

2 0 1 7

2^{ème}

JEUNES HÉPATOLOGUES CONFÉRENCE

Du 29 juin au 1^{er} juillet 2017

Saint-Maximin-la-Sainte-Baume

Organisée par
Patrick Marcellin et Lawrence Serfaty

LE COUVENT ROYAL SAINT MAXIMIN



www.aphc.info

2017
2^{ème} JEUNES
HÉPATOLOGUES
CONFÉRENCE

Du 29 juin au 1^{er} juillet 2017
Saint-Maximin-la-Sainte-Baume



www.aphc.info



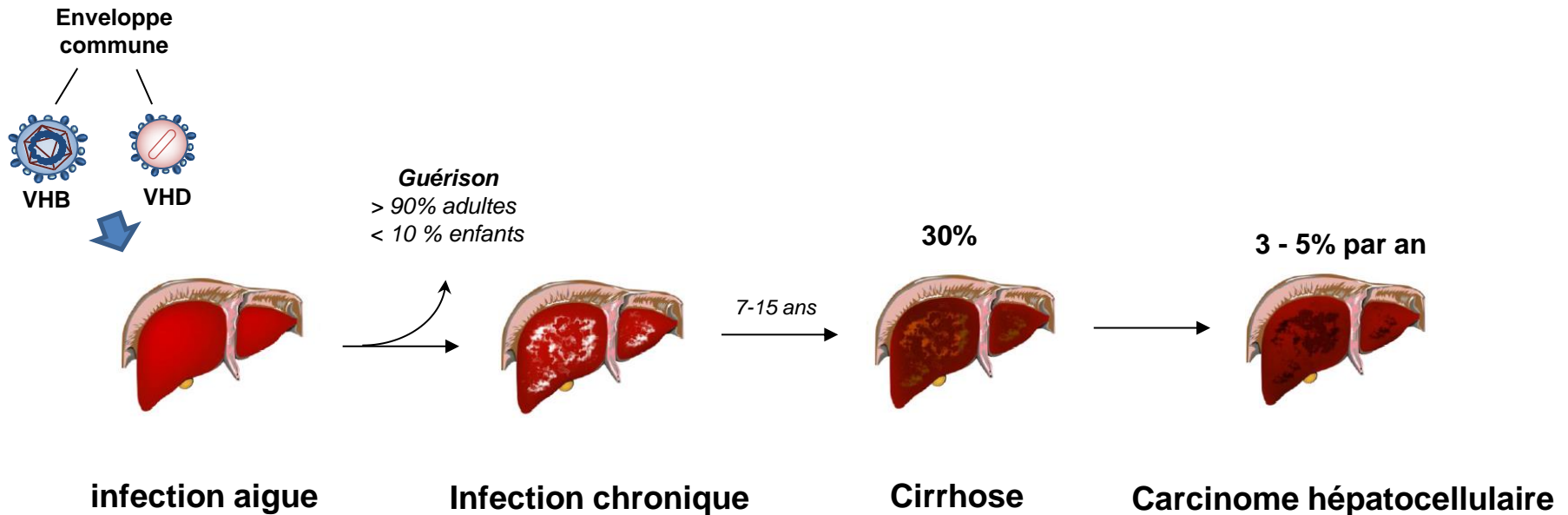
L'entrée cellulaire du VHB et du VHD

Eloi R. Verrier, PhD

Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques
Inserm, U1110 - Strasbourg

