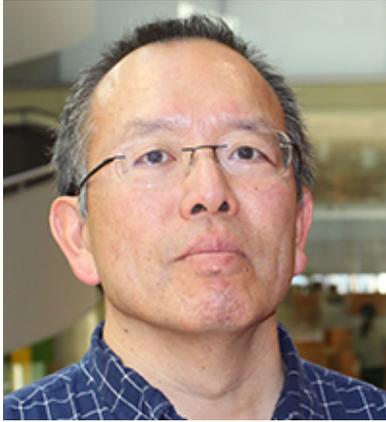


[COVID Information Commons \(CIC\) Research Lightning Talk](#)

[Transcript of a Presentation by John Yin \(University of Wisconsin, Madison\) September 23, 2024](#)



Title: [Ecological Dynamics of Human Coronavirus](#)

NSF Award #: [2029281](#)

[YouTube Recording with Slides](#)

[September 2024 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Lauren Close

Transcript

Slide 1

Merci beaucoup au COVID Information Commons pour avoir créé cette communauté. Je suis heureux de partager un peu de nos intérêts. Je considère cela comme une large communauté qui inclut non seulement des scientifiques des données, mais aussi des chercheurs en sciences sociales. J'ai essayé de préparer une présentation qui soit compréhensible pour tous. Le titre a un peu changé, donc plutôt que de parler des dynamiques écologiques, je vais me concentrer sur les dynamiques évolutives des coronavirus humains et sur ce que l'on peut apprendre de ces processus. Ces informations pourraient en fait éclairer notre réflexion sur de nouvelles stratégies pour prévenir les pandémies futures, étant donné que la COVID-19 persiste.

Slide 2

Cela date un peu, mais voici une image de la situation en août 2024, le mois dernier, où plus de 7 millions de décès ont été enregistrés à l'échelle mondiale. À ce moment-là, on a observé une légère augmentation des cas par rapport aux sept derniers jours. Les infections continuent de survenir, et les cas étaient en hausse au cours des 28 derniers jours. Bien que les chiffres soient bien inférieurs à ceux observés au plus fort de la pandémie, nous savons que des personnes continuent d'être infectées. Nous ne savons pas ce qui va se passer dans les mois ou années à venir. Pourquoi cela persiste-t-il ?

Slide 3

Eh bien, la raison principale est que le virus SARS-CoV-2 continue d'évoluer. Je ne vais pas entrer dans les détails – cela a été bien examiné l'an dernier. Essentiellement, si vous regardez cette figure sur une ligne du temps, de janvier 2020 à décembre 2022, vous voyez l'apparition et la disparition de différentes couleurs. Cela correspond à différents variants du virus isolés chez les patients au cours de cette période. Essentiellement, le virus est déplacé et remplacé par de nouvelles souches qui continuent d'évoluer. Il persiste donc parce qu'il évolue, et nous le savons. Nous avons tous, espérons-le, été vaccinés au moins une fois, et dans de nombreux cas, plusieurs fois, pour nous protéger.

Slide 4

Nous sommes protégés contre les souches actuelles ou passées, mais pas nécessairement contre les futures souches. De même, des médicaments ont été développés pour cibler certaines fonctions du virus ainsi que des thérapies par anticorps. Cependant, ces traitements visent des virus tels qu'ils existent actuellement en laboratoire, et nous avons déjà observé des virus résistants. Pour mieux comprendre ce qui se passe dans ces systèmes, j'ai pensé revenir aux bases de la virologie.

Slide 5

Je vais partager une citation célèbre de certains immunologistes : "Un virus n'est qu'une mauvaise nouvelle enveloppée dans des protéines." La mauvaise nouvelle est le génome, montré ici de manière schématique comme une entité linéaire avec divers gènes. C'est le génome du SARS-CoV-2, le virus responsable de la pandémie. Lorsqu'on dit qu'il est "enveloppé dans des protéines", cela fait référence au fait que ce génome est enfermé dans une nanoparticule, à la surface de laquelle se trouvent les diverses protéines de spicule (spike) que le virus utilise pour entrer dans les cellules.

