



# LE POINT SUR LES RETROVIRUS ENDOGENES

Temps de lecture : 10 minutes

Récemment plusieurs articles nient la possibilité que l'ARNm synthétique contenu dans les vaccins Pfizer/BioNtech et Moderna puisse s'intégrer dans le génome humain au motif que les cellules humaines ne possèdent pas l'équipement enzymatique nécessaire à l'intégration d'ARN dans le génome.

En particulier, ces articles affirment que les rétrovirus endogènes présents dans le génome humain seraient « fossilisés » et auraient perdu leur capacité de rétrotranscriptase comme on peut le voir dans un article des Décodeurs du journal le Monde<sup>1</sup> ou dans une synthèse de la SPILF (Société de pathologie infectieuse de langue française).<sup>2</sup>

## A RETENIR

**Les rétrovirus endogènes ne sont pas seulement des « fossiles » : certains sont encore actifs.**

- Les rétrovirus endogènes sont d'anciens virus exogènes qui se sont intégrés dans le génome humain depuis au moins 150 millions d'années et ont été transmis à la descendance.
- Si la majorité d'entre eux sont non fonctionnels et non infectieux, un certain nombre d'entre eux peuvent être « réveillés » par des facteurs environnementaux et redevenir « actifs ».
- Les rétrovirus endogènes sont activement exprimés dans une grande variété de cellules humaines et leurs enzymes (dont la rétrotranscriptase) ont conservé leur activité.
- La transcription et l'activité des rétrovirus endogènes sont stimulées par des infections virales comme le VIH ou l'herpès.



- Un rétrovirus endogène humain appelé HERV-K est même capable de produire des particules virales visibles au microscope électronique.

Dans ce présent article, **nous n'affirmons pas que les rétrovirus endogènes soient capables d'intégrer l'ARNm vaccinal dans le génome des cellules humaines bien que la question puisse être très importante à poser scientifiquement.** Cependant, nous informons sur le fait que certains rétrovirus endogènes du génome humain ont conservé une certaine activité.

Pour comprendre pleinement, nous allons aborder :

- ce qu'est un rétrovirus
- ce que sont les rétrovirus endogènes
- et montrer que certains d'entre eux sont toujours actifs

## QU'EST-CE QU'UN RÉTROVIRUS ?

Les rétrovirus sont une famille de virus (Retroviridae) dont le génome est composé d'ARN ayant la particularité de pouvoir s'intégrer dans le génome de la cellule infectée. Le génome de ce virus code notamment pour deux enzymes clés permettant cette intégration, une rétrotranscriptase et une intégrase<sup>3, 4</sup> :

- la rétrotranscriptase permet la conversion de l'ARN viral en ADN viral
- puis l'intégrase permet l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule.

Le cycle infectieux des rétrovirus exogènes commence par la reconnaissance des récepteurs spécifiques de la cellule à infectée qui sera suivie de la fusion des membranes virales avec celle de la cellule infectée. Le contenu de la particule virale sera alors déversé dans le cytoplasme de la cellule infectée. La rétrotranscriptase virale convertit alors l'ARN viral en ADN viral. Cet ADN viral migre alors vers le noyau de la cellule infectée accompagnée entre autre par l'intégrase virale. Dans le noyau, l'ADN viral est intégré dans le génome de la cellule hôte grâce à l'action de l'intégrase.

Lorsque la cellule va transcrire son ADN en ARN, elle va également transcrire l'ADN viral intégré dans son génome en ARN qui va migrer vers le cytoplasme. Dans le cytoplasme, ces ARN viraux seront traduits en protéines aboutissant in fine à la production de particules virales complètes qui seront relarguées ensuite dans le milieu extracellulaire et qui pourront



aller infecter d'autres cellules appartenant soit au même individu, soit appartenant à un autre individu (transmission de l'infection).<sup>4</sup>

Deux rétrovirus connus sont le VIH causant la maladie SIDA et les HTLV1/2 (Human T cell Leukemia/lymphoma Virus) causant des leucémies, des lymphomes T et des paraparésies spastiques.<sup>5</sup>

## QU'EST-CE QU'UN RÉTROVIRUS ENDOGÈNE ?

Les rétrovirus endogènes sont d'anciens rétrovirus exogènes (comme le VIH aujourd'hui) qui se sont intégrés dans le génome humain au cours de l'évolution puis transmis à la descendance de génération en génération. Les rétrovirus endogènes HERV sont composés généralement de 4 gènes principaux nommés *gag*, *pro*, *pol* et *env* codant respectivement pour la capsid, la protéase, la rétrotranscriptase et l'intégrase.<sup>6</sup> Cette organisation du génome est comparable à celle des rétrovirus exogènes tels que le VIH.

