

Lyon, le 27 novembre 2014
Communiqué de presse

Une piste moléculaire décisive dans la lutte contre le virus d'Ebola

L'équipe "Bases moléculaires de la pathogénicité virale", animée par Viktor Volchkov du CIRI, Centre International de Recherche en Infectiologie (Université Claude Bernard Lyon 1 / Inserm / CNRS / ENS de Lyon), est la seule équipe non militaire en France qui travaille à l'échelle moléculaire pour comprendre l'origine de la dangerosité du virus Ebola. Elle a publié le 20 novembre dans la revue PLOS Pathogens un article éclairant de quelle manière une protéine du virus Ebola provoque une inflammation généralisée et des hémorragies des vaisseaux sanguins.

Il est chaque jour plus crucial de comprendre pourquoi le virus Ebola est si virulent : l'épidémie qui s'est déclarée en décembre 2013 a frappé plus de 15 000 personnes, provoquant plus de 5 000 décès des suites de la fièvre hémorragique Ebola (chiffres de l'Organisation Mondiale de la Santé au 19 novembre 2014).

L'équipe "Bases moléculaires de la pathogénicité virale", animée par Viktor Volchkov au CIRI (Université Claude Bernard Lyon 1 / Inserm / CNRS / ENS de Lyon), travaille à l'échelle moléculaire pour comprendre l'origine de cette dangerosité.

Deux clés : le génome et les interactions avec l'hôte

Ebola accomplit toutes les étapes du cycle viral avec un nombre très limité de protéines structurales et non structurales, ce qui le conduit à se multiplier massivement et en peu de temps. Il provoque une réaction inflammatoire si violente que l'organisme s'avère vite incapable de la réguler : les dommages au système immunitaire sont irréversibles, ce qui facilite la propagation du virus à travers l'organisme. L'une des clés de la très grande virulence d'Ebola réside donc dans son génome, une autre dans les interactions qui se produisent entre les protéines virales et l'hôte.

Le virus Ebola possède sept gènes. Les chercheurs se sont focalisés sur l'un d'eux, le gène de la glycoprotéine ou GP. Ce gène code deux protéines distinctes, produites par le virus : une glycoprotéine non-structurale sécrétée (sGP) et une GP de surface. La première est courte tandis que la GP de surface, plus allongée, forme des pics à la surface des particules virales et des cellules infectées. Des niveaux élevés des deux types de GP ont été retrouvés dans le sang d'êtres humains et d'animaux infectés par le virus. L'équipe de recherche a produit les deux GP en culture cellulaire et testé leurs effets sur des cellules humaines.

