NOUVELLE

La défense de l'envahisseur

Comment le virus SARS-CoV-2 contourne et détourne une des premières lignes de défense cellulaires

Vincent Mocquet[1], Francesca Fiorini[2]

[1]Laboratoire de biologie et modélisation de la cellule, École normale supérieure de Lyon, Université Claude Bernard, CNRS UMR 5239, Inserm U1293, Lyon, France.
[2]Laboratoire de microbiologie moléculaire et biochimie structurale, MMSB-IBCP, CNRS UMR 5086, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.
vincent.mocquet@ens-lyon.fr
francesca.fiorini@ibcp.fr

› Les cellules eucaryotes possèdent divers systèmes de contrôle qualité des ARN messagers (ARNm), qui leur permettent d'éliminer les transcrits aberrants susceptibles d'entraîner la synthèse de protéines toxiques ou non fonctionnelles. Parmi eux, le processus désigné en anglais par « *nonsense-mediated mRNA decay* » (NMD) détecte et dégrade les ARNm comportant un codon de terminaison de la traduction (codon stop) prématuré ou une région 3′ non traduite anormalement longue. Au cœur de ce processus, l'hélicase UPF1 (*up-frameshift 1*) contrôle l'assemblage des complexes protéiques sur l'ARN ciblé et leur remodelage, grâce à ses activités ATPase et hélicase [1, 2].

Les virus à ARN de polarité positive utilisent directement la machinerie de traduction de la cellule infectée pour produire les protéines virales à partir de leur génome, tel qu'il entre dans la cellule. Beaucoup de ces virus possèdent un génome polycistronique, comprenant plusieurs cadres ouverts de lecture (*open reading frames*, ORF) qui sont traduits selon différentes stratégies. La présence de ces multiples ORF dans le génome viral s'accompagne de celle de codons de terminaison intergéniques, que la cellule peut interpréter comme des codons stop prématurés, rendant les ARN viraux vulnérables au NMD [3, 4]. Ainsi, les virus à ARN doivent contourner ce mécanisme pour protéger leur génome, comme nous l'avions précédemment montré pour les rétrovirus [5]. Nous nous sommes donc demandé si le virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2*) inhibe le processus de NMD, et dans ce cas, par quel mécanisme ?

Les résultats de nos travaux expérimentaux indiquent que le SARS-CoV-2 parvient à échapper au système de surveillance de l'ARNm, notamment en perturbant l'activité de UPF1 pendant le processus de NMD (*Figure 1A*) [6]. Nous avons montré que la protéine de nucléocapside (Np) du SARS-CoV-2, qui protège physiquement le génome viral dans les virions, interagit directement avec UPF1. Cette interaction n'affecte pas l'activité ATPase de UPF1, et affecte peu sa capacité à se déplacer (« translocation ») sur les acides nucléiques simple brin non structurés, mais elle a un effet inhibiteur direct sur son activité hélicase, empêchant la déshybridation des appariements d'acides nucléiques. Cela est dû à un blocage physique exercé par Np, empêchant l'accès de UPF1 aux régions structurées des acides nucléiques (*Figure 1B*). Étant donné que Np se fixe naturellement aux acides nucléiques structurés [7], nous avons comparé les effets de la protéine entière à ceux de ses domaines N-terminal et C-terminal, qui sont incapables de se lier aux acides nucléiques : nous avons constaté que chacun de ces domaines réduit isolément l'activité hélicase de UPF1, mais que l'inhibition maximale nécessite la protéine virale entière. Nous en avons conclu que l'inhibition de UPF1 par la protéine virale Np implique la conjonction des interactions de Np avec UPF1 et avec l'ARN structuré [6].