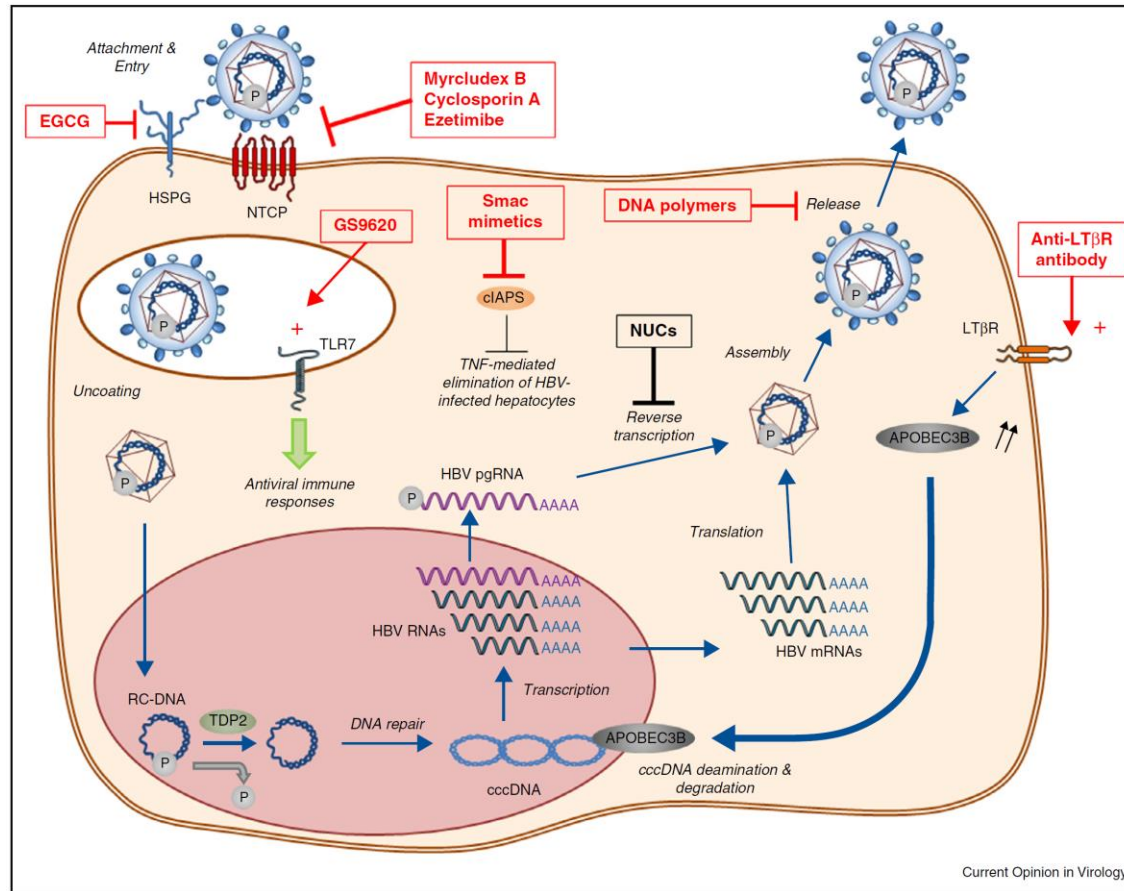
30 juin 2017

Infection par le VHB et coinfection VHB/VHD: cause majeure de maladies hépatiques



- ✓ **Première cause de carcinome hépatocellulaire**
- ✓ **> 250 millions de patients infectés par le VHB dans le monde**
- ✓ **Les traitements actuels contrôlent l'infection sans l'éradiquer**
- ✓ **La co-infection par le VHD (5-10%) entraîne une maladie hépatique plus sévère**