Slide 6

Cette particule, lorsqu'elle rencontre une cellule susceptible, qu'elle soit dans le cerveau ou dans les voies respiratoires, injecte la "mauvaise nouvelle" dans la cellule. Cette mauvaise nouvelle est amplifiée sous forme de "suiveurs", qui sont des messages provenant du virus et de ses protéines. Ces "suiveurs" amplifient la mauvaise nouvelle en produisant davantage de virus, et ils l'encapsulent pour créer de nouvelles particules virales, qui sont ensuite libérées dans l'environnement de la cellule pour infecter d'autres cellules. La mauvaise nouvelle est généralement que la cellule qui reçoit cette information finit par mourir pendant le processus de transformation d'un virus en un nombre variant de 10 à 10 000 nouvelles particules virales. C'est ainsi que la mauvaise nouvelle se propage. Un sous-produit de ce processus, souvent méconnu, est la création de ce que l'on appelle des "fake news".

Slide 7

En plus d'amplifier la mauvaise nouvelle pendant une infection normale, un sous-produit de ce processus est la création de génomes défectueux, manquant d'informations essentielles à la réplication. Nous appelons ces génomes des génomes viraux défectueux, ou dans ce cas, des "fake news". Ils peuvent aussi être encapsulés dans des particules, que nous appelons des "particules de virus zombie". Une "particule de virus zombie" est un morceau de fake news enveloppé dans des protéines. C'est un sous-produit d'une infection virale normale. De telles particules sont connues depuis plus de 50 ans pour pratiquement tous les virus, y compris les coronavirus, les virus de la grippe, les adénovirus, et ainsi de suite.

Pourquoi les appelons-nous virus zombies ? Eh bien, nous savons que les zombies sont morts, et il en est de même pour ces virus. Lorsqu'une particule de virus zombie rencontre une cellule, elle peut libérer son génome de "fake news" dans la cellule, mais, comme il lui manque des informations essentielles pour sa croissance, elle échoue à transformer la cellule en usine à virus. En général, la cellule ne meurt pas. C'est la fin du cycle pour le virus zombie, car j'ai choisi le terme "virus zombie", que vous ne trouverez pas dans la littérature scientifique plus large, à l'exception d'un article de perspective que j'ai écrit il y a quelques années pour *Scientific American*. Comme nous le savons, les zombies peuvent revenir à la vie, et ce virus peut aussi "revenir à la vie" dans des conditions particulières. Cela se produit lorsque le virus zombie rencontre une cellule déjà infectée par un virus intact. Le virus intact suit son processus normal d'introduction de la mauvaise nouvelle, d'amplification de la mauvaise nouvelle et de création des "followers", mais si les fake news sont introduites par le virus zombie, les fake news peuvent détourner les ressources de l'infection virale normale pour leur propre amplification. Les fake news peuvent également être amplifiées, et si elles conservent les signaux indiquant "hé, emballez-moi !", elles peuvent alors être emballées dans des particules de virus zombie. Ce qui se passe, c'est que l'on peut voir des virus zombies se reproduire aux dépens d'un virus normal. Cela est connu depuis longtemps pour de nombreux virus. Si vous regardez cette figure et que vous oubliez les virus zombies, en vous concentrant uniquement sur le virus intact, vous remarquerez qu'un virus entre et que peut-être un nombre réduit de virus intacts sont produits. C'est exactement le genre de comportement que nous souhaiterions observer pour des thérapies antivirales qui réduisent ou inhibent la croissance normale du virus. Cette idée a inspiré plusieurs chercheurs à se demander s'il serait possible de créer des virus zombies thérapeutiques. Plusieurs groupes ont travaillé sur cette approche - ce ne sont pas les travaux de mon propre groupe, mais les virus zombies ont inspiré l'ingénierie de particules thérapeutiques-interférentes, des virus-like particles qui peuvent détourner les ressources du virus vers leur propre réplication. Ce sont quelques articles importants publiés il y a quelques années.

