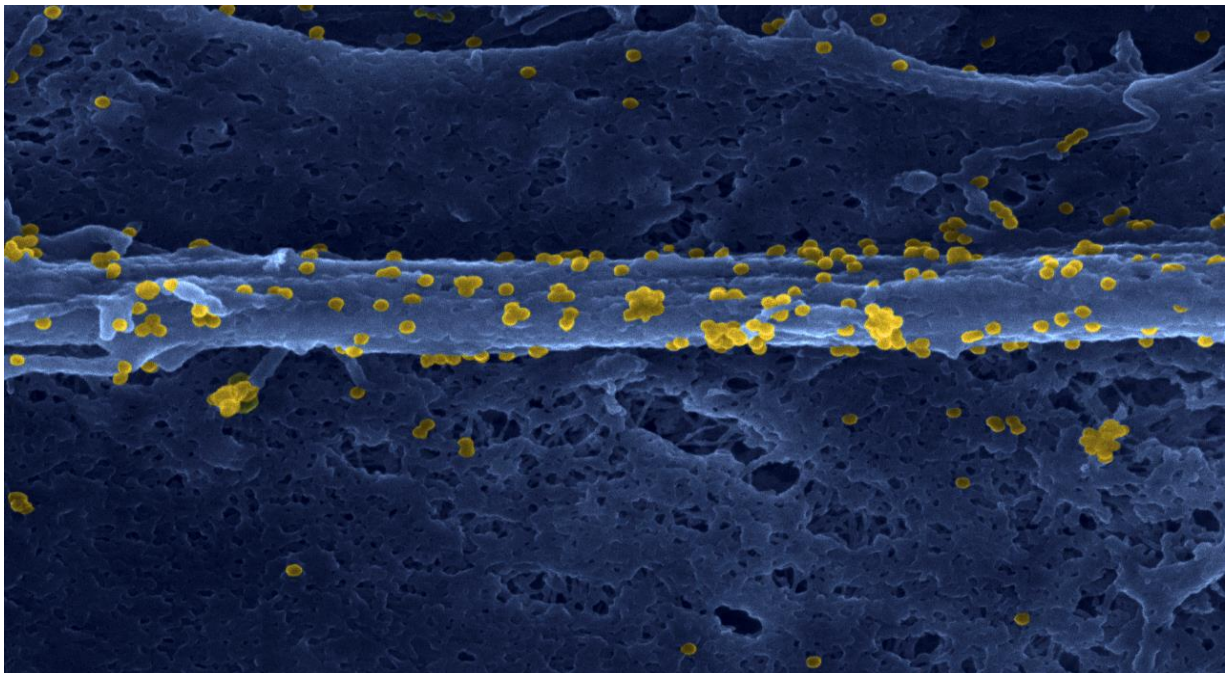


Paris, le 24 septembre 2019

Information presse

Une protéine essentielle à la réplication du virus chikungunya identifiée



Fibroblaste infecté par le virus chikungunya. © Inserm/Thérèse Couderc/Marie-Christine Prévost/Marc Lecuit

Le chikungunya est une maladie infectieuse causée par un virus transmis à l'homme par les moustiques. Ce virus originaire d'Afrique a causé de récentes épidémies en Amérique, Asie, et dans l'Océan Indien, notamment sur l'Île de la Réunion. La maladie se caractérise par une forte fièvre et par des douleurs articulaires et musculaires intenses qui peuvent persister plusieurs mois. Les mécanismes de l'infection des cellules humaines par le virus chikungunya restent très mal compris. Sous la direction d'Ali Amara (Inserm, CNRS, Université de Paris) à l'Institut de Recherche de l'Hôpital Saint-Louis AP-HP, en collaboration avec l'équipe de Marc Lecuit (Institut Pasteur, Inserm, département des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP et Université de Paris), des chercheurs ont identifié une protéine cruciale pour la réplication du virus dans ses cellules cibles. Ces travaux, publiés dans la revue [Nature](#), ouvrent des perspectives thérapeutiques dans la lutte contre le chikungunya.

Originaire d'Afrique, le chikungunya porte bien son nom. Il signifie en langue makondée « l'Homme qui marche courbé », car les douleurs musculaires et articulaires sévères dont souffrent les patients les empêchent de se déplacer normalement et de mener leurs activités quotidiennes.

Si les manifestations cliniques de la maladie sont bien décrites, les mécanismes permettant au virus d'infecter les cellules humaines et de se multiplier sont encore mal compris. Plusieurs travaux avaient déjà identifié certains facteurs des cellules hôtes impliqués dans la réplication du virus. Cependant, aucun n'avait réussi à expliquer pourquoi le virus cible les cellules musculaires et celles des articulations de manière préférentielle, et engendre ces signes cliniques.

Les chercheurs viennent de montrer que la protéine FHL1 est un facteur cellulaire clé pour la réplication et la pathogénèse du virus chikungunya. FHL1 est une molécule présente majoritairement dans les cellules musculaires et les fibroblastes, les cibles privilégiées du virus. En temps normal, FHL1 participe au fonctionnement du muscle sain, et serait détournée de cette fonction par le virus pour assurer sa réplication dans les cellules cibles.

