


Un gène antiviral atypique découvert chez un moustique

Louis Lambrechts 

Institut Pasteur, université Paris Cité, CNRS UMR 2000, unité Interactions virus-insectes, Paris, France.
louis.lambrechts@pasteur.fr

Le virus de la dengue est un agent infectieux pathogène qui cause des centaines de millions d'infections dans le monde chaque année [1]. L'émergence et la propagation de ce virus dans les populations humaines sont étroitement liées à son vecteur principal, le moustique *Aedes aegypti* [2]. Les populations naturelles d'*Ae. aegypti* présentent une grande variabilité dans leur aptitude à s'infecter par le virus de la dengue, due en grande partie à des facteurs génétiques [3]. Pour autant, les variants génétiques responsables de la sensibilité ou de la résistance des moustiques au virus de la dengue restent à découvrir. Les femelles *Ae. aegypti* acquièrent une infection par le virus de la dengue lorsqu'elles prélèvent un repas sanguin sur une personne dont le sang contient le virus [4]. Le premier organe infecté est l'estomac du moustique, où l'infection s'établit avant de se disséminer dans le reste du corps de l'insecte jusqu'aux glandes salivaires, d'où le virus peut être transmis à une autre personne lors d'un repas sanguin ultérieur [5]. La probabilité d'infection d'un moustique dépend fortement de la concentration du virus dans le repas sanguin. Élucider, chez *Ae. aegypti*, les facteurs génétiques qui influencent la probabilité d'infection par le virus de la dengue pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de contrôle pour interrompre la transmission du virus [6].

Pour explorer les facteurs génétiques de la sensibilité d'*Ae. aegypti* au virus de la dengue, nous avons réalisé une étude de profilage transcriptomique, en mesurant le niveau d'expression de tous les gènes du moustique dans des estomacs indi-

viduels prélevés après un repas sanguin infectieux. Contrairement à l'approche classique consistant à comparer des souches différentes de moustiques ou à rechercher des gènes induits par le virus, nous avons comparé directement des moustiques issus de la même population, mais infectés ou non infectés après le même repas sanguin infectieux. Pour cela, nous avons choisi une souche de moustiques originaire de Bakoumba au Gabon, en raison de sa variabilité connue dans la sensibilité au virus de la dengue [7].

L'un des gènes dont l'expression dans l'estomac était plus forte chez les moustiques non infectés (résistants) que chez les moustiques infectés (sensibles), *CYP4G15*, code une monooxygénase cytochrome P450. Celle-ci appartient à une famille d'enzymes qui jouent des rôles multiples dans le métabolisme d'une grande variété de substances [8]. La sous-famille des *CYP4G* est connue pour son rôle dans la synthèse d'hydrocarbures présents dans la cuticule des insectes [9]. Pour tester le rôle du gène *CYP4G15* dans l'infection par le virus de la dengue, nous avons utilisé deux méthodes complémentaires. Premièrement, nous avons inactivé *CYP4G15* par la technique d'interférence ARN, qui permet d'« éteindre » transitoirement l'expression d'un gène. Deuxièmement, nous avons créé des moustiques transgéniques qui surexpriment *CYP4G15*, en intégrant à leur génome une copie constitutive-ment active de ce gène. L'inhibition de l'expression de *CYP4G15* a augmenté la prévalence de l'infection par le virus de la dengue, tandis que la surexpression du gène a réduit cette prévalence

(Figure 1 A, B). Ce constat nous a permis de conclure au rôle antiviral de *CYP4G15* vis-à-vis du virus de la dengue.

