UE9 agents infectieux Fiche cours n°6 : Le monde des prions et des virus

Intro *(sans rapport avec le reste du cours…)*

Maladies cardio-vasculaires -> première cause mortalité dans le monde Incidence : 17 millions chaque année

I/ Les prions

Prions = Protéine infectieuse

Engendre maladies neurodégénératives du SNC. Maladies à prions très peu fréquentes.

1. Maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, Maladie de Creutzfeldt-Jakob ou MCJ )

- Caractérisées par la précipitation de protéines normales mutées **mal** **repliées** sur elles-mêmes qui **précipitent in situ** => fonctionnement cellulaire normal n’est plus possible.

- Protéines **diffusent** dans tout le cortex => gravité.

Quand concentration prot mal repliées atteint seuil critique il y a formation de **fibrilles amyloïdes**. Il faut qu’il y ait un processus de **nucléation** ou cristallisation (précipitation d’une prot anormale va entrainer la précipitation d’autres prot anormales). Phénomène **stochastique** (se déclenche au hasard), rare ce qui explique l’émergence tardive de ces maladies neurodégénératives.

- Donc 3 processus : **nucléation**, **précipitation** et **diffusion** dans le cortex.

- Maladies avec énergie libre/entropie négative (**ΔG<0**) ⬄ réaction (formation de fibrilles) favorable et spontannée.

* Maladies à « prions-like » car elles ne sont pas transmissibles :

**Alzheimer** : accumulation **Protéines β amyloides** (extra-cellulaire), **protéines Tau** (microtubules)

Touche cortex enthorinal dans le lobe temporal (lieu de la mémoire)

35 106 patients dans le monde ??? *(les chiffres donnés sont très étonnants et ne correspondent pas à internet…)*

**Parkinson** : accumulation **Protéine α synuclein** qui forme des corps de Lewy cytoplasmiques.

Touche neurones dopaminergique au niveau des noyaux gris centraux => tremblements

4 106 patients dans le monde ???

* Maladie à Prion car transmissible (essentiellement par matériel de neurochir) :

**Creutzfeldt-Jakob** : forme sporadique la plus fréquente avec polymorphisme Methionine/Méthionine au codon 129

1 à 2 cas par millions d’habitants en France (environ 100 cas par an)

*(L'épisode de la vache folle qui est un prion bovin passé chez l'Homme : il n'y a eu « que » 200 décès.)*

1. Protéine « Prion » cellulaire

Protéine composée de :

– 253 aa

– extrémité N terminale extra-cellulaire

– **40% d'hélices alpha** (ce qui caractérise la protéine « prion » cellulaire)

– queue cytoplasmique C terminale qui est attachée à la membrane cellulaire par des

glycolipides : ce qui est appelé un motif GPI (phospholipide glyco-inositol).

Protéine prion patholigique *(dérivé de la protéine cellulaire normal mutée)* :

- modification post-traductionnelle de la protéine prion cellulaire

- conversion en PrPsc : protéine prion pathologique

- accumulation de PrPsc : formation d’agrégats, formation de fibrilles amyloides.

- **40% feuillets beta**, 30% hélices alpha *=> feuillets β la rendent non digestible par le protéasome et les protéinases*

- insoluble en présence de détergent non dénaturant

- résistante partiellement à la protéinase K

- inhibe protéasome de façon irréversible ce qui l’empêche d’être dégradée

- le plus souvent **forme infectieuse**, **sporadique** ++

Peuvent avoir des effets benéfiques :

*– chez la levure*, résister à une modification de l’environnement

*– chez la drosophile* : rôle dans la mémoire à long terme

– in vitro : synthèse d’interféron alpha (suite à une infection virale).

1. Maladies humaines à prions

*- Le Kuru* : il s'agit d'une tribu Fore de Nouvelle Guinée qui pratiquait le cannibalisme : ils mangeaient le cerveau des ancêtres, il y avait donc transmission d'un agent transmissible à incubation lente qui s'est avéré être la protéine prion

*- Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ*

*- Le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)*

*- L'insomnie fatale familiale (IFF)*

*- L'angiopathie amyloide cérébrale (AAC)* : c'est une vascularite.

*- La maladie de la vache folle (MCJv)*

MCJ – 4 formes :

- desformes **sporadiques** (90%) *gène protéine prion cellulaire un polymorphisme Met/Met au codon 129*

- desformes **familiales** (5-10%) *insertions/mutations au niveau du gène PRPN codant pour la protéine prion cellulaire, mode autosomique dominant, pénétrance variable.*

**-** desformes **iatrogènes** (10%) *quasiment disparu : des extraits hypophysaires pour greffes ; la greffe de dure ; les électrodes intra-cérébrales ; les greffe de cornée*