m/s n° 10, vol. 41, octobre 2025
https://doi.org/10.1051/medsci/2025159

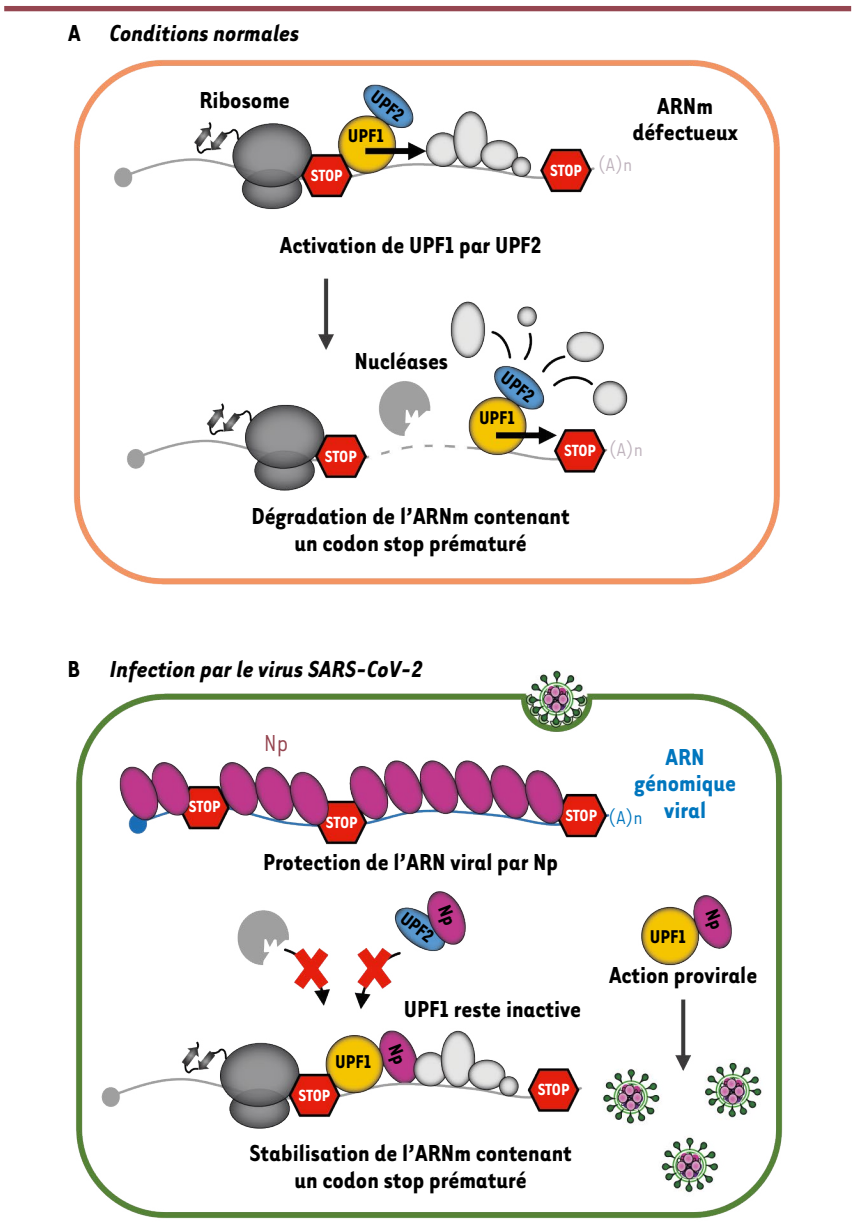

Figure 1. Mécanisme de l'inhibition du processus cellulaire* « nonsense-mediated mRNA decay » *(NMD) par le virus SARS-CoV-2. A. UPF1 est une hélicase ARN capable de remodeler les complexes ribonucléoprotéiques (RNP). L'hypothèse est que cette activité, combinée à la forte processivité de l'enzyme [2], pourrait également permettre de réorganiser les RNP situés en aval du codon stop prématuré, facilitant ainsi la dégradation de l'ARN par les nucléases. ***B.*** Lors d'une infection par le virus SARS-CoV-2, la protéine de nucléocapside (Np) protège physiquement le génome viral et inhibe la progression de UPF1, ainsi que son activation impliquant UPF2. En conséquence, le NMD est inhibé, et le SARS-CoV-2 détourne UPF1 à son avantage, pour favoriser la réplication virale.

Parallèlement, nous avons mis en évidence un second mécanisme d'inhibition de l'hélicase UPF1, reposant sur l'interaction entre Np et UPF2, un activateur essentiel de UPF1 dans le déclenchement du processus de NMD (*Figure 1A*). En conditions normales, UPF2 se lie à UPF1 et induit un changement structural de l'enzyme nécessaire à ses activités hélicase et ATPase [8]. Lors de l'infection par le SARS-CoV-2, Np, en interagissant simultanément avec UPF1 et UPF2, empêche la formation du complexe UPF1-UPF2 et, par conséquent, l'activation de UPF1 (*Figure 1B*) [6].

