



HAL
open science

Modifications épitranscriptomiques des ARN viraux : effets pro-et anti-viraux des 2'-Ométhylations des génomés viraux

Etienne Decroly, Alice Decombe, Priscila El Kazzi, Sébastien Nisole

► To cite this version:

Etienne Decroly, Alice Decombe, Priscila El Kazzi, Sébastien Nisole. Modifications épitranscriptomiques des ARN viraux : effets pro-et anti-viraux des 2'-Ométhylations des génomes viraux. Journée Francophone de virologie, SFV, Apr 2024, Bruxelles, Belgium. hal-04743039

HAL Id: hal-04743039

<https://cnrs.hal.science/hal-04743039v1>

Submitted on 21 Oct 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

C13 :Modifications épitranscriptomiques des ARN viraux : effets pro- et anti-viraux des 2'-O-méthylations des génomes viraux

Etienne Decroly¹, Alice Decombe, Priscila El Kazzi,
Sébastien Nisole

¹ *Architecture et fonction des macromolécules biologiques (AFMB), Aix-Marseille Université, UMR725, CNRS UMR7257, Inrae USC1408, Faculté des Sciences de Luminy, 163, avenue de Luminy 13288 Marseille, France*
etienne.decroly@univ-amu.fr

Les ARN viraux sont décorés par des modifications post-transcriptionnelles, telles que la 2'-O-méthylation des riboses de certains nucléotides. Les mécanismes moléculaires impliqués dans la 2'-O-méthylation de ces ARN viraux et les conséquences de ces modifications épitranscriptomiques restent énigmatiques. Toutefois, des travaux récents ont démontré que ces méthylations sont des marqueurs du « soi » et sont associées aussi bien à des effets proviraux qu'à des effets antiviraux. Nous détaillerons principalement les mécanismes régissant la 2'-O-méthylation des ARN dans le contexte de l'infection au VIH-1, et nous explorerons les conséquences de cette modification épitranscriptomique sur la réplication virale.

Concernant la 2'-O-méthylation du génome du VIH-1, il a été démontré que le virus recrute la 2'-O-MTase cellulaire FTSJ3, qui dépose au moins 17 2'-O-méthylations sur des nucléotides de son génome. Ces méthylations internes permettent au virus d'échapper à la détection par le senseur de l'immunité MDA5, et donc de limiter la réponse IFN. Concernant les effets proviraux, nous avons également montré que les 2'-O-méthylations limitent la dégradation du génome du VIH-1 par l'exonucléase ISG20 *in vitro* et dans des cellules infectées par des virus. Par ailleurs, ces mêmes méthylations ont aussi des effets antiviraux dans la mesure où elles bloquent la rétrotranscription lorsque la concentration en nucléotides est faible, mimant ce qui est observé dans certaines cellules immunitaires. L'effet antiviral lié aux 2'-O-méthylations est également confirmé dans des expériences de rétrotranscription endogène et lors d'infection de cellules, déplétées en dNTP.

Nos résultats suggèrent donc l'existence d'un équilibre entre les effets proviraux des 2'-O-méthylations, qui protègent le virus de la détection par MDA5 et de la dégradation par ISG20, et les effets antiviraux liés à l'impact négatif des 2'-O-méthylations sur la capacité répliquative des virus.