et al.

Dihydroartemisinin inhibits growth of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo

Anticancer Drugs, March 2020, Vol. 20, Issue 2, 131-140

Audrey Sicard, Jean-Philippe Semblat, Caroline Doerig, Romain Hamelin, et al.

Activation of a PAK-MEK signalling pathway in malaria parasite-infected erythrocytes

Cellular Microbiology, February 2011, Vol. 13, Issue 6, 836-45 .

J-X Wang, W Tang, L-P Shi, J Wan, et al.

Investigation of the immunosuppressive activity of artemether on T-cell activation and proliferation

British Journal of Pharmacology, April 2007, Vol. 150, Issue 5, 652-61

8.2.2 Action de l'artémisinine sur les MMP 2 et MMP9 :

Les interactions entre l'artémisinine et ses dérivés et les métalloprotéases ont été étudiées principalement dans les cancers et les métastases cancéreuses : adénocarcinome prostatique, pulmonaire, rénal, myélome, ostéosarcome, mélanome, mais aussi dans les pathologies impliquant la réaction inflammatoire ou l'auto-immunité tels la polyarthrite rhumatoïde, le lupus.

Yue Wang, Zhou-Qing Huang, Chang-Qian Wang, et al.

Artemisinin inhibits extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and matrix metalloproteinase-9 expression via a protein kinase C δ /p38/extracellular signal-regulated kinase pathway in phorbol myristate acetate-induced THP-1 macrophages

Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, October 2010, Vol. 38, Issue 1, 11-8

Wei-dong, Lia Yan-jun Dong, You-youTu, Zhi-bin Li, et al.

Dihydroarteannuin ameliorates lupus symptom of BXSb mice by inhibiting production of TNF-alpha and blocking the signaling pathway NF-kappa B translocation

International Immunopharmacology, August 2006, Vol. 6, Issue 8, 1243-1250

Chi Hung, Geoffrey Lin, Yu-Hua Chow, Akio Kobayashi, et al.

Role of Lung Pericytes and Resident Fibroblasts in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, August 2013, Vol. 188, Issue 7.

Chao Tang, Yongqiang Zhao, Suizhu Huang, Dapeng Shi, et al.

Influence of Artemisia annua extract derivatives on Proliferation, apoptosis and metastasis of osteosarcoma cells

Pakistan journal of pharmaceutical sciences, March 2015, Vol. 28, Issue 2 (Suppl.), 773-779

Chen HH, Zhou HJ, Wu GD, Lou XE

Inhibitory effects of artesunate on angiogenesis and on expressions of vascular endothelial growth factor and VEGF receptor KDR/flk-1.

Pharmacology, May 2004, Vol.71, Issue 1, 1-9.

Jun-Xia Wang, Lifei Hou, Yang Yang, Jian-Ping Zuo, et al.

SM905, an artemisinin derivative, inhibited NO and pro-inflammatory cytokine production by suppressing MAPK and NF-kappaB pathways in RAW 264.7 macrophages

Acta Pharmacologica Sinica, October 2009, Vol. 30, Issue 10, 1428-35

Elisabetta Buommino, Adone Baroni, Luigi Vanvitelli, Nunzia Canozo, et al.

Artemisinin reduces human melanoma cell migration by down-regulating alpha V beta 3 integrin and reducing metalloproteinase 2 production

Investigational New Drugs, November 2008, Vol. 27, Issue 5, 412-8

Buchu Wu, Ke Hu, Shu Li, Wen Di, et al.

Dihydroarteminisin inhibits the growth and metastasis of epithelial ovarian cancer

Oncology Reports, January 2012, Vol. 27, Issue 1, 101-108

Sun Kyoung Lee, Hyungkeun Kim, Junhee Park, Won-Yoon Chung
Artemisia annua extract prevents ovariectomy-induced bone loss by blocking receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand-induced differentiation of osteoclasts

Scientific Reports, December 2017, Vol. 7, Issue 1

Elisabetta Buommino, Adone Baroni, Luigi Vanvitelli, Nunzia Canozo, Marcella Petrazzuolo, et al.

