

A3.35

IMPORTANCE DE RÉSIDUS HAUTEMENT CONSERVÉS DANS LA PROTÉINE VIRALE UL24 DU VHS-1 LORS DE LA PATHOGENÈSE.

P.-A. Rochette, G.A. Leiva Torres, A. Pearson.
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc.

La majorité de la population est infectée par le virus de l'herpès simplex de type 1 (VHS-1). Ce virus cause typiquement des feux sauvages, mais aussi des infections sévères chez les nouveaux-nés ou chez les personnes immunodéprimées. La protéine virale UL24 du VHS-1 est conservée parmi les Herpesviridae. Dans un modèle murin d'infection oculaire, UL24 est important pour la réplication virale neuronale, ainsi que pour la réactivation virale à partir de la latence. Certains acides aminés hautement conservés d'UL24 ont été impliqués dans un motif d'endonucléase de type PD(D/E)xK identifié par analyses en bioinformatique. Notre hypothèse est que les résidus hautement conservés d'UL24 sont critiques pour la pathogenèse du VHS-1. Nous avons généré des virus possédant des mutations ponctuelles en UL24. La double mutation E99A/K101A cible le site catalytique du potentiel motif d'endonucléase, tandis que la mutation G121A cible un résidu hautement conservé à l'extérieur de ce motif. Ces deux virus ont produit des plages syncytiales en culture cellulaire, mais seule E99A/K101A a affecté la pathogenèse du virus. Nous avons donc génétiquement dissocié le phénotype syncytial associé à UL24 du rôle de cette protéine dans la pathogenèse. Pour faciliter la caractérisation de l'étendue de l'infection in vivo, nous avons introduit une cassette d'expression de tdTomato entre les gènes US7 et US8. Deux isolats indépendants de vUS7-8tdTomato ont été produits. L'insertion de la cassette tdTomato n'a pas affecté l'expression de la protéine US8. De plus, ce virus s'est répliqué de façon similaire au virus de type sauvage KOS en culture cellulaire. En expériences préliminaires in vivo, vUS7-8tdTomato s'est comporté de façon similaire à KOS. Des tissus prélevés de souris infectées par vUS7-8tdTomato ont été analysés par microscopie confocale. L'utilisation de ce virus nous a permis de visualiser les sites de réplication viraux dans l'œil et dans les ganglions trigéminaux. L'insertion dans vUS7-8tdTomato de mutations ciblant UL24 nous permettra de déterminer l'importance d'UL24 dans l'étendue de l'infection in vivo.