Interactions hôte-virus et nouvelles stratégies antivirales

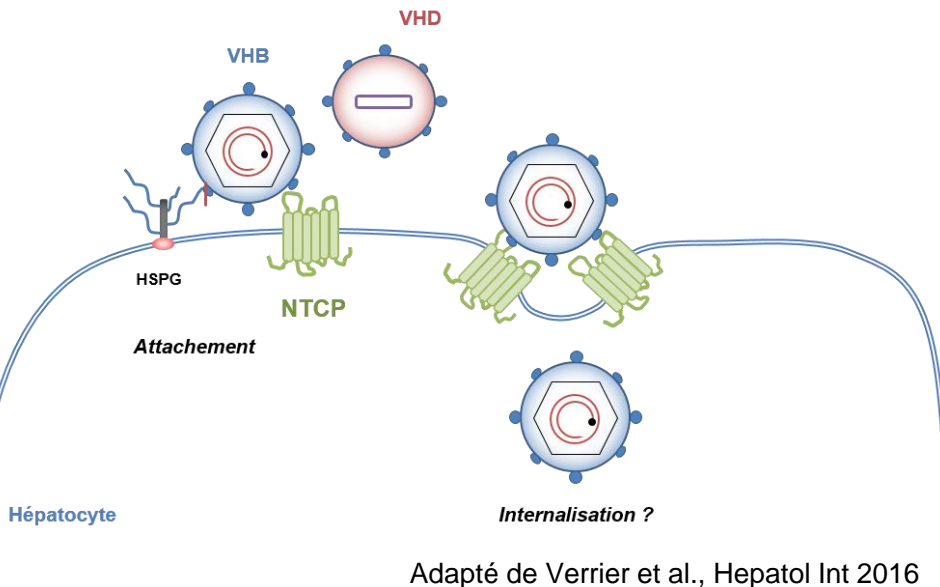


Baumert, Verrier et al., Curr Opin Virol 2015

- ✓ **Les facteurs cellulaires impliqués dans les interactions VHB/VHD-hépatocytes sont encore mal connus**
Verrier et al., Viruses 2016
- ✓ **Cibles attractives pour une meilleure compréhension du cycle viral et des maladies hépatiques et pour le développement de stratégies antivirales efficaces**
Baumert, Verrier et al., Curr Opin Virol 2015

NTCP est un récepteur fonctionnel du VHB et du VHD

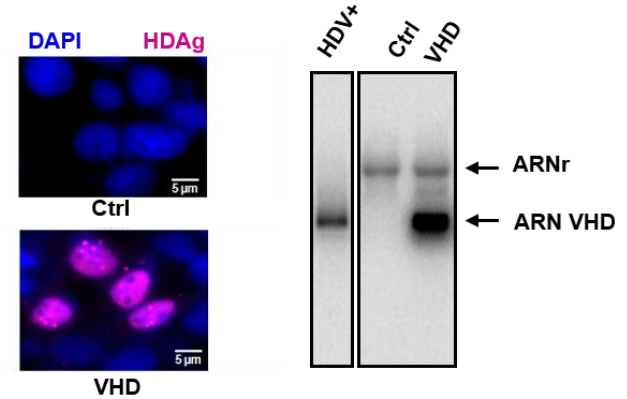
- ✓ **NTCP est un transporteur d'acides biliaires exprimé exclusivement à la surface des hépatocytes**
- ✓ **Le VHD et le VHB partagent les mêmes protéines d'enveloppe et utilisent le même récepteur NTCP à la surface des hépatocytes**
- ✓ **Premier modèle robuste d'infection VHB/VHD**
Yan et al., eLife 2012
- ✓ **NTCP est également impliqué dans l'entrée du VHC**
Verrier, Colpitts et al., Cell Rep 2016



