

A68

Mort neuronale induite par un coronavirus humain

Mathieu M. PINARD, Marc DESFORGES et Pierre J. TALBOT

Laboratoire de neuroimmunovirologie, INRS-Institut Armand Frappier, Laval, Québec

Les coronavirus humains (HCoV) sont des pathogènes respiratoires causant le plus fréquemment le rhume mais aussi des pneumonies et l'exacerbation de l'asthme. Nous avons démontré que la souche OC43 (HCoV-OC43) peut également être associée à des maladies neurodégénératives. En effet, HCoV-OC43 a la capacité d'infecter et de se répliquer dans les cellules du système nerveux central où le neurone est la cible principale, provoquant ainsi la mort de cette cellule essentielle. Or, la mort des neurones suite à l'infection semble être induite via différentes voies métaboliques et par divers facteurs cellulaires associés à ces voies; dont entre autres les protéines Bax, AIF et RIP1/3. De plus, la glycoprotéine de surface S semble également être impliquée dans la régulation de la mort cellulaire puisque certains virus portant des mutations de cette protéine augmentent la mort neuronale. Nous avons précédemment démontré que Bax et AIF sont activés suite à l'infection d'une lignée neuronale humaine (LA-N-5). De plus, les protéines RIP1/3 auraient un rôle à jouer dans la mort des neurones utilisés dans des modèles de maladies neurologiques. En utilisant le modèle cellulaire LA-N-5 de neurones humains, nous avons démontré que Bax ne semble pas jouer un rôle important dans la mort neuronale alors que AIF et RIP1/3 demeurent des candidats intéressants pouvant expliquer l'activation des processus de mort cellulaire. En effet, suite à l'infection de cellules LA-N-5, les niveaux en ARNm des protéines RIP1/3 augmentent de façon significative. De plus, en utilisant des inhibiteurs chimiques de la protéine RIP1, la mortalité cellulaire induite par l'infection des neurones est atténuée. Par une approche d'ARN interférant (ARNi), l'expression des protéines AIF et RIP1/3 sera diminuée afin de déterminer si ces protéines jouent véritablement un rôle dans la mort neuronale induite par l'infection. Cette étude tente de clarifier les mécanismes impliqués dans la mort des neurones infectés par HCoV-OC43, de comprendre l'importance de la protéine virale S dans le processus et d'établir un lien entre l'infection et la dégénérescence de neurones. (Subventionné par l'IMII des IRSC et Chaire de recherche du Canada à PJT, bourse FRQS à MMP).