La GP relarguée peut provoquer une réaction immunitaire démesurée

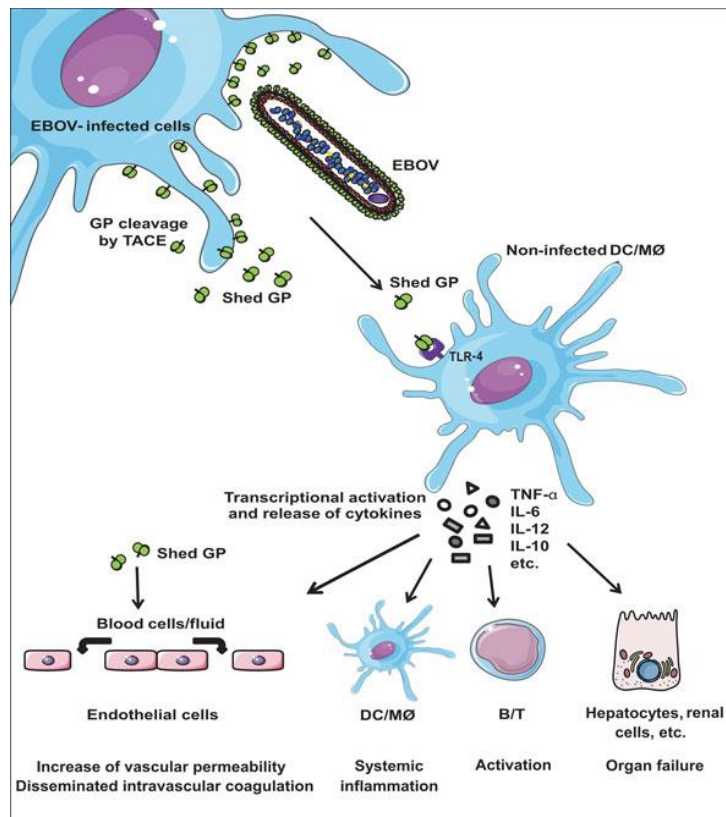
Au cours de l'infection par le virus, une fraction de la GP de surface est sectionnée par une enzyme humaine et ainsi libérée, légèrement altérée, par les cellules infectées. Les chercheurs ont pu établir que la protéine GP ainsi produite (mais pas la sGP) peut se fixer sur les macrophages et les cellules dendritiques, deux cellules du système immunitaire visées par le virus Ebola au cours de l'infection. Quand la GP altérée se fixe sur la cellule immunitaire, celle-ci se met à libérer de grande quantité de cytokines pro- et anti-inflammatoires. Les cytokines et la GP altérée sont pareillement capables de voyager dans le sang des sujets infectés. Ce processus pourrait être à l'origine de la réaction immunitaire démesurée constatée et provoquer de la fièvre, une inflammation suraiguë et un choc septique chez les patients Ebola, indique l'équipe.

Plus déterminant encore, ils ont pu établir que la GP altérée agit sur les cellules immunitaires en activant une molécule appelée TLR-4. Les TLR (récepteurs de type Toll) sont des protéines jouant un rôle capital dans la réponse immunitaire innée, qui permet la défense immédiate de l'organisme, en reconnaissant les motifs moléculaires associés à différents pathogènes. Quand les chercheurs ont inhibé TLR-4 avec des anticorps avant que la GP altérée ne s'attache à la cellule, la réponse immunitaire de la cellule a été beaucoup plus faible et nettement moins de cytokines ont été

libérées. Ces résultats laissent espérer qu'un traitement à base d'anticorps anti-TLR-4 pourrait permettre de réduire l'inflammation.

Enfin, ils ont pu démontrer une action directe de la GP relarguée (mais pas de la sGP) qui altère le fonctionnement normal des cellules endothéliales qui constituent la paroi des vaisseaux sanguins. Cela pourrait ainsi contribuer, avec la réponse immunitaire anormale, à affecter l'intégrité des vaisseaux sanguins, et conduire au développement des hémorragies typiquement observées chez les patients Ebola.

Le lien entre GP relarguée et la grande dangerosité du virus Ebola doit à présent être confirmé, aussi bien en modèle animal que chez l'homme.



Action de la GP relarguée au cours de l'infection par le virus Ebola. Crédit : V. Volchkov et alt.

Références :

Shed GP of Ebola Virus Triggers Immune Activation and Increased Vascular Permeability

Beatriz Escudero-Pérez, Valentina A. Volchkova, Olga Dolnik, Philip Lawrence, Viktor E. Volchkov - Published: November 20, 2014 - DOI: 10.1371/journal.ppat.1004509



Contact Chercheur :

CIRI- Viktor Volchkov – viktor.volchkov@inserm.fr – <http://ciri.inserm.fr>

Directeur du CIRI – François-Loïc Cosset – flcosset@ens-lyon.fr

Contacts presse :

Université Claude Bernard Lyon 1 – Béatrice Dias – 06 76 21 00 92 – beatrice.dias@univ-lyon1.fr

CNRS – Sébastien Buthion – 06 88 61 88 96 – sebastien.buthion@dr7.cnrs.fr

ENS de Lyon – Aude Riom – 06 70 59 89 41 – aude.riom@ens-lyon.fr