

M/S : médecine sciences



Les gènes *OAS* et la sensibilité au virus du Nil occidental

***OAS* genes as candidate West Nile virus sensitivity**

Jean-Louis Guénet et Philippe Desprès

Volume 19, numéro 1, janvier 2003

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/000747ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Guénet, J.-L. & Desprès, P. (2003). Les gènes *OAS* et la sensibilité au virus du Nil occidental. *M/S : médecine sciences*, 19(1), 9–12.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

Cet document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>



l'absence de différences antigéniques entre la mère et le fœtus. En outre, leur expression ectopique dans le placenta n'entraîne pas de rejet [5, 6]. Parmi les autres molécules *class-I like* associées à la $\beta 2$ -microglobuline, celles codées par le locus CD1 comprennent au moins 5 isotypes, peu polymorphes, capables de présenter aux lymphocytes T des antigènes de type glycolipidique. Une des molécules CD1 dont l'expression a été détectée dans une lignée tumorale de placenta humain pourrait être responsable du rejet observé chez les embryons mutants, en activant des cellules T ou NKT maternelles.

Cependant, plusieurs points de l'article semblent contredire l'hypothèse d'un rejet immunitaire classique par les lymphocytes T ou B. En effet, on n'observe pas l'infiltration leucocytaire généralement associée à une telle réponse, ces « rejets » se produisent en l'absence de différences antigéniques identifiées entre la mère et le fœtus et surtout, il n'y a pas de mémoire immunitaire même après plusieurs gestations. Les auteurs en concluent qu'il est peu vraisemblable que ce phénomène fasse intervenir des mécanismes immunitaires adaptatifs mettant en jeu des cellules T ou B conventionnelles, spécifiques d'antigènes. Une réponse aussi rapide suggère plutôt qu'une molécule *class I-like*

associée à la $\beta 2$ -m serait reconnue par des cellules de type NKT, ce qui expliquerait aussi l'absence de mémoire immunitaire, puisque ces effecteurs produisent une réponse « innée » quasi immédiate mais dépourvue de spécificité et de mémoire. Les auteurs proposent ainsi trois mécanismes hypothétiques de régulation de l'expression des molécules de classe I, ou de l'un de leurs homologues, à la surface des cellules du placenta (Figure 1). Ces données suggèrent que des molécules associées à la $\beta 2$ -m, mais encore non identifiées, jouent un rôle important dans les interactions fœto-

maternelles. Elles soulignent aussi l'étonnante complexité du fonctionnement, encore mal connu, du placenta.

L'intérêt de ces observations surprenantes réside également dans les nombreuses questions qu'elles suscitent: le caractère stochastique des avortements, qui ne touche pas 100 % des fœtus, reste à élucider, de même que la fonction de ce domaine N-terminal de TBP chez les vertébrés sans placenta tels que le poisson-zèbre, le xénope ou l'ornithorhynque. ♦

How transcriptional dysregulation can lead to abortions

RÉFÉRENCES

1. Hashimoto S, Fujita H, Hasegawa S, Roeder RG, Horikoshi M. Conserved structural motifs within the N-terminal domain of TFIID tau from *Xenopus*, mouse and human. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 3788.
2. Hobbs NK, Bondareva AA, Barnett S, Capecchi MR, Schmidt EE. Removing the vertebrate-specific TBP N terminus disrupts placental beta2m-dependent interactions with the maternal immune system. *Cell* 2002; 110: 43-54.
3. Jaffe L, Robertson EJ, Bikoff EK. Distinct patterns of expression of MHC class I and beta 2-microglobulin transcripts at early stages of mouse development. *J Immunol* 1991; 147: 2740-9.
4. Drezen JM, Babinet C, Morello D. Transcriptional control of MHC class I and beta 2-microglobulin genes *in vivo*. *J Immunol* 1993; 150: 2805-13.
5. Ait-Azzouzene D, Langkopf A, Cohen J, Bleux C, Gendron MC, Kanellopoulos-Langevin C. Selective loss of mouse embryos due to the expression of transgenic major histocompatibility class I molecules early in embryogenesis. *Mol Reprod Dev* 1998; 50: 35-44.
6. Ait-Azzouzene D, Caucheteux S, Tchong F, et al. Transgenic major histocompatibility complex class I antigen expressed in mouse trophoblast affects maternal immature B cells. *Biol Reprod* 2001; 65: 337-44.
7. Dang Y, Beckers J, Wang CR, Heyborne KD. Natural killer 1.1(+) alpha beta T cells in the periimplantation uterus. *Immunology* 2000; 101: 484-91.