Artemisinin reduces human melanoma cell migration by down-regulating alpha V beta 3 integrin and reducing metalloproteinase 2 production

Investigational New Drugs, November 2008, Vol. 27, Issue 5, 412-418 ·

Buchu Wu, Ke Hu, Shu Li, Wen Di, et al.

Dihydroartemisinin inhibits the growth and metastasis of epithelial ovarian cancer

Oncology Reports, January 2012, Vol. 27, Issue 1, 101-108

Jian-Da Ma, Jing Jun, Jun-Wei Wang, Tao Yan, et al.

A novel function of artesunate on inhibiting migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients

Arthritis research & therapy, December 2019, 21, Issue 1, 153

8.3 Les flavonoïdes :

Autre composé présent dans l'*Artemisia annua*, la quercétine est un flavonoïde capable de réduire la réaction inflammatoire, de provoquer une analgésie. Il intervient dans la prévention des maladies cardiovasculaires et améliore la réponse immunitaire. C'est un puissant antioxydant. Ce composé, comme les autres flavonoïdes, se lie aux radicaux libres et les neutralise avant qu'ils ne soient délétères. De façon plus importante et remarquable la quercétine inhibe l'angiogénèse en interagissant avec le VEGF, la cyclooxygénase2, la lipo-oxygénase 5. Il participe à l'induction de la mort cellulaire en inhibant AKT, mTOR et HIF-1. Une étude montre que son pouvoir antioxydant protège la cellule endothéliale contre des niveaux élevés de glucose. Les flavonoïdes sont des inhibiteurs des métalloprotéases impliquées dans l'angiogénèse.

Aysa Rezaabakhsh, Reza Rahbarghazi, Hassan Malekinejad

Quercetin alleviates high glucose-induced damage on human umbilical vein endothelial cells by promoting autophagy

Phytomedicine, March 2019, Vol. 56, Issue 15, 183-193

Ján Mojžiš, Pavol Jozef Šafárik, K Hviscová, D Germanova, D Bukovicová, et al.

Protective effect of quercetin on ischemia/reperfusion-induced gastric mucosal injury in rats

Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca, February 2001, 50, Issue 501-506.

Majid Moridani, Jalal Pourahmad, Shahid Beheshti, Hoang Bui, Arno Siraki, Peter J O'Brien

Dietary flavonoid iron complexes as cytoprotective superoxide radical scavengers

Free Radical Biology and Medicine, February 2003, Vol. 34, Issue 2, 243-53

Hyun Lim , Hyun Pyo Kim, et al.

Inhibition of Mammalian Collagenase, Matrix Metalloproteinase-1, by Naturally-Occurring Flavonoids

Planta Medica, November 2007, Vol. 73 Issue 12, 1267-74

Sandra Freitas, Silvia Costa, Camila Azevedo, et al.

Flavonoids Inhibit Angiogenic Cytokine Production by Human Glioma Cells

Phytotherapy Research, June 2011, Vol. 25, Issue 6, 916-21

Khadidja Haïdara, Lolita Zamir Qui-Wen Shi, Gerald Batist

The flavonoid Casticin has multiple mechanisms of tumor cytotoxicity action

Cancer Letters, November 2006, Vol. 242, Issue 2, 180-90

R Olszanecki, Anna Gebska, Valery Ivanovich Kozlovski, R J Gryglewski

Flavonoids and nitric oxide synthase

Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society, January 2003, vol. 53, Issue 4, 571-84

Guang-Yi Wang, Bai Ji, Xu Wang, Jian-Hua Gu

Anti-cancer effect of iNOS inhibitor and its correlation with angiogenesis in gastric cancer

World Journal of Gastroenterology, August 2005, Vol. 11, Issue 25, 3830-3.

8.4 Les Polyphénols

Les polyphénols présents dans *Artemisia annua*, ont aussi une action sur les métalloprotéases.

Young Shin Ko, Won Sup Lee, Radha Panchanathan, Young Nak Joo

Polyphenols From Artemisia Annu L'Inhibit Adhesion and EMT of Highly Metastatic Breast Cancer Cells MDA-MB-231

Phytotherapy Research, July 2016, Vol. 30, Issue 7, 1180-8.