Slide 8

J'aimerais revenir aux virus zombies, mais je souhaite également présenter un cas particulier où des chercheurs ont étudié l'évolution du SARS-CoV-2 en Allemagne. Ce que je montre ici, c'est

un patient unique au centre de l'image. Je ne suis pas sûr que vous puissiez voir mon pointeur ? Bon, voici un patient à Freiburg, en Allemagne, qui a été infecté par le SARS-CoV-2. Nous avons obtenu un échantillon de prélèvement. Ceci provient de l'article qu'ils ont publié – ils ont prélevé un échantillon de cette personne et ont obtenu la séquence génétique. Ensuite, ils ont suivi d'autres personnes infectées à Freiburg. Chacun de ces autres points représente une autre personne à Freiburg qui a été infectée par un virus lié à celui d'origine. Sur la base de leurs échantillons de prélèvement et des analyses de séquences, ils ont pu créer cette trajectoire d'évolution. Chacun de ces points représente un échantillon de prélèvement d'un patient montrant qu'à mesure que l'on s'éloigne du centre, on observe plus de diversité évolutive, une diversité génétique plus grande parmi ces virus. Cela montre l'évolution du virus à Freiburg, en Allemagne, durant le début de la pandémie en 2020 environ. Chacun de ces points est un seul patient, un seul échantillon de prélèvement.

Slide 9

Ce que je montre maintenant, c'est une évolution supplémentaire au-delà de cet individu - d'autres échantillons de prélèvement ont été pris. Dans la boîte rouge, ils sont disposés en rayonnant vers l'extérieur pour indiquer une évolution supplémentaire. Ce qui est inhabituel ici, c'est qu'il s'agissait d'une seule personne, quelqu'un qui était immunodéprimé. Si vous recevez une greffe d'organe, vous recevrez des médicaments pour traiter et réguler à la baisse ou inhiber votre réponse immunitaire afin d'éviter le rejet de l'organe. Si vous êtes séropositif, vos cellules T (dont nous avons parlé lors de la première présentation) seront compromises – elles seront moins capables de combattre l'infection. Vous pouvez être malade pendant plusieurs mois, voire une année, à cause de votre infection virale. Cette personne a été malade pendant 120 à 140 jours. Les échantillons de prélèvement de cette seule personne ont montré que le virus évoluait. On suppose que ces individus immunodéprimés sont des sources de diversité génétique que l'on observe lors de l'évolution du coronavirus.

Slide 10

Lorsque nous avons observé cela, nous avons passé plusieurs années à examiner les génomes viraux défectueux et nous nous sommes demandé s'ils pouvaient être présents chez les patients COVID, en particulier chez les patients immunodéprimés. Ce patient immunodéprimé dans les travaux publiés - de jour 0 à 140 - l'axe X représente le temps, des premiers jours aux derniers jours, et l'axe Y représente les différentes variantes du virus. Plus le niveau est élevé, plus la couleur est foncée. Il y a un certain nombre de colonnes ici, environ 8, où la souche présente au jour 0 persiste tout au long de la période. Ce sont les colonnes verticales ici, mais vous voyez aussi des indications où de nouveaux points apparaissent et disparaissent ou persistent au fil du temps. Ceux-ci représentent des variantes génétiques du virus SARS-CoV-2. Elles évoluent chez ce patient particulier. Nous sommes allés dans la base de données de ce patient en particulier et avons cherché spécifiquement des signes qu'il pourrait y avoir des virus zombies - des génomes viraux défectueux qui suppriment de grandes sections d'information.

Slide 11

C'est le travail de ma doctorante, Nan Jing, qui a dû apprendre l'informatique auprès d'un collaborateur, Colin Dewey. Finalement, elle a pu créer un graphique similaire. Voici les jours 0 à 140. On y voit également divers changements qui se produisent, et l'axe X représente différentes suppressions qui apparaissent, disparaissent ou persistent au cours de l'infection de ce patient immunodéprimé. Nous ne savons pas encore ce que cela signifie, à part qu'il semble y avoir quelque chose qui suit le virus normal. Il existe des preuves de virus semblables à des zombies qui pourraient coévoluer. Une perspective pourrait être que si vous testez positif pour le COVID, vos symptômes peuvent aller de l'asymptomatique ou bénins jusqu'à critiques.

