

O28- Le complexe d'élongation de l'autophagie (ATG5-12 / 16L1) régule positivement la réplication du VHC et est nécessaire pour la formation d'usines de réplication de type sauvage

Ahmed M. Fahmy et Patrick Labonté
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Canada

Le virus de l'hépatite C (VHC) est connu pour induire l'accumulation d'autophagosomes facilement observables par la distribution cytoplasmique ponctuée typique de LC3-II dans les cellules infectées. Précédemment, nous avons montré que l'ARN-polymérase dépendante de l'ARN (NS5B) interagit avec ATG5, un composant majeur pour la formation de vésicules à doubles membranes (autophagosomes). Dans cette étude, nous évaluons l'implication du complexe d'élongation autophagique (ATG5-12/16L1) lors de la réplication du VHC. En premier lieu, nous démontrons que le complexe d'élongation est recruté au site de la réplication virale et est nécessaire pour une réplication virale efficace. En effet, ATG5-12 ainsi que ATG16L1 colocalisent avec la réplicase virale et l'ARN double brin dans les cellules infectées. En utilisant le système de «Proximity Ligation Assay», nous avons identifié plusieurs interactions *in situ* entre ATG5 et des composantes de la réplicase virale. En outre, nous avons révélé la présence d'ATG5-12 et ATG16L1 dans des extraits cellulaires contenant les vésicules purifiées abritant les usines de réplication du virus. Suite à l'utilisation de «dominants négatifs» ainsi que des siRNA des protéines ATG, nous démontrons que le conjugué ATG5-12 est important pour la réplication virale. En dernier lieu, nous montrons que l'inhibition du complexe d'élongation empêche la formation normale des vésicules de réplication du virus («Membranous Web»). Ensemble, ces résultats suggèrent que le complexe d'élongation de l'autophagie agit comme un facteur proviral essentiel à la formation des vésicules induites par le virus où s'établit la réplication de celui-ci.