**-** desformes **alimentaires** *: MCJv (c'est la vache folle*) => *l'encéphalopathie bovine spongiforme*

|  |  |
| --- | --- |
| Tableau clinique MCJ sporadique :• en général le sujet à 62 ans• état dépressif depuis 1 à 2 mois• un syndrome démentiel 100%• des myoclonies (contractions musculaires involontaires) 88%• syndrome extra-pyramidal (responsable d'une rigidité) 66%• syndrome cérébelleux (responsable de troubles de l'équilibre) 62%• évolution fatale en 6 mois | En ce qui concerne la vache folle (MCJv), on voit tout de suite la différence :• sujets de 19 à 39 ans• présentation psychiatrique• ataxie cérébelleuse• évolution vers le coma et la mort en 14 mois |

Diagnostic Maladie à Prion +++:

* Biomarqueurs :
	+ LCR : **prot 14-3-3 +++** et NSE (Neuron specific enolase)
	+ pour MCJv : Biopsie des amygdales, IRM (hyperdensité des pulvinares *= partie post du thalamus*)
* Biopsie cérébrale +++:
	+ **Spongiose** *(trous dans la masse cérébrale comme une éponge)*
	+ **Gliose astrocytaire** *(prolifération des astrocytes)*
	+ **Perte neuronale**
* Mise en évidence de la protéine Prion !!

II/ Les Virus (=virions=particule virale) Virus = **Matériel génétique** + **Capside** (boite protéique) ± **enveloppe**

1. Exemples de virus ADN
* Adénovirus -> conjonctivites, pneumopathies
* Papillomavirus -> cancer col utérin. Seuls certains sont oncogènes, avec cofacteurs (tabac)
* Herpes virus ->bouton de fièvre, herpes génital, varicelle, zona, mononucléose infectieuse.
1. Exemples de virus ARN
* Grippe
* Coronavirus -> Syndrome détresse respiratoire
* Rage
* Ebola ou Filovirus
* VIH-1-> SIDA
1. Vecteurs rétroviraux

Utiles pour maladies monogéniques (Déficit immunitaire, adrénoleucodystrophie, β thalassémie).

Rétrovirus rendus non pathogène, on leur insère un gène médicament et on infecte les cellules hématopoïétiques.

La mutagénèse insertionnelle est **impossible à predire** avec exactitude…

1. Replication virale

3 étapes :

* Eclipse : *mise à nue du génome, se sépare de l’enveloppe et de sa capside*
* Latence : *réplication, fabrication de nouvelles prot de capsides, d’enveloppe*
* Production virale : *virions s’accumulent en intracellulaire*

2 cas :

* Virus ADN
	+ **ADN double brin** : code pour polymérase virale qui fabrique de nouveaux génomes.
* Virus ARN
	+ **ARN polarité positive** (même polarité que ARNm) : directement traduit par les ribosomes
	+ **ARN polarité négative** (séquence complémentaire ARNm) : traduction direct impossible => utilisation de la transcriptase pour le transcrire en ARN positif qui sera traduit par les ribosomes.
	+ **ARN double brin** (**rétrovirus**, *ex : VIH*) : rétrotranscriptase qui va transformer l’ARN double brin en ADN viral double brin qui va s’intégrer au génome de la cellule et former de nouveaux ARN viraux.

3 types d’erreurs fréquemment rencontrées pendant la réplication virale :

* **Mutations**
* **Particules défectives interférentes** : polymérase fait un saut de puce => génome viral incomplet
* **Réarrangements :** quand 2 virus se rencontrent il y a co-infection cellulaire => création d’une particule virale recombinée. *C’est de la que viennent les épidémies grippales*.
1. Origine des virus

Il existe 4 lignées phylogénétiques donc 4 groupes de virus. A chaque groupe, correspond des virus qui ont été décrits en pathologies humaines dans la nature. Il y a 4 lignées différentes de virus basées sur la morphologie des capsides.

3 hypothèses :

* Origine précellulaire (soupe primitive à l’origine de la vie)
* Dérivés d’organismes unicellulaires
* Fragments d’acides nucléiques qui ont échappé au contrôle cellulaire
1. Rétrovirus endogènes

Après une infection virale on garde souvent une trace dans des sanctuaires que l’on n’a toujours pas identifiés. Les rétrovirus endogènes sont différents, ils font partie de notre patrimoine génétique ! 7 à 8% de nos chromosomes sont remplis de fossiles viraux que l'on appelle les rétrovirus endogènes. Certains participeraient à la formation du placenta…

Plus il y a de mutations au niveau des LTR, plus l'intégration du rétrovirus endogène est ancienne.

1. Causalité

Conflit sur le fait que le VIH donne le SIDA… Le débat a vite été résolu grâce à Mr Koch et ses postulats :

**Pour le 1.** *: le micro-organisme doit être présent dans l'organisme malade mais pas dans l'organisme sain*

**Pour le 2.** *: le micro-organisme doit pouvoir être isolé de l'organisme malade*

**Pour le 3**. : *le micro-organisme doit induire la maladie lorsqu'il est injecté dans un organisme sain*

**Pour le 4.** : *le micro-organisme chez un nouveau patient malade doit être identique au virus infectant*

Le VIH et le SIDA répondent bien entendu à tous ces postulats !