Pour conduire cette étude, l'équipe d'Ali Amara a effectué un criblage systématique du génome de cellules humaines par la technologie dite de CRISPR-Cas9 afin d'identifier les facteurs de l'hôte nécessaires à la réplication virale. Elle a ainsi isolé le gène codant pour la protéine FHL1. L'équipe a ensuite conduit une série d'expériences montrant l'incapacité du virus à infecter des cellules dont l'expression de FHL1 a été abolie.

De plus, les chercheurs ont montré que le virus était incapable de se multiplier dans des cellules issues de patients souffrant d'une pathologie génétique rare, la dystrophie musculaire d'Emery Dreifuss. Chez ces malades, la pathologie musculaire dont ils souffrent résulte de mutations du gène *FHL1* responsables de la dégradation de la protéine FHL1. Les chercheurs ont montré que les cellules de ces patients sont résistantes au virus.

Enfin, les chercheurs ont effectué des expériences *in vivo* chez des souris dont le gène *Fhl1* est invalidé. Ils ont montré que ces animaux sont totalement résistants à l'infection et ne développent pas de maladie, alors que le virus se multiplie et induit d'importantes lésions musculaires chez les souris exprimant une protéine FHL1 fonctionnelle. Ces observations démontrent que la protéine FHL1 joue un rôle clé dans la réplication et la pathogénèse du virus chikungunya.

Le rôle précis de FHL1 dans l'infection virale n'est pas encore entièrement compris. Les chercheurs ont découvert que FHL1 interagit avec une protéine virale connue sous le nom de nsP3. C'est en se liant à celle-ci que FHL1 participe à la réplication du virus.

« Nous voulons maintenant comprendre les détails moléculaires de cette interaction. La prochaine étape est de définir pourquoi FHL1 est si spécifique du virus chikungunya, et de déchiffrer au niveau moléculaire son mode d'action. La résolution de la structure moléculaire du complexe FHL1-nsP3 pourrait constituer une avancée majeure dans le développement d'antiviraux bloquant la réplication du virus », soulignent Ali Amara et Laurent Meertens, chercheurs Inserm responsables de l'étude.

A l'heure actuelle, seuls des traitements symptomatiques sont disponibles pour les patients souffrant d'une infection par le virus chikungunya.

Sources

FHL1 is a major host factor for chikungunya virus infection

Laurent Meertens^{1,13*}, Mohamed Lamine Hafirassou¹, Therese Couderc², Lucie Bonnet-Madin¹, Vasiliya Kril¹, Beate M. Kümmerer³, Athena Labeau¹, Alexis Brugier¹, Etienne Simon-Loriere⁴, Julien Burlaud-Gaillard⁵, Cécile Doyen⁶, Laura Pezzi⁷, Thibaud Goupil², Sophia Rafasse², Pierre-Olivier Vidalain⁸, Anne Bertrand Legout⁹, Lucie Gueneau⁹, Raul Juntas-Morales¹⁰, Rabah Ben Yaou⁹, Gisèle Bonne⁹, Xavier de Lamballerie⁷, Moncef Benkirane⁶, Philippe Roingeard⁵, Constance Delaugerre^{1,11}, Marc Lecuit^{2,12} & Ali Amara^{1,13*}

¹ Inserm U944, CNRS UMR 7212, Genomes & Cell Biology of disease Unit Institut de Recherche Saint-Louis, Université de Paris, Hôpital Saint-Louis Paris France

² Institut Pasteur, Inserm U1117, Biology of Infection Unit Paris France

³ Institute of Virology University of Bonn Medical Centre Bonn Germany

⁴ Institut Pasteur, G5 Evolutionary Genomics of RNA Viruses Paris France

⁵ Inserm U1259 MAVIVH et Plateforme IBiSA de Microscopie Electronique Université de Tours et CHRU de Tours Tours France

⁶ Institut de Génétique Humaine, Laboratoire de Virologie Moléculaire CNRS-Université de Montpellier Montpellier France

⁷ Unité des Virus Émergents, Aix-Marseille Univ, IRD190, Inserm 1207, EFS-IRBA Marseille France

⁸ Equipe Chimie & Biologie, Modélisation et Immunologie pour la Thérapie Université Paris Descartes, CNRS UMR 8601 Paris France

⁹ Center of Research in Myology, Sorbonne Université, Inserm UMRS974 Paris France

¹⁰ Département de Neurologie Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier Montpellier France

¹¹ Laboratoire de Virologie et Département des Maladies Infectieuses Hôpital Saint-Louis, APHP Paris France

¹² Université de Paris, Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine Necker-Enfants Malades University Hospital, APHP, Institut Imagine Paris France

^{13*} Corresponding authors

Nature, Septembre 2019

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1578-4>

Contact chercheur

Ali Amara

Directeur de recherche Inserm,

Unité 944 « Génomes, Biologie cellulaire et thérapeutique » (Inserm, CNRS, Université Paris Diderot – Paris 7)

Tel : 01 53 72 40 60

Email : ali.amara@inserm.fr

Laurent Meertens

Chercheur Inserm

Unité 944 « Génomes, Biologie cellulaire et thérapeutique » (Inserm, CNRS, Université Paris Diderot – Paris 7)

Tel : 01 53 72 40 62

Email : laurent.meertens@inserm.fr

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)