

La cape d'invisibilité du virus

28/03/13

Considéré jusqu'ici comme un virus silencieux, le virus de la leucémie bovine (BLV) produit des petites molécules - des micro-ARNs- à l'insu du système immunitaire de ses victimes. Le virus peut donc produire ces petites molécules tout en restant caché dans les cellules de son hôte. Cela explique pourquoi le BLV semblait être un virus silencieux au sein des tumeurs observées. Ces micro-ARNs viraux pourraient donc être la clef pour comprendre comment le BLV induit la cancérogenèse sans provoquer une réponse immunitaire chez l'organisme qu'il infecte. Une étude, publiée dans la revue PNAS, de l'unité de recherche Génomique Animale du GIGA de l'Université de Liège, dirigée par Michel Georges.

Comme son nom l'indique, le virus de la leucémie bovine (BLV) infecte naturellement les bovins et provoque chez ces animaux le développement d'un cancer du sang. Eradiquée en Belgique, cette maladie sévit toujours dans de nombreux pays, particulièrement en Amérique du Nord et Europe de l'Est. « *Aux Etats-Unis d'Amérique et au Canada par exemple, 80% du cheptel laitier est infecté* », indique Anne Van den Broeke, Collaboratrice Scientifique au FNRS et chef de projet au sein de l'unité de recherche Génomique Animale du GIGA de l'ULg, dirigée par Michel Georges. « *Cela ne représente pas un danger pour l'homme, mais c'est un gros problème de santé animale qui engendre des pertes économiques considérables dans ces pays* », poursuit la chercheuse. Les pistes de recherche pouvant mener à un vaccin contre la leucémie bovine ou à son diagnostic et traitement précoces constituent de sérieux enjeux pour ces pays. De plus, le BLV est très semblable à un virus humain, dont les foyers majeurs d'infection endémique sont localisés au Japon, dans les Caraïbes, et en Amérique Latine, et qui induit une leucémie chez l'homme. « *Il est donc intéressant d'étudier le BLV pour mieux comprendre le mode d'action du virus humain équivalent* », précise Anne Van den Broeke. Enfin, d'une manière plus générale, les recherches sur ce virus permettent d'apporter des réponses sur les mécanismes fondamentaux qui permettent aux virus d'induire la prolifération anarchique des cellules, c'est-à-dire un cancer. « *Le BLV est étudié depuis longtemps et on sait qu'il code pour des oncogènes, des protéines cancérigènes, mais au niveau de la tumeur on ne retrouve pas ces protéines. Le virus y est silencieux* ».