On suppose qu'un ancêtre de l'homme a été infecté par un rétrovirus se propageant dans le milieu extérieur qui s'est ensuite intégré au génome germinale d'un ou plusieurs individus (devenant ainsi un rétrovirus endogène) qui l'ont ensuite transmis à leur descendance. Cela signifie que pendant une période, le virus circule à la fois sous forme exogène (circulant entre les individus via le milieu extérieur) et sous forme endogène chez certains individus. Cette endogénisation pourrait favoriser le fait d'avoir d'emblée un système immunitaire en capacité « de neutraliser » la forme exogène du virus. Les individus ayant endogénisé le virus survivraient donc mieux à l'infection par la forme exogène du virus.

L'endogénisation représentant potentiellement un avantage sélectif, au bout de plusieurs milliers d'années, seuls les individus ayant endogénisé le virus auraient survécu et le virus sous forme exogène aurait disparu puisque tous les individus seraient devenus résistants à l'infection.<sup>7-8-9</sup>

Un des meilleurs exemples d'endogénisation encore en cours de nos jours est celle du rétrovirus KoRV chez les koalas. Ce virus KoRV peut encore être observé sous sa forme exogène qui se transmet entre les koalas et sous sa forme endogène dans le génome de certaines populations de Koalas. L'endogénisation aurait commencé il y a environ 50.000 ans.<sup>10</sup>

Certains travaux commencent à évoquer un possible début d'endogénisation du virus du VIH dans le génome humain.<sup>11</sup>

Les premiers rétrovirus endogènes ont été découverts à la fin des années 60 tandis que les premiers rétrovirus endogènes humains, appelés HERV pour Human Endogenous



Retrovirus, l'ont été plus tardivement en 1981.<sup>12-13</sup> Le plus ancien daterait d'il y a 150 millions d'années selon les estimations.

Ces rétrovirus endogènes sont donc aujourd'hui retrouvés dans notre génome qu'ils composent à hauteur de 8%.

Au cours de l'évolution, les séquences de certains rétrovirus de notre génome se sont dégradées et ces rétrovirus endogènes sont devenus inactifs ou « fossilisés ».

Par contre d'autres rétrovirus endogènes ont encore des séquences suffisamment intègres pour être « actifs », ce qui sera abordé dans les paragraphes suivants.<sup>14-15</sup>

## **LES RÉTROVIRUS ENDOGÈNES : BÉNÉFIQUES OU PATHOLOGIQUES?**

Les rétrovirus endogènes peuvent jouer soit des rôles physiologiques, c'est-à-dire nécessaire à notre survie, soit des rôles pathologiques.<sup>16</sup> Nous n'aborderons ici que quelques-uns de ces rôles.

Un exemple de rétrovirus endogène « bénéfique » est la syncytine, protéine humaine permettant l'implantation embryonnaire et la formation du placenta, codée par un gène du rétrovirus HERV-W trouvé sur le chromosome 7 humain<sup>16</sup>. C'est en quelque sorte grâce à l'intégration du rétrovirus HERV-W dans le génome de nos très lointains ancêtres que l'espèce humaine est devenue un mammifère.<sup>16</sup>

Il existe des situations où ces rétrovirus endogènes semblent impliqués dans des pathologies comme la sclérose en plaque ou la sclérose latérale amyotrophique. Leur rôle est également étudié dans la schizophrénie, le cancer et les maladies auto-immunes.<sup>13,14,16,17</sup>

