

A03

Implication du facteur de transcription HIF-1 α dans l'infection chronique par le LCMV

Charpentier T, Hamami A, Kostenko M, Tarrab E, Lamarre A et Stäger S

INRS-Institut Armand-Frappier

Plusieurs études portant sur les interactions hôte-pathogène ont permis d'identifier des facteurs de l'hôte permettant l'établissement d'infections chroniques, au bénéfice de la survie de l'hôte. PD-1, IL-10 et Tim γ sont quelques uns de ces facteurs et ils agissent en limitant la force et la qualité des réponses immunitaires cellulaires. Plusieurs groupes évaluent actuellement l'implication du facteur de transcription *Hypoxia Induced Factor-1 alpha* (HIF-1 α) lors d'infections virales et il a jusqu'à maintenant été démontré que HIF-1 α est stabilisé dans les cellules cibles pour augmenter l'inflammation locale et que plusieurs virus dont le VHC et plusieurs virus proangiogéniques, bénéficient de l'expression et/ou de la stabilisation de HIF-1 α pour soutenir leur réplication. C'est également le cas du virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), avec lequel il a été démontré *in vitro* que la fonction de HIF-1 α est essentielle pour augmenter l'expression de gènes viraux, la sécrétion et la transmission de virions infectieux. Puisque les cibles principales de l'infection par le virus persistant LCMV-C13 sont les cellules dendritiques (DC) et que ces cellules sont impliquées dans la modulation des réponses immunitaires protectrices, nous avons évalué l'importance de l'expression de HIF-1 α dans les DC pour la chronicité de l'infection. Nous avons donc infecté avec LCMV-C13 des souris dont l'expression de HIF-1 α est soit diminuée globalement ou abolie dans les DC et évalué leurs réponses immunitaires cellulaires. Nos résultats préliminaires démontrent que suite à l'infection de souris de type sauvage avec le virus persistant, la cinétique d'expression de HIF-1 α par les DC est similaire à celle d'autres facteurs de l'hôte associés à la persistance virale. Dans les deux modèles animaux testés, les réponses T CD8 et CD4 sont respectivement améliorées aux jours 9 et 15 post-infection par rapport aux souris contrôles. Mis en commun, nos résultats suggèrent que l'augmentation de l'expression ou la stabilisation de HIF-1 α dans les DC suite à l'infection par le LCMV-C13 limiterait l'activation des réponses T spécifiques au virus. Nous prévoyons maintenant vérifier s'il existe un lien entre l'expression de HIF-1 α et celle de l'IL-10. *Financé par les IRSC et la Fondation J-Louis Lévesque*