



**HAL**  
open science

## Séances plénières et conférences : Le “ Biofilm viral ”, de nouvelles entités infectieuses pour un nouveau mode de transmission des virus par contact cellulaire

Ana Monica Pais-Correia, Catherine Inizan, Martin Sachse, Stéphanie Guadagnini, Antoine Gessain, Olivier Gout, Andrès Alcover, Marie-Isabelle Thoulouze

### ► To cite this version:

Ana Monica Pais-Correia, Catherine Inizan, Martin Sachse, Stéphanie Guadagnini, Antoine Gessain, et al.. Séances plénières et conférences : Le “ Biofilm viral ”, de nouvelles entités infectieuses pour un nouveau mode de transmission des virus par contact cellulaire. XIVes Journées francophones de virologie, Société Française de Virologie, Mar 2012, Paris Institut Pasteur, France. pp.S7, 10.1684/vir.2012.0439 . hal-04211631

**HAL Id: hal-04211631**

**<https://hal.science/hal-04211631v1>**

Submitted on 21 Sep 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

férentes souches EM, révélant la fréquence de ces événements au sein des populations naturelles de WMV (3). Toutefois, un seul de ces recombinants a été observé pour l'instant en plusieurs sites.

À travers ces exemples, nous discuterons de l'importance de la recombinaison pour l'évolution des virus de plantes, mais aussi des freins qui peuvent réduire sa fréquence au sein des populations virales.

#### Références

- (1) Bujarski J.J. et Kaesberg P. 1986. Genetic recombination in a multipartite plant virus. *Nature* 321 : 528-531.
- (2) Garcia-Andres S. *et al.* 2007. Founder effect, plant host, and recombination shape the emergent population of begomoviruses that cause the tomato yellow leaf curl disease in the Mediterranean basin. *Virology* 359 : 302-312.
- (3) Desbiez C. *et al.* 2011. Recombination in natural populations of watermelon mosaic virus : new agronomic threat or damp squib? *J. Gen. Virol.* 92 : 1939-1948.

#### Les nouveaux traitements de l'hépatite C

Jean-Michel Pawlotsky

Centre National de Référence des Hépatites Virales B, C et Delta, Service de Virologie et Inserm U955, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Créteil, France

<jean-michel.pawlotsky@hmn.aphp.fr>

Depuis plus de 10 ans, le traitement des hépatites chroniques virales C a reposé sur l'utilisation d'une combinaison d'interféron alpha pégylé et de ribavirine. Environ 80 % des patients infectés par un virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 2 ou 3 éliminent le virus à l'issue de ce traitement, mais seulement 40 à 50 % des patients infectés par un VHC de génotype 1 (de loin le plus fréquent) ou 4. Les progrès considérables dans le développement des outils d'analyse et dans la compréhension des mécanismes du cycle cellulaire du VHC ont permis la découverte de très nombreuses classes d'inhibiteurs, soit des inhibiteurs spécifiques d'une fonction virale, soit des inhibiteurs de fonctions protéiques de l'hôte impliquées dans le cycle viral. Deux inhibiteurs spécifiques de la protéase NS3/4A du VHC viennent d'arriver sur le marché, en combinaison à l'interféron alpha pégylé et à la ribavirine pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 exclusivement. Ce nouveau traitement permet un taux de guérison de l'infection de l'ordre de 65 à 75 %. Néanmoins, ces molécules sont coûteuses, et leur utilisation est associée à des effets secondaires fréquents, parfois sérieux. D'autres inhibiteurs sont testés en combinaison à l'interféron alpha pégylé et à la ribavirine. Parmi eux, d'autres inhibiteurs de protéase, des analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibant la polymérase virale, des inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase, des inhibiteurs de la protéine virale NS5A et des inhibiteurs de la cyclophylène, protéine cellulaire de l'hôte impliquée dans la réplication virale. Des travaux récents suggèrent que d'ici quelques années, l'interféron ne sera plus nécessaire et il sera possible d'éradiquer l'infection à l'aide de cocktails d'antiviraux, avec ou sans ribavirine. À ce jour, les analogues nucléotidiques semblent la classe la plus prometteuse, mais de nombreux paramètres devront être pris en compte, comme le coût et les effets secondaires des médicaments. Quoi qu'il en soit, la perspective d'une éradication thérapeutique du VHC chez la très grande majorité des malades traités apparaît possible à moyen terme, au moins dans les régions du monde ayant accès aux traitements. La nécessité du développement d'un vaccin prophylactique efficace reste entière pour les régions du monde dans lesquelles ces thérapeutiques ne seront pas accessibles.