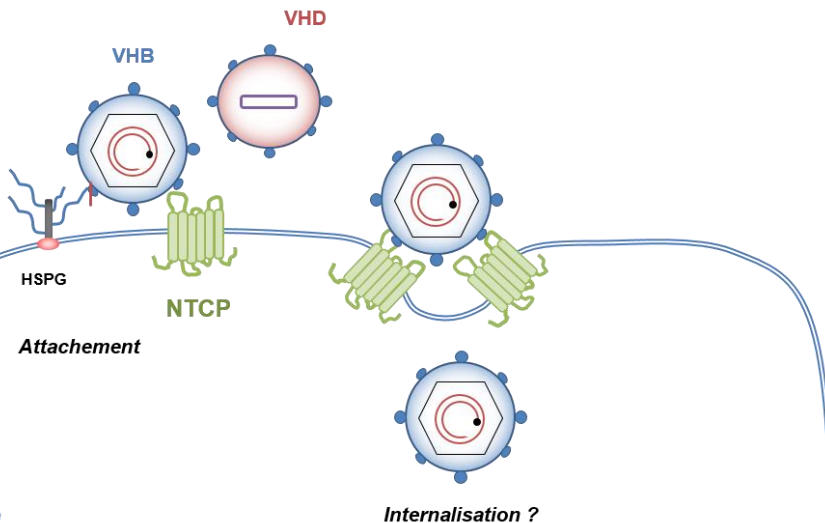
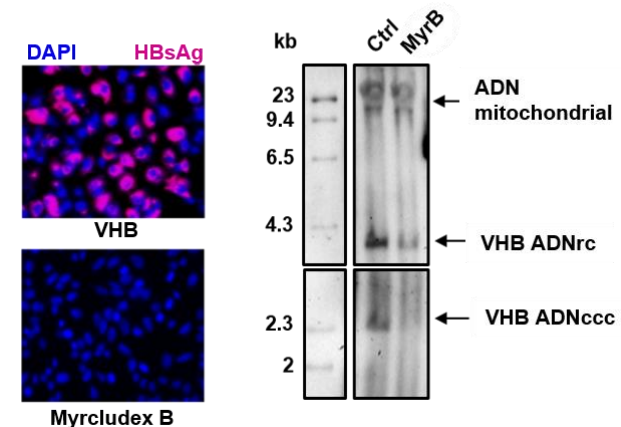
NTCP est un récepteur fonctionnel du VHB et du VHD

- ✓ **NTCP est un transporteur d'acides biliaires exprimé exclusivement à la surface des hépatocytes**
- ✓ **Le VHD et le VHB partagent les mêmes protéines d'enveloppe et utilisent le même récepteur NTCP à la surface des hépatocytes**
- ✓ **Premier modèle robuste d'infection VHB/VHD**
Yan et al., eLife 2012
- ✓ **NTCP est également impliqué dans l'entrée du VHC**
Verrier, Colpitts et al., Cell Rep 2016

Infection VHD



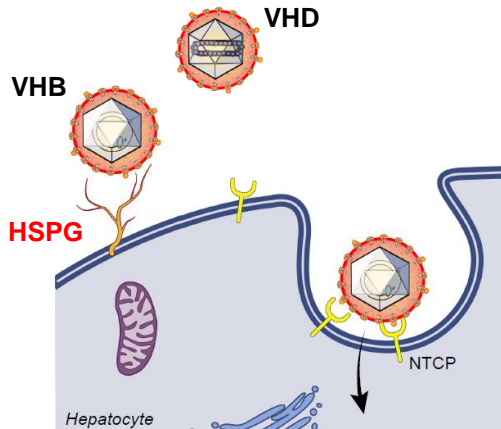
Infection VHB



Adapté de Verrier et al., Hepatol Int 2016

Identification de GPC5 comme un facteur d'entrée pour le VHB et le VHD

A.

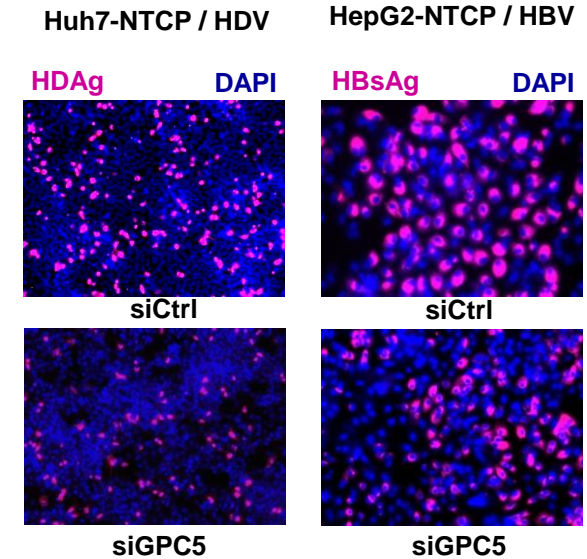


Adapté de Li & Urban, J Hepatol 2016

B.