Slide 12

Une autre perspective pourrait être que si les virus zombies sont présents à des concentrations plus élevées, ils inhibent le virus normal et vous avez une maladie moins grave, tandis que si vous testez positif mais que vous avez très peu de virus zombie, peut-être qu'ils n'inhibent pas suffisamment le virus, ce qui entraîne une forme plus grave de la maladie. C'est une hypothèse.

Slide 13

Nous avons également étudié d'autres patients immunodéprimés sous surveillance. Nous avons examiné la fréquence des virus zombies et des génomes viraux défectueux chez ces patients. Nous avons observé que, dans certains cas, les patients qui se rétablissent ont des fréquences plus faibles. Dans un cas, un patient provenant du Royaume-Uni, immunodéprimé, et décédé, avait des niveaux plus élevés de génomes viraux défectueux. Cela montre qu'il est possible que ces virus zombies ne confèrent pas de protection, mais soient corrélés à une maladie plus sévère. Nous ne savons pas encore ce que cela signifie exactement, mais cela soulève un certain nombre de questions. L'une d'elles est : comment les génomes ressemblant à des virus ou les génomes viraux défectueux, comment les virus zombies sont-ils liés à la gravité de la maladie ?

Slide 14

Nous avons suggéré qu'ils pourraient être à l'origine d'une plus grande ou d'une moindre gravité de la maladie. Nous aimerions mieux comprendre comment ces génomes viraux défectueux ou virus zombies fonctionnent. Comment interagissent-ils avec les ressources de la cellule infectée normale ? Lors de co-infections, comment activent-ils les réponses immunitaires, qu'elles soient innées ou adaptatives ? En fin de compte, existe-t-il des règles de conception que nous pourrions découvrir en étudiant ces génomes viraux défectueux bénéfiques ?

Slide 15

J'ai suggéré l'idée qu'ils pourraient nous aider à prévenir de futures pandémies. Nous avons des médicaments et des vaccins qui interfèrent avec la croissance normale des virus et activent des réponses immunitaires protectrices. Une affirmation ici est que ces particules thérapeutiques

d'interférence peuvent faire de même, mais elles offrent également des possibilités supplémentaires. L'une d'elles est qu'elles s'amplifient en parasitant les cellules infectées. Actuellement, il n'existe aucun médicament ni vaccin qui s'amplifie en présence de la maladie. C'est une caractéristique potentiellement intéressante des particules thérapeutiques d'interférence, car elles sont similaires aux virus et peuvent se transmettre entre hôtes, tout comme les virus. Les médicaments et vaccins actuels ne se transmettent pas entre hôtes. Si vous êtes un antivax, il est concevable que vous puissiez recevoir une protection de la part de quelqu'un qui a été inoculé avec une particule thérapeutique d'interférence. Les particules thérapeutiques d'interférence pourraient également résister aux virus parce qu'elles génèrent une variation génétique qui leur permet de résister aux effets des médicaments. Ces particules utilisent la même machinerie sujette aux erreurs que celle du virus, ce qui leur donne la possibilité de coévoluer avec le virus. Il existe en fait des travaux très anciens que nous reproduisons, dans lesquels les particules thérapeutiques d'interférence et les virus peuvent coévoluer. Si nous réfléchissons aux nouvelles fonctionnalités puissantes des particules thérapeutiques d'interférence, nous devons aussi reconnaître qu'elles comporteront de nouveaux risques. Cela soulève de nouvelles questions éthiques, et il est important d'être conscient de ces enjeux.

Slide 16

J'ai plusieurs collaborateurs formidables que je souhaite mettre en avant ici. En particulier, Colin Dewey de la biostatistique et de l'informatique médicale, qui a joué un rôle central pour aider mon étudiant diplômé à se perfectionner en bioinformatique. Nous avons également des personnes à l'école de médecine et des chercheurs travaillant avec des hamsters immunodéprimés, des biologistes évolutifs qui nous apportent leur aide. Cela conclut ma présentation, merci pour l'opportunité. N'hésitez pas à consulter notre site Web ou à me contacter si je ne peux pas répondre à vos questions durant la session d'aujourd'hui. Merci beaucoup !