

03.2

LA PROTÉINE NS1 DU VIRUS *INFLUENZA* RETARDE L'INDUCTION D'UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE.

Isabelle Meunier et Veronika von Messling
INRS- Institut Armand-Frappier, Laval, Qc

Le virus de la grippe cause une infection aigüe principalement contrôlée par le système immunitaire inné. Bien que ce dernier soit généralement efficace à contrôler la réplication du virus et à prévenir la dissémination, il arrive que certaines souches réussissent à en contrecarrer les effets, causant alors une maladie plus sévère comme il en a été le cas pour le virus de la grippe espagnole de 1918. La protéine non-structurale 1 (NS1) a été identifiée comme un inhibiteur majeur du système immunitaire. Notamment, elle est associée à l'inhibition de certaines voies de signalisation et dans la réponse aux interférons de type I (IFN I). Nous avons émis comme hypothèse que la protéine NS1 de souches plus pathogènes est plus efficace à interférer avec l'immunité innée, causant une maladie plus sévère. Pour ce faire, nous avons généré des virus recombinants possédant les NS1 de trois souches H1N1: PR/8/34 (PR/8), faiblement pathogène, USSR/90/77 (USSR), moyennement pathogène et celle de la grippe espagnole de 1918, hautement pathogène. Des essais luciférase ont démontré que la NS1 de 1918 était plus efficace à inhiber l'activation des gènes induits par les IFN ainsi que la signalisation de NF- κ B. In vitro, le virus recombinant possédant le NS1 de 1918 contrôle très tôt suite à l'infection la production d'IFN I, contrairement au virus avec le NS1 de PR/8. Des furets ont ensuite été infectés avec les virus recombinants. Conformément à notre hypothèse, l'infection avec le virus recombinant possédant le NS1 de 1918 causait une fièvre plus forte et plus soutenue ainsi que des signes cliniques plus sévères. De plus, la présence de NS1 de souches plus pathogènes était associée avec un retard dans l'élimination du virus dans le tractus respiratoire supérieur ainsi qu'à une dissémination vers les poumons. Finalement, l'infection avec le virus possédant le NS1 de PR/8 induisait une plus forte production des cytokines pro-inflammatoires IL-8 et TNF- α ; et des IFN I, signe d'une meilleure activation de l'immunité innée. En conclusion, ces résultats suggèrent que la protéine NS1 de souches plus pathogènes provoque un retard dans l'induction d'une réponse immunitaire innée, notamment dans la production de cytokines pro-inflammatoires, dans la réponse aux IFN I et dans l'induction d'un état antiviral.