Gene symbol	Gene - family
SDC1	Syndecan
SDC2	
SDC3	
SDC4	
GPC1	Glypican
GPC2	
GPC3	
GPC4	
GPC5	
GPC6	
HSPG2	Perlecan
AGRN	Agrin

C.

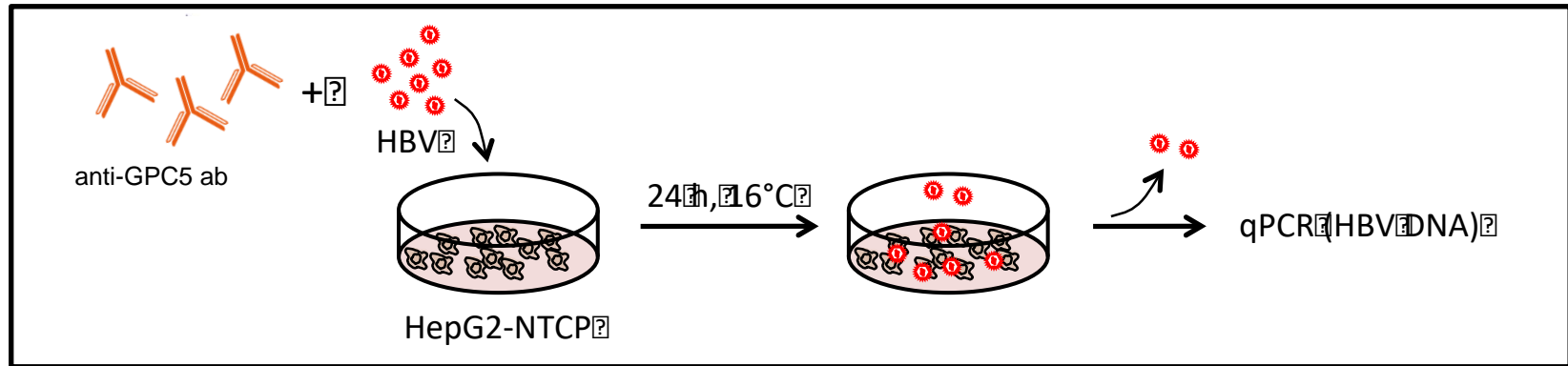


Verrier et al., Hepatology 2016

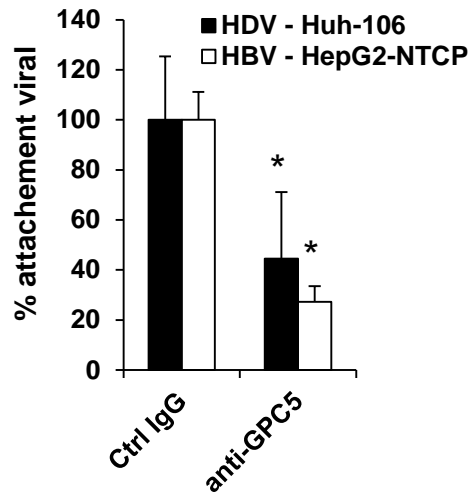
- ✓ Les HSPG permettent l'attachement des virions à la surface des hépatocytes
- ✓ Un criblage siRNA ciblant les membres des HSPGs a permis d'identifier Glypican 5 un facteur important pour l'infection par le VHD et le VHB

Verrier et al., Hepatology 2016

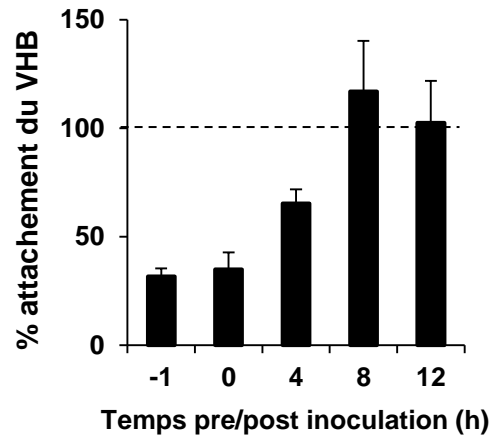
GPC5 initie l'attachement viral à la surface des cellules



A.

