

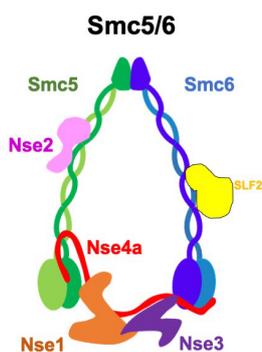


La sentinelle cellulaire qui neutralise l'hépatite B

Une équipe de l'UNIGE décrypte le mécanisme en trois étapes qui permet à notre organisme de se défendre contre l'hépatite B.

Le virus de l'hépatite B (VHB) est responsable de l'une des maladies infectieuses les plus graves et les plus courantes. Transmis par les fluides biologiques, il s'attaque aux cellules du foie et peut entraîner dans sa forme chronique de graves complications, allant jusqu'à la cirrhose ou au cancer du foie. À ce jour, aucun traitement ne permet de traiter efficacement la forme chronique de la maladie, seule la vaccination permet de s'en prémunir. Après avoir identifié un complexe de protéines clé, actif lorsque notre organisme est infecté par le virus, une équipe de l'Université de Genève (UNIGE) a décrypté le fonctionnement précis de ce mécanisme de protection, ouvrant la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces résultats sont à lire dans la revue *Nature Structural and Molecular Biology*.

L'hépatite B est la forme la plus fréquente des hépatites. Maladie virale causée par le virus du même nom, elle se transmet principalement par le sang ou par voie sexuelle. Sa contagiosité est jusqu'à 100 fois plus élevée que celle du VIH. En contaminant les cellules du foie, ce virus provoque une inflammation transitoire de cet organe mais peut également évoluer vers une forme chronique. Celle-ci peut alors engendrer de graves pathologies, comme une cirrhose ou un cancer du foie. On estime que près d'un million de personnes en meurent chaque année dans le monde. Il n'existe aucun traitement définitif contre l'hépatite B chronique. La seule solution, pour s'en prémunir, est de se faire vacciner avant l'apparition de la maladie.



Représentation schématique du complexe SMC5/6, composé de six protéines.

© UNIGE - Laboratoire du Professeur Michel Strubin - Régulation de l'expression des gènes du virus de l'hépatite B - Département de microbiologie et médecine moléculaire.

En 2016, une équipe de l'UNIGE dirigée par Michel Strubin, professeur associé au Département de microbiologie et médecine moléculaire ainsi qu'au Centre de recherche sur l'inflammation de la Faculté de médecine de l'UNIGE, a révélé un mécanisme crucial pour la compréhension de cette pathologie : lorsque notre système immunitaire se défend contre celle-ci, un complexe – soit un ensemble interdépendant – de six protéines dénommé SMC5/6 et présent dans nos cellules détecte l'ADN du virus et le bloque. C'est alors que le virus contre-attaque et produit une protéine spécifique, la protéine X. Celle-ci pénètre à son tour dans la cellule et dégrade SMC5/6, qui n'est alors plus en mesure de jouer son rôle de sentinelle.

Illustrations haute définition

Un mécanisme en trois étapes

Avant cette découverte, la fonction antivirale de SMC5/6 était inconnue. Il était uniquement identifié comme un complexe clé pour la maintenance structurelle de nos chromosomes. Aujourd'hui,

contact

Fabien Abdul

Maître assistant
Département de microbiologie
et médecine moléculaire
Faculté de médecine

+33 681 86 22 59
Fabien.Abdul@unige.ch

Michel Strubin

Professeur associé
Département de microbiologie
et médecine moléculaire
Centre de recherche sur
l'inflammation
Faculté de médecine

+41 79 733 04 92
Michel.Strubin@unige.ch

Aurélie Diman

Post-doctorante
Département de microbiologie
et médecine moléculaire
Faculté de médecine

+32 474 22 02 11
Aurelie.Diman@unige.ch

DOI: [10.1038/s41594-022-00829-0](https://doi.org/10.1038/s41594-022-00829-0)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

l'équipe du professeur Strubin fait une nouvelle avancée. Dans une récente recherche, menée en collaboration avec le laboratoire pharmaceutique américain Gilead Sciences, les chercheurs/euses de l'UNIGE ont identifié les trois étapes ainsi que les protéines spécifiques requises pour que SMC5/6 puisse jouer son rôle antiviral.

«Lors de la première étape, une protéine du complexe SMC5/6 détecte l'ADN du virus et piège celui-ci», explique Fabien Abdul, maître assistant au Département de microbiologie et médecine moléculaire de la Faculté de médecine de l'UNIGE et premier auteur de l'étude. «Puis, une seconde protéine du complexe - SLF2 – emmène l'ADN piégé du virus dans un sous-compartiment du noyau de la cellule attaquée, appelé corps PML. Une troisième protéine – Nse2 – entre alors en jeu et inhibe le chromosome du virus.»

Les SMC étant une grande famille de complexes protéiques, les chercheurs/euses ont également voulu savoir si d'autres «membres» de cette famille étaient capables de se lier à l'ADN viral de l'hépatite B. «Nous avons découvert que cette compétence était propre à SMC5/6», indique Fabien Abdul.

Vers de nouvelles cibles thérapeutiques

Pour parvenir à ces résultats, l'équipe de recherche a travaillé sur des cultures de cellules in vitro. «Nous avons utilisé des techniques de biologie moléculaire et plus précisément des ciseaux génétiques appelés CRISPR-Cas9. Cet outil nous a permis de couper les brins d'ADN se trouvant au sein des cellules et ainsi de supprimer ou modifier le gène codant pour chaque protéine composant le complexe SMC5/6. Grâce à cette technique, nous avons pu faire disparaître l'une ou l'autre des protéines et ainsi comprendre quelle était leur fonction respective au sein du complexe», explique Michel Strubin, dernier auteur de l'étude. C'est sur ces observations que les trois étapes du mécanisme antiviral ont pu être établies.

Cette découverte permet de mieux comprendre le mode de fonctionnement du complexe lors de son action antivirale. Elle pourrait ainsi ouvrir la voie à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour combattre le virus de l'hépatite B. «La prochaine étape de recherche consistera à mieux décrypter le mécanisme d'inhibition du virus dans le sous-compartiment du noyau de la cellule», indique Aurélie Diman, post-doctorante au sein du laboratoire de Michel Strubin. Des travaux devront également être menés sur la protéine X, dont le rôle a été identifié par les chercheurs/euse de l'UNIGE en 2016, afin de mieux saisir le mécanisme de contre-attaque de l'hépatite B face à l'action antivirale du SMC5/6 cellulaire.