## **LES RÉTROVIRUS ENDOGÈNES SONT-ILS TOUJOURS « ACTIFS » ?**

Depuis l'endogénisation, c'est-à-dire l'intégration du rétrovirus dans le génome humain, qui daterait pour le plus ancien de 150 millions d'années, le génome des rétrovirus endogènes a subi des mutations au cours du temps. L'accumulation de ces mutations a dégradé dans un grand nombre de cas la séquence du rétrovirus endogène qui ne peut plus produire de protéine fonctionnelle. Ces rétrovirus endogènes sont devenus non fonctionnels et non infectieux.<sup>7</sup>

Cependant au moins 230 rétrovirus endogènes complets sont présents dans le génome humain [17] et conservent des capacités d'être transcrits et traduits. Ils sont soumis à la régulation transcriptionnelle et traductionnelle de la cellule comme n'importe quelle portion du génome humain.

Les recherches en pointe sur le sujet s'acharnent à comprendre pourquoi et comment certains rétrovirus endogènes restent fonctionnels et à quel degré<sup>7,18</sup>.



On sait d'ores et déjà que :

- **Certains de ces rétrovirus sont transcrits à partir du génome et leur transcription peut être modulée**

A titre d'exemple, HERV-W voit la transcription de son gène *pol* codant pour la rétrotranscriptase augmentée de 45% dans le cortex préfrontal des patients schizophrènes. Une augmentation de la transcription de HERV-K10 a été notée dans le cortex frontal des patients atteints de troubles bipolaires. <sup>14</sup>

- **Certains rétrovirus ont des enzymes toujours actives, en particulier la rétrotranscriptase et l'intégrase**

A titre d'exemple, l'activité rétrotranscriptase du rétrovirus endogène HERV-W est augmentée de 36 % dans la schizophrénie. <sup>14</sup>

Par ailleurs, une activité des enzymes de rétrovirus HERV-K a été détectée après clonage de 6 gènes codant ces enzymes, en particulier une activité rétrotranscriptase et une activité intégrase. <sup>13</sup>

- **Les protéines et/ou l'activité des enzymes de rétrovirus endogènes ont été détectés dans des tissus sains**

Une étude scientifique a détecté la transcription de rétrovirus endogènes dans les 19 différents tissus humains sains qui ont été testés. Le taux de transcription variait selon le tissu étudié. <sup>19</sup>

- **La transcription et/ou l'activité rétrotranscriptase des rétrovirus seraient activées par les cytokines pro-inflammatoires ainsi que d'autres infections virales**

*In vitro*, la transcription et l'activité rétrotranscriptase est augmentée par les cytokines inflammatoires, le virus de l'herpès (HSV), le virus de la varicelle (VZV), le cytomegalovirus (CMV), le virus HHV6, l'EBV (causant la mononucléose infectieuse), l'HTLV1 et même le VIH. <sup>13,18</sup>

- **Le rétrovirus endogène HERV-K est capable de produire des particules virales qui seraient même relarguées hors de la cellule hôte dans certaines conditions** <sup>13,20</sup>

## Conclusion



Les rétrovirus (exogènes) s'intègrent naturellement dans le génome des cellules infectées durant le cycle de réplication du virus. Si l'intégration d'un rétrovirus exogène se fait dans les cellules de la lignée germinale, le rétrovirus exogène se transmet à la descendance et devient un rétrovirus endogène. Le génome humain se compose de 8% de séquences de rétrovirus endogènes dont les plus anciens dateraient de 150 millions d'années.

**Si certains rétrovirus ont été rendus complètement inactifs par des mutations survenues durant l'évolution de l'espèce humaine, d'autres sont toujours transcrits, traduits en protéines et leur rétrotranscriptase et/ou leur intégrase sont fonctionnelles.**

**L'un d'entre eux pu même être observé sous forme de particules virales et être relarguées en dehors de leur cellule hôte.**

## REFERENCES

[1] [https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/11/ce-que-l-on-sait-de-la-surete-des-vaccins-a-arn-messenger\\_6063067\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/12/11/ce-que-l-on-sait-de-la-surete-des-vaccins-a-arn-messenger_6063067_4355770.html)

[2] Vaccins contre la Covid-19 : questions et réponses. Spilf.  
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/covid-19/vaccins-covid-19-questions-et-reponses-spilf.pdf>

