

FENRIV

3R

*REPLACE REDUCE REFINE

Prix 2002 attribué au Dr. Daniel Favre

Le prix 2001 a été remis en avril 2002 au **Dr Daniel Favre** de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) à Lyon. Le Dr Favre a étudié à Lausanne et a effectué ses recherches, c'est-à-dire infecter des cellules de foie humain avec le virus de l'hépatite C, à Berne, Montréal, Genève et enfin à Lyon.



Le Dr Favre continue dorénavant ses recherches avec le virus de l'hépatite B.

Vous pourrez découvrir différentes informations concernant sa recherche

Synthèse des protéines *in vitro* → [sur le site de la fondation](#)

Articles sur l'infection des cellules avec le virus de l'hépatite C *in vitro* [ici](#) (anglais /français) et [ici](#) (anglais)

Infections des cellules avec le virus de l'hépatite B *in vitro*: [ici](#) (anglais)



Hépatite C in vitro

Elimination des lipoprotéines associées aux cellules :
une étape importante pour l'obtention d'une infection
efficace des hépatocytes humains par le virus de l'hé-
patite C (VHC) in vitro. *

par Daniel Favre,
Pascale Berthillon,
et Christian Trépo

L'infection par le VHC est un problème majeur de santé publique, avec plus de 170 millions de personnes infectées dans le monde. Ce virus est la seconde cause du cancer primaire du foie, après le virus de l'hépatite B. De très nombreuses tentatives ont été faites ces dernières années pour produire le virus de l'hépatite C (VHC) in vitro, afin d'étudier le cycle de réplication et surtout pour tester de nouvelles molécules antivirales. Toutefois, les résultats sont globalement peu satisfaisants, car nous n'obtenons pas une production active de virus en cultures de cellules. Plusieurs hypothèses ont été avancées, comme par exemple l'inadéquation des cellules utilisées, l'inhibition de l'infection in vitro par différents facteurs, ou encore l'inhibition de la réplication du virus après infection des cellules.

La procédure d'infection in vitro qui a récemment été publiée dans les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences est basée sur l'hypothèse selon laquelle le VHC utilise le récepteur aux lipoprotéines (LP) pour entrer dans la cellule, et donc sur la nécessité d'éliminer les LP associées à ce récepteur cellulaire afin de permettre au virus d'interagir avec celui-ci. Il est également avéré que dans le sang des malades, la majorité du virus infectieux est associé aux lipoprotéines. Les expériences in vitro ont donc consisté à employer une lignée établie de cellules hépatocytaires (HepG2), et de les infecter avec des sérums de patients positifs pour le VHC. Pour permettre l'adsorption et la pénétration du virus dans les cellules, du sulfate de dextran a été utilisé afin de dépléter les récepteurs aux lipoprotéines de leurs lipoprotéines liées, avant l'adjonction de l'inoculum viral.

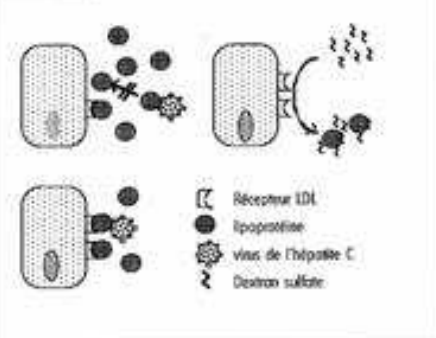
L'analyse de l'ARN du VHC (brin+) par RT-PCR quantitative (Quantiplex) a été effectuée sur les surnageants de culture de cellules HepG2. L'ARN du VHC a été détecté à la fois dans les surnageants de culture jusqu'à 20 jours après l'infection, ainsi que dans les cellules, de façon

intermittente, avec un pic à six jours et un pic à 16 jours. De plus, une réinfection de cellules HepG2 naïves avec le surnageant de cultures de cellules initialement infectées in vitro a pu être observée. L'ARN viral a alors pu être détecté jusqu'à 90 jours après la première réinfection, et jusqu'à 25 jours après la seconde réinfection.

Un tel système plus efficace permettrait d'étudier le cycle de réplication complet du virus, et faciliterait ainsi le criblage in vitro de nouvelles molécules antivirales. Ceci devrait grandement favoriser le développement d'approches thérapeutiques plus performantes contre l'hépatite C.

fixées à la surface des cellules. Pour ce faire, le sulfate de dextran a été utilisé (Fig. b). Le VHC lié aux lipoprotéines du sang peut alors être mis en contact avec les cellules, et l'infection de ces cellules via le récepteur aux lipoprotéines se trouve augmentée (Fig. c).

Figure 1



Dans le sang des personnes infectées, les particules infectieuses du virus de l'hépatite C ne circulent pas librement, mais sous une forme liée à des lipoprotéines (les lipoprotéines sont des molécules qui permettent le transport des lipides sanguins que sont le cholestérol, les triglycérides et les phospholipides). Les lipoprotéines elles-mêmes se lient à des récepteurs spécifiques pour les lipoprotéines («Low density lipoproteins»; LDL) et qui se trouvent à la surface des cellules du foie. Il faut savoir qu'il y a, dans le sang, beaucoup plus de lipoprotéines libres que de lipoprotéines liées au virus de l'hépatite C. Il a par ailleurs été suggéré que le VHC pourrait infecter les cellules via le récepteur aux lipoprotéines (LDL-R). Du fait de cet excès de lipoprotéines libres dans le sang, le VHC voit ses chances d'entrer dans les cellules pour les infecter diminuées (fig.a). Pour permettre l'entrée efficace du VHC dans les cellules, et ainsi une infection plus robuste, il convient d'enlever préalablement les lipoprotéines libres qui sont

Adresse

Dr Daniel Favre
INSERM U271
151 Cours Albert Thomas
69424 Lyon cedex 03

* (C.R. Acad. Sci. III, 2001, 324 : 1141-1148)

Fondation E.Naef pour la recherche in vitro
c/o Marcel Naef
43 chemin des Voirons
1296 Coppet
Suisse