

O1.5

UN VARIANT DU CORONAVIRUS RESPIRATOIRE HUMAIN OC43 POSSÉDANT DES MUTATIONS DE SA PROTÉINES S ACQUISES EN PERSISTANCE ACTIVE LA UNFOLDED PROTEIN RESPONSE CHEZ LE NEURONE HUMAIN.

Dominique J. FAVREAU, Marc DESFORGES et Pierre J. TALBOT

Laboratoire de neuroimmunovirologie

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc

Notre laboratoire a démontré que les coronavirus respiratoires humains (HCoV) sont neuroinvasifs, neurotropes et neurovirulents et que le neurone est la cible primaire de l'infection par la souche prototype OC43 (HCoV-OC43) dans le système nerveux central murin, provoquant une encéphalite. La mort neuronale associée à plusieurs maladies neurodégénératives semble liée au stress du réticulum endoplasmique. Nous avons donc étudié l'activation de la *unfolded protein response* (UPR) suite à l'infection de neurones humains LA N 5 par la souche sauvage de HCoV-OC43 et un variant possédant 2 mutations dans la protéine virale de surface S et une neurovirulence accrue en souris. Ces mutations ont été observées suite à une infection persistante de cellules neurales humaines et le variant viral a été produit à l'aide d'un clone infectieux d'ADNc. L'activation de la UPR a été étudiée par RT-PCR quantitatif et immunobuvardage et le taux de synthèse protéique a été analysé par incorporation de [³⁵S]Met/Cys. La mort neuronale, la fragmentation de l'ADN et l'activation de la caspase-3, potentiellement liées à la UPR, ont été évaluées. Le variant viral a provoqué une forte diminution de la synthèse protéique et une phosphorylation transitoire de eIF2-alpha, sans augmentation d'expression des protéines GRP78 et ATF4, suggérant un rôle mineur des voies ATF6 et PERK dans la UPR induite. Par contre, une augmentation d'expression des gènes Xbp1(s), P58-ipk et Edem a montré que la voie IRE1/XBP1 était fortement activée par le variant viral. La modulation d'expression des ces gènes pourrait expliquer la faible phosphorylation de eIF2-alpha et une augmentation de la dégradation protéique. Enfin, le variant viral a provoqué la mort neuronale, la fragmentation d'ADN et l'activation de la caspase-3, des marqueurs de l'apoptose. Nos résultats démontrent qu'un variant de HCoV-OC43 portant 2 mutations de sa protéine S acquises lors d'une infection persistante de cellules neurales, induit différemment la UPR chez le neurone infecté, comparé à la souche sauvage, tout en induisant une forte augmentation de la mort neuronale. (Subventionné par l'IMII des IRSC et une bourse du FRSQ)