#### Génétique humaine et virus de l'hépatite C

Laurent Abel

Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, Université Paris Descartes/Inserm U980, 75015 Paris, France ; The Rockefeller University, New York, NY 10021, USA

<laurent.abel@inserm.fr>

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème de Santé Publique majeur : 120 à 130 millions d'individus chroniquement infectés dans le monde ont un risque de développer une cirrhose et/ou un cancer du foie. L'évolution naturelle de l'infection par le VHC se caractérise par

d'importantes variations interindividuelles, notamment en ce qui concerne le devenir de l'infection (résolution ou chronicité) et le développement de cas cliniques sévères (fibrose ou carcinome hépatiques). Bien que des facteurs virologiques (génotype et charge virale), environnementaux ou relatifs à la condition de l'individu infecté (âge, co-infections) puissent expliquer une partie de cette grande variabilité, il existe de plus en plus de preuves en faveur de l'implication de facteurs génétiques de l'hôte, particulièrement depuis que les méthodes de génotypage à haut débit permettent des recherches de variants génétiques à l'échelle du génome complet (études GWA pour « genome-wide association »). Par exemple, des études GWA ont identifié un cluster de polymorphismes mononucléotidiques (SNP pour « single nucleotide polymorphism ») dans le gène IL28B qui joue un rôle essentiel sur la réponse des individus au traitement de l'hépatite chronique par le VHC. Des études ultérieures ont montré que le gène IL28B était également fortement associé aux guérisons spontanées du VHC. Deux études GWA récentes ont aussi identifié des SNPs des gènes MICA et DEPDC5 capables de conférer une prédisposition au carcinome hépatocellulaire chez des patients japonais infectés pas le VHC. Durant l'exposé seront aussi présentés nos résultats récents sur la progression de la fibrose hépatique durant l'infection par le VHC grâce à d'autres études GWA. En analysant les biopsies hépatiques de 2 123 patients d'origine Européenne infectés mais non encore traités, nous avons identifié quelques loci de susceptibilité pour la fibrose hépatique due au VHC qui sont liés à la voie de l'apoptose, ce qui permet d'amener de nouveaux éclairages sur les mécanismes favorisant le développement de la fibrose.

#### Bibliographie

- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, *et al.* Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009 ; 461 : 399-401.
- Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, *et al.* IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1100-4.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, *et al.* Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1105-9.
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, *et al.* Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure : a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 1338-45, 45 e1-7.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP, *et al.* Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009 ; 461 : 798-801.
- Kumar V, Kato N, Urabe Y, *et al.* Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 455-8.
- Miki D, Ochi H, Hayes CN, *et al.* Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 797-800.
- Patin E, Kutalik Z, Guernon J, *et al.* Genome-Wide Association Study Identifies Variants Associated with Liver Fibrosis Progression in HCV-Infected Patients. Submitted for publication

#### Le « Biofilm viral », de nouvelles entités infectieuses pour un nouveau mode de transmission des virus par contact cellulaire

Pais-Correia A.-M, Inizan C, Sachse M, Guadagnini S, Gessain A, Gout O, Alcover A, Thoulouze M.-I

Unité de Biologie Cellulaire des Lymphocytes, Paris

<thoulouz@pasteur.fr>

La dissémination des rétrovirus lymphotropes VIH-1 et HTLV-1 implique la formation de jonctions intercellulaires viro-induites entre cellules infectées et cellules cibles, appelées « synapses virologiques ». Ces jonctions favorisent le transfert d'un matériel infectieux dont la nature reste mal définie. Dans le cas du HTLV-1, nous avons montré que sa transmission entre lymphocytes T met en jeu un « biofilm viral », structure infectieuse et protectrice composée de particules virales enchâssées dans un cocon de matrice extracellulaire (MEC) et de protéines de pontage, dont la production est viro-induite. Ces biofilms, produits à la surface des cellules infectées, peuvent être transmis très rapidement à la cellule cible par contact cellulaire. Lors du contact entre cellule productrice de virions et cellule cible, le « biofilm viral » (particules virales et protéines cellulaires associées) « pontent » les surfaces des deux cellules engagées et adhère très