La grande variabilité constatée dans l'expression naturelle de *CYP4G15* après un repas sanguin contenant le virus nous a poussés à examiner la possibilité de la présence de variants naturels de ce gène dans la population de moustiques de Bakoumba. Nous avons découvert, chez certains de ces moustiques, la présence d'une délétion de 18 nucléotides dans la séquence du promoteur¹ de *CYP4G15*. Cette délétion est associée à une diminution de l'expression de ce gène, et elle est plus fréquente chez les moustiques sensibles au virus de la dengue, ce qui est cohérent avec le rôle antiviral du gène. Pour démontrer la contribution des variants de *CYP4G15* à la variabilité de la sensibilité d'*Ae. aegypti* au virus de la dengue, nous avons créé des lignées de moustiques homozygotes pour le variant avec la délétion dans le promoteur (*CYP4G15*^{Δ18}), ou pour le variant alternatif sans délétion (*CYP4G15*^{Δ0}). Les moustiques homozygotes pour le variant *CYP4G15*^{Δ18} se sont révélés plus sensibles au virus que les moustiques homozygotes pour le variant *CYP4G15*^{Δ0} (Figure 1C).

En explorant les séquences génomiques disponibles, nous avons détecté le variant *CYP4G15*^{Δ18} dans plusieurs populations de moustiques en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale, avec des fréquences variant de 2,5 % à 15,4 %. Cela suggère que ce variant présent naturellement dans les populations de

¹ Segment d'ADN situé en amont d'un gène, et qui permet le contrôle de son expression.

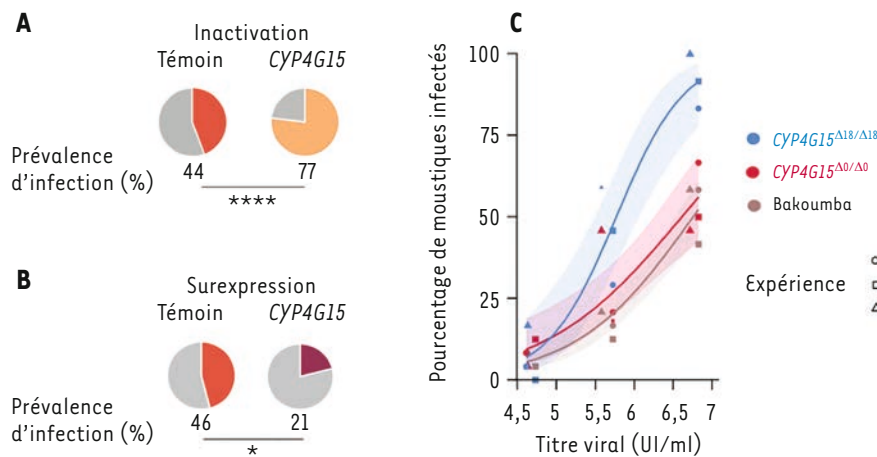


Figure 1. Effet antiviral du gène *CYP4G15* contre le virus de la dengue. **A.** Différence des prévalences d'infection par le virus de la dengue chez le moustique *Aedes aegypti* après l'inactivation, par la méthode d'interférence ARN, du gène *CYP4G15* ou d'un gène témoin (test du χ^2 ; ****: $p < 0,0001$). **B.** Différence des prévalences d'infection entre une lignée transgénique de moustiques surexprimant le gène *CYP4G15* et une lignée témoin (test du χ^2 ; *: $p = 0,04$). **C.** Courbes dose-réponse d'infection par le virus de la dengue dans une lignée de moustiques homozygotes pour le

variant de *CYP4G15* avec une délétion de 18 nucléotides dans le promoteur du gène (*CYP4G15*^{Δ18/Δ18}), dans une lignée de moustiques homozygotes pour le variant sans délétion (*CYP4G15*^{Δ0/Δ0}), et dans la souche parentale originaire de Bakoumba au Gabon. Pour chacune des trois répétitions de l'expérience (représentées par des symboles différents), la proportion de moustiques infectés est montrée en fonction de la concentration du virus dans le repas sanguin, exprimée en unités infectieuses (UI) par millilitre, après transformation en \log_{10} . La taille des symboles est proportionnelle au nombre de moustiques testés pour chaque condition ($n = 22-24$). Les courbes représentent la régression logistique des données combinées des trois expériences (les bandeaux colorés indiquent les intervalles de confiance à 95 %). La prévalence d'infection a été analysée par régression logistique, et un test du rapport de vraisemblance a détecté un effet statistiquement significatif de la lignée sur cette prévalence ($p < 0,0001$). Figure adaptée de [12].

vecteurs du virus de la dengue pourrait influencer les dynamiques de transmission du virus dans ces régions.