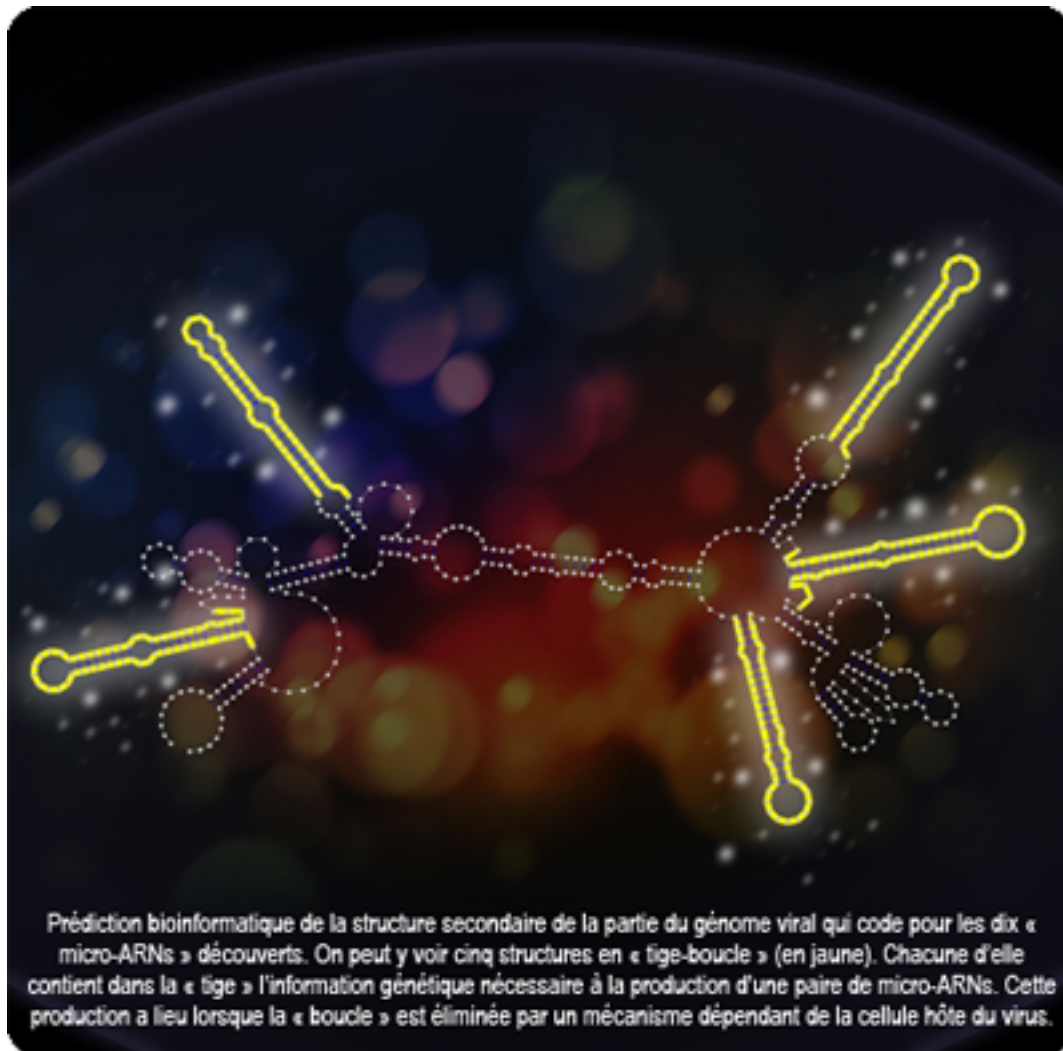
Le mouton, un modèle idéal

« *Une fois infectés par le BLV, les bovins mettent une dizaine d'années à développer une leucémie* », reprend Anne Van den Broeke. Détail qui ne facilite pas l'étude du mode d'action de ce pathogène ! Heureusement, les scientifiques ne manquent pas d'imagination et d'ingéniosité pour passer outre ce type d'obstacle. Au lieu d'étudier le virus en question chez son hôte naturel, ils utilisent le mouton comme modèle de recherche. Lorsqu'on induit une infection chez ce dernier, le développement de la maladie est beaucoup plus rapide que chez les bovins et la leucémie apparaît au bout de dix-huit mois en moyenne et chez tous les moutons infectés (alors que chez les bovins infectés, seul un petit pourcentage, environ 5%, développera une leucémie). Dans le cadre d'une étude récemment publiée dans la revue PNAS (1), Anne Van den Broeke et son équipe ont combiné l'utilisation de ce modèle animal intéressant et une technique de pointe : le séquençage à haut débit. « *Cette technique nous a permis de montrer que le BLV produit en grande quantité une classe particulière de petites molécules non codantes, appelées micro-ARNs. Il se peut que ces molécules soient une des clefs pour comprendre comment le virus induit la cancérogenèse* », révèle Anne Van den Broeke.

Quand la technologie repousse les limites

Mais qu'est-ce que le séquençage à haut débit ? On peut comparer le matériel génétique des être vivants à un code constitué de quatre lettres et l'ordre dans lequel celles-ci se succèdent est déterminant pour livrer l'un ou l'autre message. « *Le séquençage à haut débit consiste à détecter et à décoder ces messages sans à priori, c'est-à-dire sans connaître la composition globale du **génom**e ou du **transcriptome**. C'est comme si on obtenait alors des millions de mots ou de courtes phrases que les bioinformaticiens analysent afin de distinguer les mots qui signifient quelque chose de ceux qui ne veulent rien dire* », explique Anne Van den Broeke.