NOUVELLE

Les gènes OAS et la sensibilité au virus du Nil occidental

Jean-Louis Guénet, Philippe Desprès

Institut Pasteur,
25, rue du Docteur Roux,
75015 Paris, France.

➤ Les flavivirus (famille *Flaviviridae*) sont des arbovirus (*arthropod-borne virus*) véhiculés principalement par les moustiques ou les tiques hématophages. Ce sont de petits virus enveloppés ayant pour génome un ARN simple brin, linéaire, de polarité positive et infectieux. Ces virus se répli-

quent dans le cytoplasme des cellules infectées et les cellules cibles varient selon que l'hôte est invertébré ou vertébré et selon le type de flavivirus. Ainsi, DEN et FJ ont un tropisme viscéral et TBE, SLE, WN et JE ciblent le système nerveux central (voir encadré). Chez l'homme,

(→) m/s
2002, n° 8-9,
p. 816

les flavivirus sont responsables de fièvres hémorragiques ou de méningo-encéphalites mortelles. La fièvre jaune, la dengue (→) et l'encéphalite japonaise sont les principales flavivirus tropicales. Les autres flavivirus humaines d'importance sont l'encéphalite de

Saint Louis, l'encéphalite européenne transmise par les tiques et la fièvre du Nil occidental. La sévérité des infections à flavivirus dépend, d'une part, de la virulence des souches virales et de la compétence des vecteurs invertébrés et, d'autre part, de la constitution génétique des individus infectés. La déforestation, les perturbations climatiques, l'intensification des échanges internationaux, l'urbanisation anarchique, l'absence de surveillance efficace des vecteurs invertébrés et leur résistance aux insecticides sont les principaux facteurs qui favorisent l'émergence, ou la résurgence, des flavivirus humaines dans les différentes régions du globe. La lutte anti-vectorielle reste peu efficace car elle doit associer une destruction conjointe des gîtes larvaires et des moustiques adultes.

Le virus du Nil occidental a été isolé pour la première fois en Ouganda en 1937. Il se maintient dans la nature grâce à un cycle faisant intervenir principalement les oiseaux comme réservoirs et les moustiques hématophages du genre *Culex* comme vecteurs [1, 2]. Les oiseaux migrateurs virémiques assurent le transport du virus dans des régions éloignées où ils vont de nouveau le transmettre aux moustiques ornithophiles du genre *Culex*. Beaucoup d'espèces de mammifères sont permissives au virus du Nil occidental. Les chevaux, comme les autres mammifères, sont infectés lors d'une piqûre par un moustique hématophage porteur du virus, et sont particulièrement sensibles à la maladie, mais ils ne participent pas au cycle de transmission. La fièvre du Nil occidental est une zoonose endémique en Afrique, en Asie, en Europe et en Australie. Les études phylogéniques ont révélé l'existence de deux lignées de virus : la lignée virale 1 qui a une distribution mondiale et la lignée virale 2 qui est essentiellement africaine. La lignée 1 a été responsable d'enzooties en Roumanie (1996), en Russie (1999), en

Israël (1998-2000) et récemment dans l'hémisphère ouest à partir des États-Unis (1999). Les souches virales isolées lors des récentes épidémies en Israël et aux États-Unis sont identiques à plus de 99,7 %. Au Moyen-Orient et en Amérique du Nord, où le virus s'est installé durablement, on observe une mortalité importante chez les oiseaux infectés notamment les *Corvidae* (les corbeaux !). En Amérique du Nord, à la date d'octobre 2002, on dénombrait plus de 3300 sujets infectés par le virus du Nil occidental dont 182 décès. Actuellement, la zoonose sévit dans la plupart des régions des États-Unis (Figure 1). Ce sont principalement les moustiques du genre *Culex*, trouvés aussi dans les zones urbaines, qui assurent la propagation locale du virus, mais ce sont probablement des oiseaux virémiques plus ou moins résistants à l'infection virale qui vont assurer la propagation dans des régions éloignées. Normalement les mammifères, comme les chevaux et les humains, ne sont pas des amplificateurs ou des réservoirs de virus.

