

Virus et microARN

Dr I. Engelmann
Laboratoire de Virologie EA3610
Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille

- **Les microARN (miARN)** sont des petites molécules d'ARN endogène non codant d'environ 22 nucléotides de longueur.

Leur fonction est la régulation d'expression génique post-transcriptionnelle en ciblant le plus souvent la partie 3' non traduite de l'ARN messager dont ils régulent l'expression. En combinaison avec un complexe de protéines appelé RISC (pour «RNA induced silencing complex») le miARN se lie à une séquence complémentaire de l'ARN messager et induit sa dégradation ou bloque sa traduction.

Dans les deux cas, la conséquence est une réduction de l'expression du gène correspondant. On estime que les miARN régulent l'expression d'environ 60% des gènes humains. Il n'est donc pas surprenant qu'ils sont impliqués dans beaucoup de processus biologiques et aussi dans les interactions virus – cellule hôte. Actuellement, plus que 2500 miARN humains sont connus. Certains virus ont aussi leurs propres miARN, les miARN viraux. Les miARN viraux peuvent réguler des gènes viraux ou cellulaires.

Le virus herpès simplex 1 (HSV-1) par exemple possède au moins deux miARN exprimés pendant l'infection latente des neurones qui facilitent l'établissement et la maintenance de la latence virale par la régulation de l'expression des gènes viraux ICP0 et ICP4 nécessaires pour la réplication productive.

Le cytomégalovirus hCMV produit un miRNA (miR-UL112) qui réduit l'expression de MICB (major histocompatibility complex class I-related chain B) à la surface des cellules infectées et bloque ainsi la destruction des cellules infectées par des cellules NK.

En conclusion, les miARN viraux sont des outils idéaux pour moduler l'expression génique car ils ne sont pas immunogéniques et leurs fonctions sont de moduler la transition entre le cycle latent et lytique, de favoriser la réplication virale en favorisant la survie de la cellule, et de moduler la réponse immunitaire.

- **Une infection virale peut aussi modifier l'expression des miARN cellulaires.**

Des miARN cellulaires sont capables d'augmenter la réplication virale ou de l'inhiber, cet impact du virus sur les miRNA participe ainsi à la défense antivirale. Le miR-122 qui est exprimé spécifiquement dans les cellules hépatiques interagit avec l'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) ce qui stimule la réplication virale. Le miR-32 inhibe la réplication du Primate Foamy Virus type 1 (PFV-1) mais le virus bloque ce mode de défense.

Les miARN sont mis à profit en tant que marqueurs diagnostiques ou pronostiques d'infections virales.

En effet, des miARN sont détectables dans le sang et les quantités varient dans certaines situations pathologiques. Une étude récente a mis en évidence que la combinaison de 6 miARN dans le sang permettait de distinguer les patients avec une infection à entérovirus et les sujets contrôles. De plus, il a été rapporté que l'infection sévère à entérovirus-71 était associée à une augmentation de miR-876-5p.

Actuellement, le dosage de miARN dans le sang se fait uniquement dans le cadre de projets de recherche au laboratoire de virologie EA3610, notamment dans le cadre du projet « microARNs – nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic différentiel entre la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) et infections virales » porté par le Dr Engelmann et financé par le Conseil régional de Nord Pas de Calais et Santélys.

Les miARN constituent une cible de traitement antiviral. Un traitement contre le VHC avec un oligonucléotide anti-miR-122 a été testé dans plusieurs études : ce traitement provoque une réduction de la virémie et de la charge virale hépatique et réduit l'impact histo-pathologiques du virus chez les chimpanzés, sans effets secondaires graves ni développement de résistance virale.

En conclusion, les miARN sont importants dans la physiologie de la cellule. Les virus impactent les miARN cellulaires et certains virus ont leur propres miARN. Les changements d'expression des miARN peuvent être bénéfiques pour le virus ou pour la défense de la cellule hôte. Les miARN peuvent être utilisés comme marqueurs d'infection ou cible de traitement antiviral.