« *Jusqu'il y a peu, 2% du génome des mammifères était connu comme étant codant et on pensait que le reste était inutile* », poursuit la scientifique. « *Mais on commence à comprendre que la partie non-codante du génome est très importante car elle joue un rôle primordial dans la régulation des **gènes*** ». Alors qu'ils passaient inaperçus lors du séquençage de génome au moyen de méthodes traditionnelles, les micro-ARNs tels que ceux découverts par les chercheurs de l'ULg chez le BLV ont pu être mis en évidence grâce au séquençage à haut débit.



Ces petits ARNs viraux non-codant sont non-immunogènes, c'est-à-dire qu'ils n'induisent pas de réponse du système immunitaire de l'animal infecté. « *Le virus peut donc produire ces petites molécules tout en restant*

caché dans les cellules de son hôte. Cela explique pourquoi le BLV semblait être un virus silencieux au sein des tumeurs observées », explique Anne Van den Broeke. En effet, si les scientifiques avaient repéré que ces tumeurs étaient porteuses du BLV, rien ne permettait d'y déceler une quelconque activité de ce virus.

Empêcher l'expression de ces micro-ARNs

« Nous avons identifié une dizaine de micro-ARNs viraux et nous pensons qu'ils peuvent avoir une influence sur les cellules hôtes du virus et les entraîner vers le processus de cancérogenèse. Ces molécules pourraient également avoir une rétroaction en inhibant l'expression d'autres composantes du virus et être ainsi à l'origine du fait que le virus reste silencieux et échappe au système immunitaire de l'animal », indique la chercheuse.

Au vu de ces suspicions, les chercheurs ont émis l'hypothèse qu'empêcher la production des micro-ARNs viraux identifiés pourrait permettre d'éviter le développement de la leucémie bovine. « Si tel est le cas, le virus génétiquement manipulé pourrait servir de base pour un vaccin contre cette maladie et préparer le système immunitaire des bovins à réagir contre l'infection du virus naturel », reprend Anne Van den Broeke.

Les prochaines étapes de cette recherche seront donc de créer un virus BLV ne pouvant plus produire les petits ARNs ciblés, comparer l'évolution des moutons infectés par ce dernier et celle d'animaux infectés par le virus naturel. « Nous tenterons également d'en savoir plus sur le rôle de ces petites molécules dans la tumorigenèse que provoque le BLV », ajoute la scientifique.

A la croisée des chemins entre cancérologie et génomique animale

Ces travaux sont un bel exemple de collaboration interdisciplinaire combinant des domaines de recherche tels que la cancérologie, la pathogenèse virale et la génomique animale. Du côté du virus humain équivalent au BLV, les chercheurs liégeois ont tenté de déterminer s'il produisait également cette classe particulière de micro-ARNs. *« Les résultats préliminaires ne mettent pas en évidence le même mode d'action chez le virus humain. Cependant, la leucémie mettant plusieurs dizaines d'années à apparaître après l'infection chez l'homme, il est difficile d'obtenir des prélèvements à un stade précoce de l'infection », explique Anne Van den Broeke. « Il est possible que des molécules d'ARN non-codant soient produites par le virus dans les premiers temps de l'infection et plus du tout 20 ou 30 ans après, lorsque la leucémie se déclare. C'est ce que nous allons tenter de vérifier », conclut Anne Van den Broeke.*

La récente mise au jour des micro-ARNs viraux du BLV représente un pas de géant dans la compréhension des mécanismes qui sous-tendent son action au sein des cellules hôtes et suscite de nombreuses nouvelles questions. Maintenant que les chercheurs ont réussi à se frayer un chemin vers l'une des clefs du secret du BLV, ils comptent bien explorer les diverses hypothèses qui en découlent et élucider un jour le reste du mystère qui entoure son mode d'action.

(1) Nicolas Rosewick, Melanie Momont, Keith Durkin, Haruko Takeda, Florian Caiment, Yvette Cleuter, Céline Vernin, Franck Mortreux, Eric Wattel, Arseny Burny, Michel Georges, and Anne Van den Broeke. *Deep sequencing reveals abundant noncanonical retroviral microRNAs in B-cell leukemia/lymphoma*. Proc Natl Acad Sci U S A 2013 Feb 5;110(6):2306-11. PMID: 23345446.