Ko YS, Jung EJ, Go SI, Jeong BK, Kim GS, et al.

Polyphenols Extracted from Artemisia annua L. Exhibit Anti-Cancer Effects on Radio-Resistant MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells by Suppressing Stem Cell Phenotype, β -Catenin, and MMP-9.

Molecules, 2020, Vol. 25, Issue 8, 1916

8.5 Les scopolétines

Présentes dans l'*Artemisia annua*, les scopolétines ou scopolétols (7-hydroxy-6-méthoxycoumarine) qui sont des coumarines, ont des actions anti-inflammatoires

Tien-Ning Chang, Jeng-Shyan Deng, Yi-Chih Chang, et al.

Ameliorative Effects of Scopoletin from *Crossostephium chinensis* against Inflammation Pain and Its Mechanisms in Mice

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, September 2012, Vol.1, 595-603

Pamela J. Weathers, Mostafa A. Elfawal, Melissa J. Towler, et al.

Dried Whole Plant *Artemisia annua* as an Antimalarial Therapy

PloS ONE, December 2012, Vol 7, Issue 12, 527-46

Kim HJ, Jang SI, Kim YJ, et al.

Scopoletin suppresses pro-inflammatory cytokines and PGE₂ from LPS-stimulated cell line, RAW 264.7 cells.

Fitoterapia, 2004, Vol. 75, Issue 3-4, 261-266.

8.6 Activité des sesquiterpènes :

Les sesquiterpènes présents dans *Artemisia annua* sont inhibitrices des métalloprotéases.

Sehrish Jamal, Ayaz Ahmed, Syed Tarique Moin

Evaluation of a sesquiterpene as possible drug lead against gelatinases via molecular dynamics simulations

Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, March 2020, 25, 1-16.

Lohberger B, Rinner B, Stuenkel N, Kaltenegger H, et al.

Sesquiterpene lactones downregulate G2/M cell cycle regulator proteins and affect the invasive potential of human soft tissue sarcoma cells.

PLoS ONE. June 2013, Vol. 8, Issue, 6

Bianca Ivanescu, Anca Miron, and Andreia

Sesquiterpene Lactones from *Artemisia* Genus: Biological Activities and Methods of Analysis

Journal of Analytical Methods in Chemistry, October 2015, Issue 12, 1-21,

Favero Fde F, Grando R, Nonato FR, Sousa IM, et al.

***Artemisia annua* L.: Evidence of sesquiterpene lactones' fraction antinociceptive activity**

BMC Complementary and Alternative Medicine, July 2014, Vol. 14, Issue 1, 266 ·

8.7 Activité des composés de l'*Artemisia Annua* sur l'angiogénèse

Les composés de l'*Artemisia Annua* inhibent les métalloprotéases impliquées dans la néoangiogénèse des tissus cancéreux.

Maria Wartenberg, Sandra Wolf, Paula Budde, et al
The Antimalaria Agent Artemisinin Exerts Antiangiogenic Effects in Mouse Embryonic Stem Cell-Derived Embryoid Bodies.
Laboratory Investigation, Noember 20013, Vol. 83, Issue 11, 1647–1655

Xiaoxin X. Zhu, LanYang, Yujie J.Li, et al
Effects of sesquiterpene, flavonoid and coumarin types of compounds from *Artemisia annua* L. on production of mediators of angiogenesis
Pharmacological Reports, March–April 2013, Vol. 65, Issue 2, 410-420

Wu XH, Zhou HJ, Lee J:
Dihydroartemisinin inhibits angiogenesis induced by multiple myeloma RPMI8226 cells under hypoxic conditions via downregulation of vascular endothelial growth factor expression and suppression of vascular endothelial growth factor secretion.
Anticancer Drugs, August 2006, Vol. 17, Issue 7, 839–848.