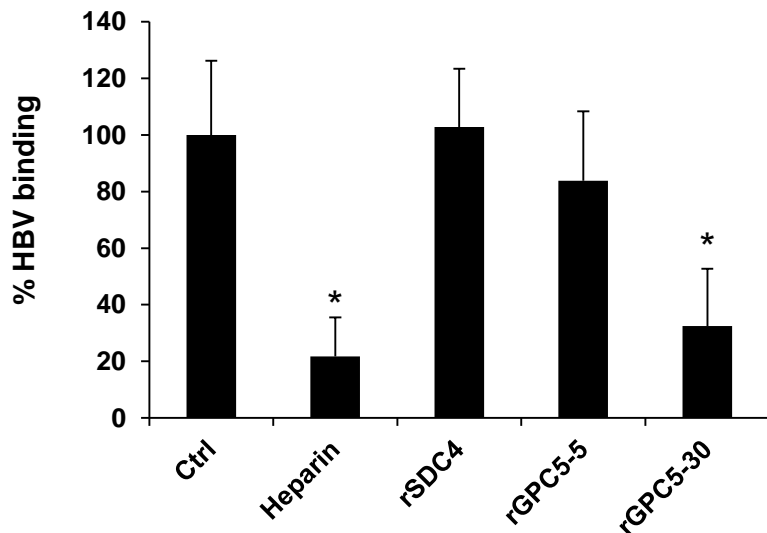
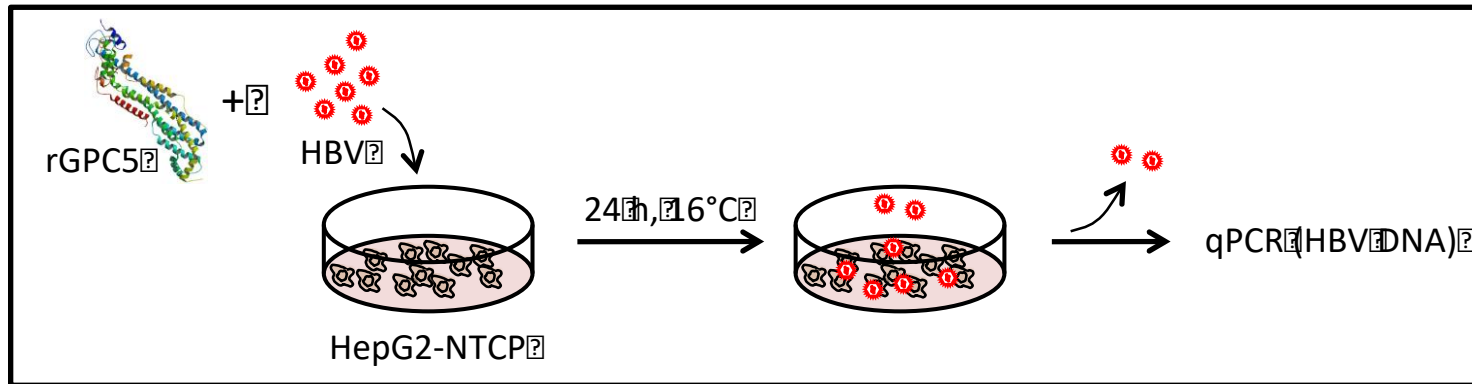


B.