Dans les régions tempérées et subtropicales, les infections humaines peuvent survenir pendant la période

automnale. Chez un sujet piqué par un moustique infecté, la période d'incubation est d'environ une semaine, mais moins de 20 % des personnes infectées par le virus du Nil occidental ont des manifestations cliniques. Dans sa forme bénigne, l'infection virale se manifeste par un état fébrile associé à une faiblesse musculaire, à des céphalées et à des douleurs abdominales. Chez moins de 1 % des sujets infectés, une méningite aiguë aseptique ou une encéphalite peut survenir. D'autres manifestations - splénomégalie, hépatite, pancréatite ou myocardite - peuvent également être observées. Des paralysies flasques comme celles que l'on observe au cours d'une poliomyélite ont été récemment décrites, mais les cas mortels d'encéphalite virale (qui concernent 5 % des patients ayant des troubles neurologiques sévères) se rencontrent principalement chez les sujets fragiles et les personnes âgées [3, 4]. Chez les oiseaux infectés, on retrouve des foyers de cellules infectées par le virus dans les viscères et le cerveau. Pour l'homme, rien n'est clair. La transmission inter-humaine du virus a été récemment observée aux États-Unis chez des sujets ayant subi une

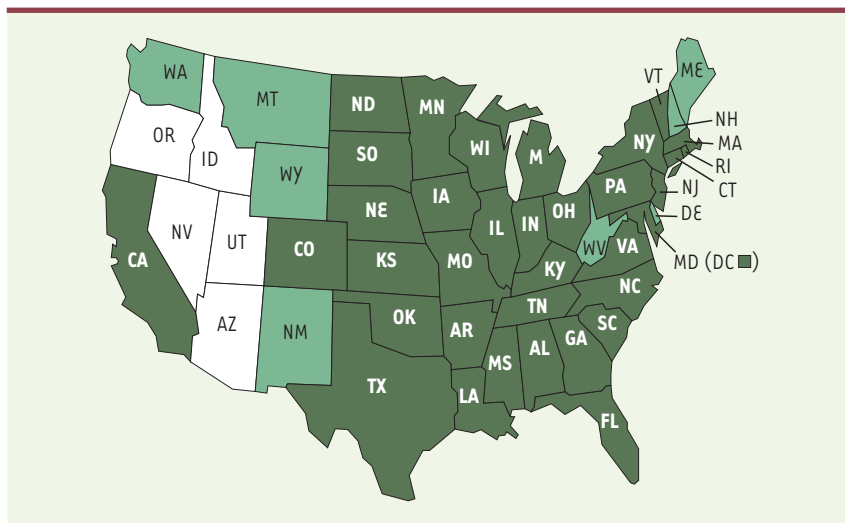


Figure 1. Répartition de l'infection par le virus du Nil occidental aux États-Unis. Les États dans lesquels une infection prouvée biologiquement a été détectée chez les oiseaux, les moustiques les animaux ou les humains sont colorés en vert (clair ou foncé). Les États où des cas d'infection humaine sont répertoriés sont indiqués en vert foncé (source : CDC Atlanta, USA).



transplantation d'organe ou ayant été perfusés avec des produits sanguins contaminés.

Les souris de laboratoire peuvent être infectées expérimentalement par les flavivirus soit par inoculation intracrânienne soit, dans certains cas, par inoculation intrapéritonéale. On constate alors que la majorité des lignées consanguines de laboratoire sont sensibles à l'infection et succombent en une dizaine de jours des conséquences d'une encéphalite, tandis que d'autres lignées, dérivées de géniteurs récemment capturés à l'état sauvage et appartenant à des espèces voisines du même genre *Mus* résistent. Cette différence de comportement, connue depuis plusieurs dizaines d'années, relève d'un déterminisme génétique relativement simple puisqu'un seul locus désigné *Flv* (pour flavivirus), porté par le chromosome 5, est en cause avec au moins deux allèles : *Flv^r*, qui confère la résistance et *Flv^s* qui confère la sensibilité [5]. Cette sensibilité au flavivirus portée par le locus *Flv* est générale pour l'ensemble des flavivirus.

En réalisant des croisements entre souris sensibles et souris résistantes,

nous avons identifié un gène candidat pour cette différence de sensibilité dans un segment chromosomique contenant une douzaine de gènes [6, 7]. Ce gène code pour une enzyme essentielle dans la mise en œuvre des mécanismes innés de défense cellulaire contre une infection virale [8] : la 2'-5'-oligo adénylate synthétase (OAS) qui représente une famille de protéines induites par l'interféron α/β [9]. Lorsque l'enzyme OAS est activée par des ARN double-brins (souvent d'origine virale), elle polymérise l'ATP pour synthétiser des oligomères [pppA(2'p5A)_n (1 ≤ n ≤ 30)] appelés 2-5A. Les molécules 2-5A activent une forme latente de l'endoribonucléase RNase L qui, une fois active, va dégrader les molécules d'ARN simple brin, cellulaires ou viraux, bloquant ainsi la réplication intracellulaire du virus (Figure 2). Par ailleurs, les gènes *OAS* (il en existe 10 chez la souris qui peuvent se diviser en 3 familles : *OAS1*, *OAS2* et *OAS3*) sont impliqués dans la stabilité des ARNm et dans des processus physiologiques comme la division cellulaire, la différenciation et l'apoptose [8, 9]. Chez les souris sensibles, nous avons découvert que le gène qui