[3] <https://www.nature.com/subjects/retrovirus>

[4] Marin, M ; Etienne julan, M ; Piechaczyk, M ; Noel, D ; Retroviral Integration - Beliefs And Facts, M S-Medecine Sciences, 10, 3, 318-324, 1994 Di 10.4267/10608/2610

[5] <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/htlv-i>

[6] Kim HS. Genomic impact, chromosomal distribution and transcriptional regulation of HERV elements. Mol Cells. 2012; 33 : :539.-544, 10.1007/s10059-012-0037-y

[7] Séquences provenant d'éléments génétiques mobiles, face cachée du génome humain DNA sequences from mobile genetic elements, a hidden half of the human genome, Julie Medina et Hervé Perron ; Med Sci, 33, 2, 2017, 151-158; <https://doi.org/10.1051/medsci/20173302010>

[8] R Löwer, The pathogenic potential of endogenous retroviruses: facts and fantasies, Trends in Microbiology, Volume 7, Issue 9, 1999, Pages 350-356, [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(99\)01565-6](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(99)01565-6).

[9] [https://www.jle.com/download/vir-307413-31660-virus\\_et\\_genes\\_viraux\\_endogenes\\_evolution\\_et\\_impact-scqipuf28491-u.pdf](https://www.jle.com/download/vir-307413-31660-virus_et_genes_viraux_endogenes_evolution_et_impact-scqipuf28491-u.pdf)

[10] [https://www.jle.com/download/vir-307413-31660-virus\\_et\\_genes\\_viraux\\_endogenes\\_evolution\\_et\\_impact-scqipuf28491-u.pdf](https://www.jle.com/download/vir-307413-31660-virus_et_genes_viraux_endogenes_evolution_et_impact-scqipuf28491-u.pdf)

[11] Colson P, Ravaux I, Tamalet C, et al. HIV infection en route to endogenization: two cases. Clin Microbiol Infect. 2014 Dec; 20(12): 1280–1288.doi: 10.1111/1469-0691.12807



- [12] Weiss, R.A. The discovery of endogenous retroviruses. *Retrovirology* 3, 67 (2006). <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-67>
- [13] Marta Garcia-Montojo, Tara Doucet-O'Hare , Lisa Henderson, Avindra Nath, Human endogenous retrovirus-K (HML-2): a comprehensive review, *Crit Rev Microbiol*. 2018 November ; 44(6): 715–738. doi:10.1080/1040841X.2018.1501345
- [14] P Ellul, L Groc, M Leboyer, Les rétrovirus endogènes humains, une implication dans la schizophrénie et le trouble bipolaire, *Med Sci (Paris)*. 33(4): 404–409. doi:10.1051/medsci/20173304010.
- [15] Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome *Nature* 409, 860–921 (2001). <https://doi-rq.inc.bib.cnrs.fr/10.1038/35057062>
- [16] Medina J, Charvet B, Horvat B, et al. Des séquences rétrovirales endogènes dans le génome humain peuvent jouer un rôle physiologique ou pathologique . *Med Sci (Paris)*. 2017; ; 33 : :397.–403, <https://doi.org/10.1051/medsci/20173304009>
- [17] W. Seifarth et al, Comprehensive Analysis of Human Endogenous Retrovirus Transcriptional Activity in Human Tissues with a Retrovirus-Specific Microarray, *J Virol*, Jan. 2005, p. 341–352 Vol. 79, No. 10022-538X/05/\$08.000 doi:10.1128/JVI.79.1.341–352.2005
- [18] P Küry, A Nath, A Créange, A Dolei, P Marche, et al. Human Endogenous Retroviruses in Neurological Diseases. *Trends in Molecular Medicine*, Elsevier, 2018, 24 (4), pp.379. 10.1016/j.molmed.2018.02.007. inserm-02333223.
- [19] F K. Geis, S P. Goff1, Silencing and Transcriptional Regulation of Endogenous Retroviruses: An Overview *Viruses*. 2020; 12(8): 884. doi: 10.3390/v12080884
- [20] R Contreras-Galindo et al, Human Endogenous Retrovirus Type K (HERV-K) Particles Package and Transmit HERV-K–Related Sequences, *J Virol*. 2015 Jul 15; 89(14): 7187–7201. doi: 10.1128/JVI.00544-15