L'attachement du VHD et du VHB est inhibée par un anticorps monoclonal ciblant GPC5

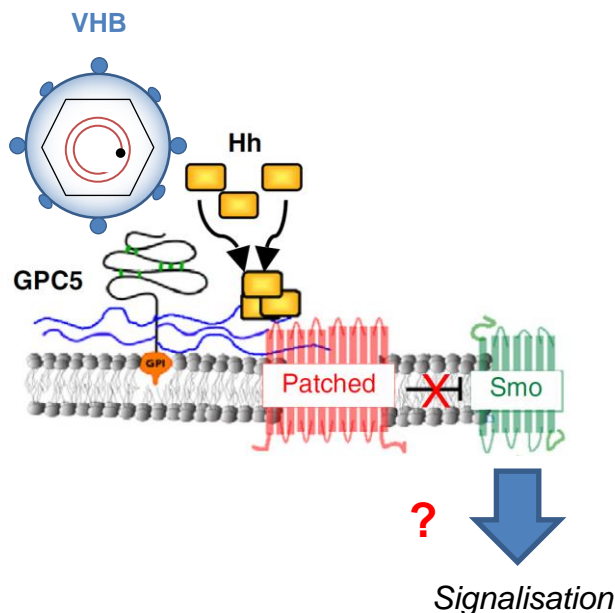
GPC5 initie l'attachement viral à la surface des cellules



La forme soluble de la protéine GPC5 neutralise les particules virales du VHB

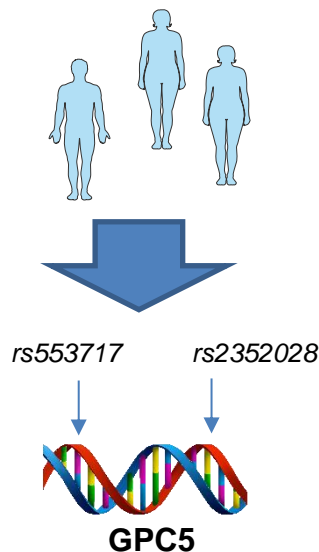
GPC5 et infection VHB

A.



B.

Patients VHB (174)



Phénotype
Stade de la fibrose hépatique

GPC5

Génotype	rs553717		rs2352028
	CC vs CT	CC vs TT	CC vs CT
OR	2,67	7,13	2,27
95% IC	1,1 - 6,5	1,19 - 42	1,06 - 4,8
p value	0,031	0,029	0,03

Association entre GPC5 et la progression de la fibrose dans les patients VHB

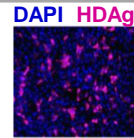
- ✓ **Glypican 5 (GPC5) initie l'attachement du VHD et du VHB à la surface des hépatocytes**
- ✓ **Impliqué dans la voie de signalisation hedgehog**
- ✓ **Biomarqueur de certains cancers**

Liu et al., Cell Prolif 2015; Li et al., J Cell Biol 2011; Handel & Ramagopalan, Lancet Oncol 2010

L'interaction entre GPC5 et le VHB pourrait perturber la voie de signalisation hedgehog et participer à la pathogénèse de ces virus

Approches

Validation hépatocytes primaires



Infection modèle murin



Essais cliniques – phase IIa



Objectifs

- ✓ Comprendre les interactions hôte-virus et la biologie du cycle viral
- ✓ Comprendre l'impact de l'infection virale sur le développement des maladies hépatiques
- ✓ Etudier les candidats comme cibles antivirales



Inserm Unit 1110:

**Charlotte Bach
Laura Heydmann
Che Colpitts
Sarah Durand
Rajeev Tawar
Daniel Felmlee
Laurent Mailly
Eric Robinet
Mirjam Zeisel
Catherine Schuster
Thomas Baumert**

NHC, Strasbourg:

**François Habersetzer
Michel Doffoel
Patrick Pessaux**

IGBMC, Illkirch:

**Amélie Weiss
Laurent Brino
Mickaël Renaud**

INTS, Paris:

**Camille Sureau
Georges Abou-Jaoudé**

**Molecular Virology,
Universitätsklinikum,
Heidelberg:
Stephan Urban**

**University Hospital Freiburg
Maria M. López Ledesma
Michael Nassal**

**Université de Lyon
Julie Lucifora
David Durantel
Fabien Zoulim**