code pour l'isoforme 2'-5'-OAS 1b était muté et présentait un codon stop dans son exon 4. Cette mutation non-sens, sans doute d'origine récente, existe chez la plupart des souris de laboratoire que nous avons étudiées mais ne se rencontre pas à l'état sauvage. Elle aboutit à la synthèse d'une molécule tronquée, sans doute non fonctionnelle et par conséquent incapable de stimuler la synthèse de la RNase L. *In fine*, cela aboutit à l'incapacité de se défendre pour les cellules infectées. On ne sait pas encore si une mutation de ce type existe ou non chez l'homme où le même mécanisme de défense existe aussi mais, si elle existe, ou s'il existe des allèles mutants de la 2'-5'-OAS dont le produit est moins actif que la protéine native, il est probable que ces mutations confèrent elles aussi une sensibilité particulière aux flavivirus de toute nature.

Dans l'état actuel des observations, la mutation stop que nous avons observée apparaît comme la cause probable de la sensibilité à l'infection au virus du Nil occidental mais il faut le démontrer de manière non ambiguë. Ce ne sera pas chose très facile à faire car la souris, contrairement à l'homme, possède plu-

sieurs isoformes structurellement très voisines du gène *OAS* et toutes les cellules embryonnaires que nous pourrions modifier *in vitro* sont porteuses du fameux codon stop. Quoi qu'il en soit, une retombée importante de cette observation est qu'elle nous fournit l'occasion d'étudier dans le détail un mécanisme cellulaire de défense inné très archaïque mais déterminant dans le degré de sévérité des infections à flavivirus. ♦

OAS genes as candidate West Nile virus sensitivity

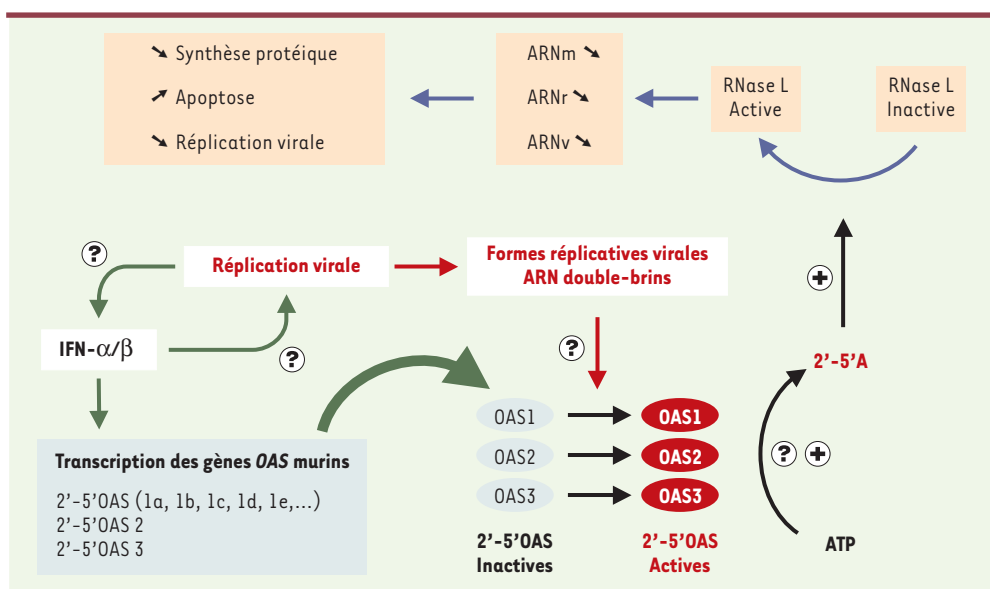


Figure 2. Système de défense inné 2'-5' OAS/RNase L et réplication des virus à ARN.