Anfosso L, Efferth T, Albini A and Pfeffer U
Microarray expression profiles of angiogenesis-related genes predict tumor cell response to artemisinins.
Pharmacogenomics Journal, July-August 2006, vol. 6 Issue 4, 269-278

Hayder Sahib, N.A.H. Harchan, S.A.M. Atracchi and A.A. Abbas
The Role of Medicinal Herbs in Angiogenesis Related Diseases
International Journal of Pharmacology, May 2010, vol. 6, Issue 5, 616-623

Yi Tang, Marian T. Nakada, Prabakaran Kesavan , et al.
Extracellular matrix metalloproteinase inducer stimulates tumor angiogenesis by elevating vascular endothelial cell growth factor and matrix metalloproteinases.
Cancer Research, April 2005, Vol. 65, Issue 8, 3193–3199

Sun C. Feng S.-B. Cao Z.-W. Bei J.-J. Chen Q., et al.
Up-Regulated Expression of Matrix Metalloproteinases in Endothelial Cells Mediates Platelet Microvesicle-Induced Angiogenesis
Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, vo. 41, Issue 6, 2319-2332.

Zohreh Hoseinkhani, Fatemeh Norooznejhad, et al.
Medicinal Plants Extracts with Antiangiogenic Activity: Where Is the Link?
Advanced Pharmaceutical Bulletin, March 2020, Vol. 10, Issue 3, 370-378

Donald R. Yance, Jr, MH, and Stephen M. Sagar, MD
Targeting Angiogenesis With Integrative Cancer Therapies
Integrative Cancer Therapies, March 2006, Vol. 5, Issue 1, 9-29.

Conclusion

Les composés de l'*Artemisia annua* sont susceptibles d'induire une baisse de l'expression des protéines ACE2 et TMPRSS2 via l'altération de la voie aux androgènes ainsi que de la protéine CD147. Ces composés ont également un effet inhibiteur sur la PAK1. En ciblant 4 protéines membranaires clés de l'entrée de SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes, *Artemisia annua* peut ralentir le développement de l'infection et de ses conséquences dans l'organisme humain et donc freiner l'aggravation des symptômes de la COVID-19. L'*Artemisia annua* a depuis longtemps prouvé son absence de toxicité, ses potentialités commencent à être utilisées en oncologie et elle est utilisée activement dans la médecine traditionnelle chinoise en prévention ou en curatif dans de nombreuses infections virales. Il serait désormais important de tester l'efficacité et la sécurité de la décoction d'*Artemisia annua* administrée aux patients infectés par le SARS-CoV-2 à formes légères ou modérées dans un essai clinique de phase 2, randomisé et contrôlé (Standard of Care) qui sera réalisé en ouvert.