rapidement à la surface de la cellule cible. Il permet ainsi la transmission des particules virales qui fusionnent ensuite avec la membrane de la cellule cible. De fait, le « biofilm viral » est primordial pour la dissémination de HTLV-1 : son élimination de la surface de cellules infectées diminue de plus de 80 % la capacité des cellules à infecter d'autres cellules. Ainsi, le « biofilm viral », préformé à la surface des cellules infectées, représente une nouvelle entité infectieuse, essentielle pour stocker le pathogène, en concentrer le pouvoir infectieux, et permettre sa dissémination lors de contacts entre cellules. Ce type de structures, adhésives et se fractionnant au fil des contacts entre cellules, semble particulièrement adapté à la dissémination de particules virales dans les zones de haute densité cellulaire comme les ganglions lymphatiques. Plus généralement, la découverte de ce nouveau type d'entité infectieuse et de ce nouveau mode de dissémination soulève de nouvelles questions. D'autres virus, en particulier ceux qui se transmettent très efficacement par contact cellulaire, produisent-ils des structures similaires ?

### Un virus de plante perçoit la présence de son insecte vecteur et produit immédiatement des « morphes » transmissibles

Stéphane Blanc

UMR BGPI, Inra-CIRAD-SupAgro, TA-A54/K, Campus Intl. de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 05  
<blanc@supagro.inra.fr>

Le Cauliflower mosaic virus (CaMV) est un virus de plante transmis par des pucerons vecteurs, sur le mode dit « non circulant ». Pendant l'alimentation du puceron sur une plante infectée, lors de brèves ponctions intracellulaires, un complexe transmissible viral s'assemble dans les stylets de l'insecte et est retenu à la surface de la cuticule d'un organe nouvellement décrit à la pointe des stylets maxillaires, l'acrostyle. Lors d'un repas sur une nouvelle plante saine, ce complexe est relargué et inoculé. Les phases d'acquisition et d'inoculation s'effectuent en quelques secondes puisque ces ponctions intracellulaires ne durent que de 3 à 10 secondes.

Nous avons démontré l'existence d'un corps d'inclusion viral au sein des cellules végétales infectées, dont l'unique fonction est de réguler la phase d'acquisition du virus. Différents stress appliqués sur une feuille infectée, incluant la piqûre d'un puceron, provoquent « l'explosion » de ce corps d'inclusion, redistribuant les composants du complexe transmissible dans toute la cellule sur le réseau de microtubules. Ce phénomène, qui augmente très largement les chances d'acquisition et de transmission du CaMV est réversible en quelques minutes, reconstituant un corps d'inclusion identique à celui avant l'arrivée du puceron.

Cette observation remarquable permet de proposer un concept nouveau dans le domaine de la virologie, qui étend quelque peu la conception de ce qu'est et de ce que peut faire un virus. En effet, nous démontrons ici qu'un virus est capable d'utiliser le système sensoriel de son hôte pour percevoir des informations sur l'environnement extérieur à l'hôte, et y réagir immédiatement de manière parfois déconnectée de la réaction de l'hôte lui-même.

### Désordre structural chez les protéines du complexe réplécatif de paramyxovirus

Sonia Longhi

AFMB UMR 6098 CNRS/UI/UIII Marseille

<sonia.longhi@afmb.univ-mrs.fr>

Longhi S<sup>1</sup>, Habchi J<sup>1</sup>, Blocquel D<sup>1</sup>, Oglesbee M<sup>2</sup>, Blackledge M<sup>3</sup>,

Ringkjøbing-Jensen M<sup>3</sup>, Gerlier D<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques (AFMB), UMR 6098, CNRS et Aix-Marseille Université, 163 Avenue de Luminy, Case 932, 13288 Marseille, France ; <sup>2</sup>Department of Veterinary Biosciences, Ohio State University, 1925 Coffey Road, Columbus, OH 43210, USA ;

<sup>3</sup>Protein Dynamics and Flexibility, Institut de Biologie Structurale Jean-Pierre Ebel, UMR 5075, CEA-CNRS-UJF, 41 Rue Jules Horowitz, 38027 Grenoble, France ; <sup>4</sup>Laboratoire de Virologie Humaine, Inserm, U758, Ecole Normale Supérieure de Lyon, University of Lyon 1, 69365 Lyon, France

