Le virus de l'hépatite B reste un problème de santé publique majeur en France avec près de 300.000 personnes porteuses chroniques de cette infection. Pouvant rester silencieuse pendant de longues années, cette infection peut provoquer sur le long terme des complications graves telles que la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire. A ce jour, les traitements disponibles permettent de contrôler la réplication du virus et non d'éliminer totalement le virus de l'organisme. Une étude soutenue par l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites) et menée par des chercheurs du Centre Médical Universitaire de Genève, du Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL, Inserm/CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1/Centre Léon Bérard), en collaboration avec le laboratoire Gilead ouvre une nouvelle piste thérapeutique en révélant pour la première fois le rôle du complexe Smc5/6 comme facteur de restriction du virus de l'hépatite B. Ces travaux viennent d'être publiés dans la revue *Nature.*

DDB1, une protéine partenaire de HBx

DDB1 est une protéine cellulaire qui dégrade certaines protéines que la cellule doit éliminer. Selon les circonstances et les difficultés que peut connaître la cellule, des protéines partenaires s'associent avec DDB1. Cette association orientera alors l'action de DDB1 qui ciblera très précisément la protéine qui sera détruite par la cellule.

Des études précédentes ont montré que HBx fait partie des protéines partenaires de DDB1. Son rôle est essentiel dans la réplication du virus de l'hépatite B (VHB). Au lieu d'orienter l'action de DDB1 pour sauvegarder l'intégrité de la cellule, HBx détournera l'action de DDB1 au profit du virus de l'hépatite B. Cette association dirige l'action de DDB1 vers les protéines qui empêchent le VHB de se multiplier. Quelles sont les cibles de cette association HBx-DDB1 ? Les chercheurs du Centre Médical Universitaire de Genève, du Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL, Inserm/CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1/Centre Léon Bérard), en collaboration avec le laboratoire Gilead

, révèlent une cible inattendue, le complexe Smc5/6, qui agirait comme un nouveau facteur de restriction du virus de l’hépatite B. Les résultats de ces recherches soutenues par l’ANRS (France
REcherche
Nord & sud Sida-hiv Hépatites) viennent d’être publiés dans la revue
Nature
.

Smc5/6, facteur de restriction du virus de l’hépatite B

Les chercheurs ont infecté des hépatocytes humains, soit avec un virus normal exprimant HB
x
,
soit avec un virus muté n’exprimant pas
HBx
. Ils ont ensuite tenté d’identifier quelle protéine était ciblée par DDB1 en présence d’
HBx
et non détruite sans
HBx
.

Au sein des hépatocytes infectés par un virus normal, les chercheurs constatent que HBx détourne DDB1 pour détruire un complexe protéique impliqué dans la structure et la réparation des chromosomes, le complexe Smc5/6. Lorsque les hépatocytes sont infectés par un virus

n'exprimant pas
HBx
, ce détournement n'a pas lieu, Smc5/6 n'est pas détruit et le virus de l'hépatite B ne peut plus se répliquer. Enfin, si dans ces hépatocytes infectés par le virus muté, les chercheurs dégradent artificiellement Smc5/6, ils constatent une restauration de l'activité du virus qui est de nouveau capable de se répliquer.

Ces travaux montrent pour la première fois que Smc5/6 est un facteur de restriction du virus de l'hépatite B. Par son association avec DDB1, HBx détruit ce complexe et supprime ainsi l'inhibition de la réplication virale permettant ainsi l'expression de HBV.

Ces résultats confirmés chez des modèles de souris humanisées, montrent une nouvelle voie dans la recherche de thérapeutiques dirigées contre le virus de l'hépatite B. Cette découverte permet d'envisager la recherche de nouvelles molécules antivirales bloquant l'activité de la protéine HBx pour tenter d'éliminer l'ADN viral de l'hépatite B de l'organisme.