Pour évaluer les conséquences cellulaires de cette inhibition de UPF1 par la protéine virale Np, nous avons utilisé différents gènes rapporteurs produisant un ARNm contenant un codon stop prématuré, et avons mesuré la stabilité de ces ARNm en présence de Np ou lors d'une infection par le SARS-CoV-2 : nous avons constaté que le processus de NMD est alors fortement inhibé. Étonnamment, la surexpression de UPF1 entraîne une augmentation modérée de la réplication virale, tandis que celle de UPF2 la réduit [6]. Un tel rôle antiviral de UPF2 est cohérent avec la sensibilité intrinsèque du génome viral au processus de NMD, que la surexpression de UPF2 permet de restaurer. En revanche, le rôle proviral de UPF1 est plus surprenant, car il suggère un possible détournement de cette protéine au profit du virus, dont le mécanisme reste à élucider. À ce jour, un rôle proviral de UPF1 n'a été caractérisé que dans le cycle du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : UPF1 stimulerait d'abord la rétrotranscription du génome de ce virus grâce à son activité hélicase, puis favoriserait la traduction de la protéine structurale Gag [9, 10].

Nos résultats apportent un nouvel éclairage sur la stratégie adoptée par le SARS-CoV-2 pour détourner les mécanismes cellulaires de surveillance de l'ARNm et favoriser l'infection par ce virus. En ciblant les protéines cellulaires UPF1 et UPF2, la protéine de nucléocapside du virus, Np, inhibe le processus cellulaire de NMD, stabilisant ainsi les ARN viraux et optimisant leur traduction en protéines virales. Les implications thérapeutiques de ces résultats sont considérables : en perturbant l'interaction entre la protéine virale Np et le complexe protéique cellulaire UPF1-UPF2, il pourrait être possible de restaurer l'effet antiviral intrinsèque du processus de NMD, et ainsi de limiter la

réplication du SARS-CoV-2. Plus généralement, cette étude ouvre la voie à de nouvelles thérapies ciblant le processus cellulaire de NMD dans d'autres infections virales.

Au-delà de son rôle dans le contrôle qualité des ARN et de son action antivirale intrinsèque, le processus de NMD et, plus largement, les voies de dégradation des ARN dépendant de UPF1 jouent un rôle central dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression génique. Dans ce contexte, quelle est l'ampleur de l'impact de l'inhibition de UPF1 et du processus de NMD par la protéine virale Np sur la modulation du transcriptome de la cellule infectée par le virus SARS-CoV-2 ? Cette modulation pourrait-elle s'inscrire durablement dans le fonctionnement cellulaire et contribuer à la persistance des effets de l'infection ? ◊

The invader's defense: how SARS-CoV-2 bypasses and hijacks a frontline cellular defense

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Kishor A, Fritz SE, Hogg JR. Nonsense-mediated mRNA decay: The challenge of telling right from wrong in a complex transcriptome. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2019 ; 10 : e1548.
2. Fiorini F, Bagchi D, Le Hir H, Croquette V. Human Upf1 is a highly processive RNA helicase and translocase with RNP remodelling activities. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 7581.
3. Eriani G, Martin F. Viral and cellular translation during SARS-CoV-2 infection. *FEBS Open Bio* 2022 ; 12 : 1584-601.
4. Wada M, Lokugamage KG, Nakagawa K, *et al.* Interplay between coronavirus, a cytoplasmic RNA virus, and nonsense-mediated mRNA decay pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115 : E10157-E66.
5. Fiorini F, Robin JP, Kanaan J, *et al.* HTLV-1 Tax plugs and freezes UPF1 helicase leading to nonsense-mediated mRNA decay inhibition. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 431.
6. Nuccetelli V, Mghezzi-Habellah M, Deymier S, *et al.* The SARS-CoV-2 nucleocapsid protein interferes with the full enzymatic activation of UPF1 and its interaction with UPF2. *Nucleic Acids Res* 2025 ; 53 : gkaf010.
7. Korn SM, Dhamotharan K, Jeffries CM, Schlundt A. The preference signature of the SARS-CoV-2 Nucleocapsid NTD for its 5'-genomic RNA elements. *Nat Commun* 2023 ; 14 : 3331.
8. Chakrabarti S, Jayachandran U, Bonneau F, *et al.* Molecular mechanisms for the RNA-dependent ATPase activity of Upf1 and its regulation by Upf2. *Mol Cell* 2011; 41 : 693-703.
9. Ajamian L, Abel K, Rao S, *et al.* HIV-1 recruits UPF1 but excludes UPF2 to promote nucleocytoplasmic export of thegenomic RNA. *Biomolecules* 2015 ; 5 : 2808-39.
10. Serquina AK, Das SR, Popova E, *et al.* UPF1 is crucial for the infectivity of human immunodeficiency virus type 1 progeny virions. *J Virol* 2013 ; 87 : 8853-61.

Tarifs d'abonnement *m/s* - 2025

Abonnez-vous à *médecine/sciences*

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur www.medecinesciences.org