**BUTS DU TRAVAIL :** La famille des Paramyxoviridae dénombre de nombreux virus pathogènes humains relativement bien caractérisés, comme le virus de la rougeole (MeV), mais aussi des virus émergents comme les virus Nipah (NiV) et Hendra (HeV). Les paramyxovirus possèdent un génome à ARN négatif non segmenté, simple brin, encapsidé par la nucléoprotéine (N) au sein d'une nucléocapside hélicoïdale qui sert de matrice pour la transcription et la réplication. L'ARN polymérase ARN dépendante (L) se fixe sur la matrice nucléocapsidique via son cofacteur, la phosphoprotéine (P). Au cours de la caractérisation structurale des protéines du complexe réplécatif du MeV, nous avons découvert que les protéines N et P possèdent de longues régions intrinsèquement désordonnées. Les protéines (ou régions) intrinsèquement désordonnées (PIDs/RIDs) sont des protéines fonctionnelles dépourvues de structure secondaire et tertiaire stable en conditions physiologiques. L'incapacité à adopter une structure 3D précise leur confère une grande malléabilité et plasticité qui leur permet d'interagir avec des nombreux partenaires structurellement différents. Lors de l'interaction avec leurs partenaires, les PIDs/RIDs subissent souvent un repliement induit, à savoir une transition structurale désordre-ordre. Les PIDs reconnaissent leur(s) partenaire(s) via de courtes régions appelées "Molecular Recognition Elements" (MoREs). Les principaux objectifs de ce travail étaient (i) de caractériser les protéines N et P ainsi que leurs interactions chez les virus MeV, NiV et HeV (ii) d'élucider les mécanismes moléculaires du repliement induit ainsi que les bases moléculaires de la spécificité de ces interactions, (iii) d'élucider le rôle fonctionnel du désordre structural au sein de la machinerie réplécatrice, ainsi que son importance dans les interactions virus-cellule hôte.

**METHODES :** À l'aide du métaserveur MeDor pour la prédiction du désordre, nous avons réalisé une étude bio-informatique visant à déchiffrer l'organisation modulaire des protéines N et P des virus MeV, NiV et HeV. Nous avons ensuite cloné les portions de gènes codant pour différents domaines de N et P dans des vecteurs d'expression bactériens, et nous avons purifié les protéines recombinantes à partir de la fraction soluble. Nous avons ensuite caractérisé ces protéines et les interactions qu'elles établissent entre elles à l'aide d'une panoplie d'approches biochimiques, biophysiques et structurales.

**RÉSULTATS :** Ces études ont montré que les protéines N et P de ces virus possèdent une organisation modulaire similaire avec une alternance de régions ordonnées et désordonnées. Nous avons montré que la région C-terminale de N (NTAIL) et N-terminale de P (PNT) sont intrinsèquement désordonnées, et nous avons confirmé l'état désordonné de NTAIL au sein des nucléocapsides. Bien que majoritairement désordonnées, ces régions possèdent néanmoins des structures secondaires résiduelles qui pourraient correspondre à des MoREs. En effet, nous avons montré que les régions NTAIL interagissent avec les domaines C-terminaux des P (PXD) et subissent un repliement de type alpha hélicial. Nous avons montré que les complexes NTAIL-PXD conservent toutefois une flexibilité résiduelle (« fuzziness ») considérable. Dans le cas du MeV, nous avons pu décrire le complexe NTAIL-PXD en tant qu'ensemble conformationnel avec cependant une précision atomique. Nous avons également construit des modèles structuraux des complexes NTAIL-PXD de trois virus. Ces modèles nous ont fourni des indications sur le mécanisme probable d'avancement de la polymérase sur la nucléocapside. Dans le cas du MeV, nous avons également montré que NTAIL se lie à hsp72 et nous avons élucidé les répercussions fonctionnelles de cette interaction. De manière inattendue, l'analyse mutationnelle au sein du domaine NTAIL du MeV a montré que la polymérase virale est relativement tolérante à des variations d'affinité entre NTAIL et PXD.

**CONCLUSIONS :** L'ensemble de ces résultats montre que le désordre structural est une propriété conservée chez les protéines N et P des paramyxovirus, ce qui suggère un rôle fonctionnel important. Cependant, en dépit des analogies, des différences subtiles subsistent entre les différents virus et pourraient être à l'origine de différences en terme de stratégies réplécatrices.

### Bibliographie

Habchi J and Longhi S. (2012) Structural disorder within paramyxovirus nucleoproteins and phosphoproteins. *Mol Biosyst* (Hot article) 8, 69-81.