

Paris, le 4 juin 2020

Communiqué de presse

Hépatite B : identification d'une nouvelle molécule produite par les cellules hôtes favorisant l'infection

Malgré l'existence d'un vaccin efficace, l'hépatite B chronique représente un problème de santé majeur avec 250 millions de personnes touchées dans le monde, l'infection étant responsable de nombreux cancers du foie. Les traitements actuels ne permettent pas d'en guérir, mais réduisent la progression de la maladie.

Une équipe de recherche coordonnée par Thomas Baumert et Eloi Verrier (Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, Unité mixte Inserm, Université de Strasbourg) a réussi à identifier une nouvelle molécule favorisant le développement du virus dans les cellules infectées, qui pourrait, à l'avenir, ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les [résultats de ces travaux](#), soutenus par l'ANRS, ont été publiés dans *Nature Communications* le 1^{er} juin 2020.

Les interactions entre le virus de l'hépatite B (VHB) et sa cellule hôte ne sont pas encore totalement élucidées. Pour améliorer ces connaissances, les chercheurs se sont intéressés à deux lignées de cellules de tumeurs primitives du foie humaines cultivées *in vitro* : Huh-106 et HepG2. Elles expriment toutes deux le récepteur du VHB, mais la lignée Huh-106 est peu sensible à l'infection en comparaison à la lignée HepG2. Pour découvrir les facteurs qui confèrent cette protection aux cellules Huh-106, les chercheurs ont utilisé la technique de biologie moléculaire appelée « gain de fonction » et ont ainsi identifié plusieurs candidats possibles, dont le gène CDKN2C qui est fortement exprimé dans les cellules de la lignée HepG2. Lorsque les cellules de la lignées Huh-106 sur-expriment ce gène, elles deviennent à leur tour sensibles à l'infection par le VHB. De même, si l'on empêche l'expression du gène CDKN2C dans la lignée HepG2, les cellules sont peu infectées par le VHB.

Les chercheurs ont poursuivi leurs investigations afin de comprendre comment l'expression de ce gène affecte le cycle de vie du virus. CDKN2C code pour l'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante 2C, qui déclenche une cascade de signalisation aboutissant à l'interruption du cycle cellulaire de la cellule hôte. Cet arrêt actionne les facteurs de transcription liés au VHB, la cellule hôte produit alors plus d'ARN viral, corroborant des travaux précédents ayant montré que le VHB se répliquait davantage dans des cellules quiescentes.

En outre, les chercheurs se sont aperçus que le VHB induisait l'expression de CDKN2C et que l'expression de CDKN2C chez des patients est associée à la progression des maladies chroniques du foie, dont le carcinome hépatocellulaire (CHC), et à une survie plus faible à long terme chez les patients atteints de CHC. Ainsi, les résultats de cette étude montrent que les traitements contre les cancers faisant appel à des inhibiteurs des CDK4/6 pourraient activer le virus et représenter un risque pour les patients porteurs du VHB.

Les auteurs de cet article ont donc mis en évidence pour la première fois le rôle-clé de CDKN2C dans les cellules hôtes du VHB, susceptible de représenter une cible prometteuse pour de futurs traitements.

Plus largement, « *grâce à cette découverte, de meilleurs modèles permettant l'étude des interactions entre le virus et ses cellules hôtes pourraient être développés* », conclut l'équipe de Thomas Baumert et Eloi Verrier.

Pour en savoir plus

Source

A genome-wide gain-of-function screen identifies CDKN2C as a HBV host factor

Carla Eller^{1,11}, Laura Heydmann^{1,11}, Che C. Colpitts^{1,2}, Houssein El Saghire¹, Federica Piccioni³, Frank Jühling¹, Karim Majzoub¹, Caroline Pons⁴, Charlotte Bach¹, Julie Lucifora⁴, Joachim Lupberger¹, Michael Nassal⁵, Glenn S. Cowley³, Naoto Fujiwara⁶, Sen-Yung Hsieh⁷, Yujin Hoshida⁶, Emanuele Felli^{1,8}, Patrick Pessaux^{1,8}, Camille Sureau⁹, Catherine Schuster¹, David E. Root³, Eloi R. Verrier^{1,12} & Thomas F. Baumert^{1,8,10,12}

¹Université de Strasbourg, Inserm, Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques UMR_S1110, Strasbourg, France

²Département of Biomedical and Molecular Sciences, Queen's University, Kingston, ON, Canada

³Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard, Cambridge, MA, USA

⁴Inserm, U1052, Cancer Research Center of Lyon (CRCL), Université de Lyon (UCBL1), CNRS UMR_5286, Centre Léon Bérard, Lyon, France

⁵Département of Internal Medicine II/Molecular Biology, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany

⁶Liver Tumor Translational Research Program, Simmons Comprehensive Cancer Center, Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan

⁸Institut Hospitalo-Universitaire, Pôle Hépatodigestif, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France

⁹Laboratoire de Virologie Moléculaire, INTS, Paris, France

¹⁰Institut Universitaire de France (IUF), Paris, France

¹¹Ces auteurs ont contribué de façon égale : Carla Eller, Laura Heydmann

¹²Ces auteurs ont conjointement supervisé cette étude : Eloi R. Verrier, Thomas F. Baumert

Nature Communications

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-16517-w>

Contact chercheur

Eloi Verrier

Inserm, Unité 1110, Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques (Inserm/Université de Strasbourg)

e.verrier@unistra.fr

Contact presse

Cécile Pinault

Séverine Ciancia

information@anrs.fr