Annexe

Schéma évolutif de la maladie

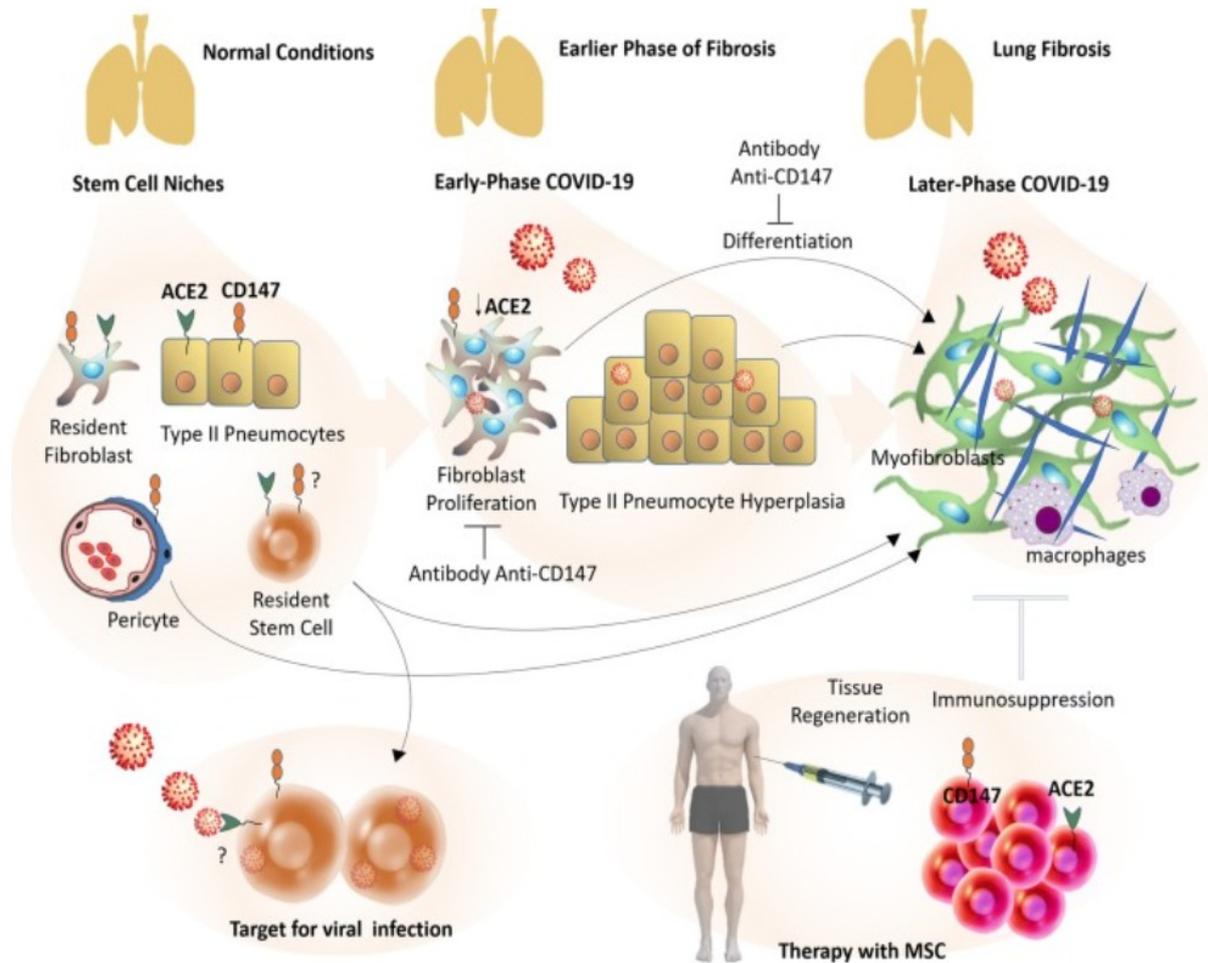


Figure 3 : Le schéma évolutif de la maladie ci-dessus est emprunté à Henning Ulrich and Micheli M. Pillat « CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement », Stem Cell Reviews and Reports, April 2020 ; 20 : 1-7. Les auteurs

le schéma ainsi :

« Les cellules souches dans COVID-19 : d'une cible pour l'infection virale à une thérapie avec des cellules souches mésenchymateuses (MSC: mesenchymal stem cells). La lésion continue de la zone alvéolaire causée par les infections par le CoV-2 du SRAS, est peut-être à l'origine d'un micro-environnement pro-inflammatoire, déclenchant une réponse aberrante avec remplacement partiel du tissu normal par du tissu fibreux. La fibrose pulmonaire est fortement peuplée par des myofibroblastes. Ces cellules semblent provenir de plusieurs types de cellules, principalement des cellules souches résidentes/cellules de type MSC. Les premières phases de la pneumonie COVID-19 peuvent présenter une hyperplasie des pneumocytes de type II et des foyers de prolifération/fibroblastes, étape initiale de la fibrose pulmonaire, tandis que les phases ultérieures de COVID-19 peuvent présenter des fibroses et des bandes fibreuses. Les anticorps anti-CD147 inhibent la prolifération et la différenciation des fibroblastes pulmonaires humains normaux in vitro induites par le TGF- β 1. Outre une différenciation étendue, une éventuelle invasion virale directe de cellules progénitrices/cellules souches par le CD147 ou l'ACE2 pourrait entraîner le déclin de ces stocks cellulaires et l'échec de la réparation des poumons. Les avantages d'une thérapie cellulaire avec une transplantation allogénique de CSM provenant de donneurs sains sont actuellement à l'étude. Ces cellules peuvent induire une immunosuppression et une régénération des tissus. »