CYP4G15 fait partie d'une famille de gènes connue pour son rôle dans le traitement des substances étrangères à l'organisme, et de certaines substances que celui-ci produit naturellement, mais son rôle antiviral est inattendu. Les mécanismes par lesquels une enzyme cytochrome P450 pourrait avoir une activité antivirale incluent la modulation du métabolisme des lipides, essentiel pour la réplication des virus enveloppés comme le virus de la dengue, et la production de molécules inhibant directement la réplication du virus. Quoiqu'il en soit, ces résultats relativisent l'importance généralement attribuée aux voies immunitaires cano- niques des moustiques dans leur variabilité naturelle de sensibilité aux infections virales [10]. La découverte du rôle clé du gène *CYP4G15* dans la variation de la sensibilité d'*Ae. aegypti* au virus de la

dengue a révélé un aspect inattendu de la biologie du moustique, et ouvre une nouvelle voie de recherche sur la transmission de ce virus. L'étude des enzymes cytochrome P450 des insectes, souvent associée à celle de la résistance aux insecticides [11], permettra également de progresser dans la compréhension des interactions entre moustiques et virus, avec de possibles implications pour le développement de stratégies antivirales innovantes ciblant les moustiques. ♦

Atypical antiviral gene discovered in a mosquito

CONFLITS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare qu'il n'a aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496 : 504-7.
2. Brady OJ, Hay SI. The global expansion of dengue: How *Aedes aegypti* mosquitoes enabled the first pandemic arbovirus. *Annu Rev Entomol* 2020; 65 : 191-208.

3. Couderc E, Lambrechts L, Merklings SH. Decoding mosquito-virus interactions: from classical genetics to multi-omics. *Trends Microbiol* 2026; 34 : 50-61.
4. Carrington LB, Simmons CP. Human to mosquito transmission of dengue viruses. *Front Immunol* 2014; 5 : 290.
5. Salazar MI, Richardson JH, Sanchez-Vargas I, et al. Dengue virus type 2: replication and tropisms in orally infected *Aedes aegypti* mosquitoes. *BMC Microbiol* 2007; 7 : 9.
6. Kean J, Rainey SM, McFarlane M, et al. Fighting arbovirus transmission: Natural and engineered control of vector competence in *Aedes* mosquitoes. *Insects* 2015; 6 : 236-78.
7. Dickson LB, Merklings SH, Gautier M, et al. Exome-wide association study reveals largely distinct gene sets underlying specific resistance to dengue virus types 1 and 3 in *Aedes aegypti*. *PLoS Genet* 2020; 16 : e1008794.
8. Scott JG, Wen Z. Cytochromes P450 of insects: the tip of the iceberg. *Pest Manag Sci* 2001; 57 : 958-67.
9. Feyereisen R. Origin and evolution of the CYP4G subfamily in insects, cytochrome P450 enzymes involved in cuticular hydrocarbon synthesis. *Mol Phylogenet Evol* 2020; 143 : 106695.
10. Tikhe CV, Dimopoulos G. Mosquito antiviral immune pathways. *Dev Comp Immunol* 2021; 116 : 103964.
11. Nauen R, Bass C, Feyereisen R, Vontas J. The role of cytochrome P450s in insect toxicology and resistance. *Annu Rev Entomol* 2022; 67 : 105-24.
12. Merklings SH, Couderc E, Crist AB, et al. Dengue virus susceptibility in *Aedes aegypti* linked to natural cytochrome P450 promoter variants. *Nat Commun* 2025; 16 : 7468.