RÉFÉRENCES

1. Brinton MA. The molecular biology of West Nile virus: a new invader of the Western hemisphere. *Annu Rev Microbiol* 2002; 56: 371-402.
2. Campbell G, Marfin AA, Lanciotti RB, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet* 2002; 2: 519-29.
3. Glass JD, Samuels O, Rich MM. Poliomyelitis due to West Nile virus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1280-1.
4. Petersen LR, Roehrig JT, Hughes JM. West Nile virus encephalitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1225-6.
5. Perelygin AA, Scherbik SV, Zhulin IB, Stockman BM, Li Y, Brinton MA. Positional cloning of the murine flavivirus resistance gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9322-7.
6. Mashimo T, Lucas M, Simon-Chazottes D, et al. A nonsense mutation in the gene encoding 2'-5'-oligoadenylate synthetase/L1 isoform is associated with West Nile virus susceptibility in laboratory mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11311-6.
7. Samuel CE. Host genetic variability and West Nile virus susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11555-7.
8. Kakuka S, Shibata S, Iwakura Y. Genomic structure of the mouse 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene family. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 981-93.
9. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 778-809.

CARTE D'IDENTITÉ DES FLAVIVIRUS

- > Famille: *Flaviviridae*
- > Genre: *Flavivirus* (environ 70 membres)
- > Prototypique: virus de la fièvre jaune
- > Les flavivirus sont principalement des arbovirus (pour *arthropod-borne virus*)
- > Transmission vectorielle assurée par des arthropodes: moustiques hématophages (*Aedes*, *Culex*,...) ou tiques (*ixodides*)
- > Les flavivirus sont responsables de fièvres hémorragiques et d'encéphalites mortelles chez l'homme
- > Les principales flavivirus humaines: la fièvre jaune, la dengue, l'encéphalite japonaise, l'encéphalite de Saint Louis, l'encéphalite européenne transmise par les tiques et la fièvre du Nil occidental
- > La dengue est la principale arbovirose des régions tropicales
- > Particule virale enveloppée (enveloppe virale lipido-protéique)
- > Taille du flavivirion: 40 à 60 nm de diamètre
- > Protéines de structure: C (capside), M (membrane) et E (enveloppe)
- > Génome viral: ARN linéaire à simple brin de polarité positive et infectieux d'environ 10 700 nucléotides avec une coiffe en 5' mais sans séquence poly[A*] en 3'. L'ARN génomique présente une seule phase de lecture ouverte.
- > Une polyprotéine précurseur (= 3 300 acides aminés) de l'ensemble des protéines virales. Clivages co- and post-traductionnels de la polyprotéine précurseur assurés par des protéases cellulaires (signalases) ou d'origine virale (complexe NS2B/NS3).
- > Trois protéines de structure (C, prM [précurseur intracellulaire de M] et E) et sept protéines non-structurales majeures (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5)
- > Réplication cytoplasmique
- > Début du cycle répliatif: environ 8-10 heures après l'infection
- > La synthèse *de novo* des ARN viraux fait intervenir comme matrice un ARN de polarité négative et de taille génomique qui est engagé dans des complexes de réplication
- > Assemblage de la particule virale en association avec les membranes du réticulum endoplasmique
- > L'infection virale peut produire des effets cytopathiques en cultures cellulaires de vertébrés (apoptose ou nécrose) et d'invertébrés (formation de syncytiums).

Source: cours de Microbiologie 2002, Philippe Despres.

NOUVELLE

Vers de nouvelles cibles thérapeutiques pour les psychoses manico-dépressives ?

Gaëlle Bellemère, Sylvie Jégou, Hubert Vaudry

> La psychose manico-dépressive encore appelée trouble affectif bipolaire, qui touche 1 % de la population adulte, est caractérisée par une alternance plus ou moins rapide d'épisodes dépressifs et de phases maniaques. Les traitements préconisés visent, d'une part, à diminuer la

sévérité des décompensations aiguës par l'administration de neuroleptiques lors des phases maniaques ou d'antidépresseurs lors des épisodes dépressifs, et, d'autre part, à prévenir les récives par l'administration de thy-

morégulateurs. Le lithium, l'acide valproïque et la carbamazépine sont les trois principaux thymorégulateurs prescrits lors du traitement prophylactique des psychoses manico-dépressives. Bien que l'efficacité clinique de ces psychotropes ne soit plus à démontrer, les mécanismes d'action et l'origine de leurs effets bénéfiques restent controversés. Il est maintenant bien établi que le lithium, en inhibant certaines enzymes impliquées dans le cycle

Inserm U.413,
Institut Fédératif de
Recherches Multidisciplinaires
sur les Peptides n° 23,
Université de Rouen,
76821 Mont-Saint-Aignan
Cedex, France.