

Interaction système immunitaire - virus

Echappement des virus au système
immunitaire

Comment « survivre » pour un virus ?

- 1) Passer rapidement d'un hôte à l'autre
- 2) Résister à l'extérieur d'un organisme
- 3) **Infecter son hôte de façon persistante**

Infection virale



- Réponse immunitaire innée
- Réponse immunitaire adaptative
(humorale et cellulaire)

Comment le virus réagit ?



Stratégies d'échappement au système immunitaire

- Conduit dans certains cas à l'établissement
d'une infection persistante

La persistance virale : une interaction ménagée du virus avec la cellule

Trois conditions

- 1 - Ne pas tuer la cellule
- 2 - Se multiplier
- 3 - Ne pas être détruit

Trois réponses

- 1 - ne pas être cytopathogène
- 2 - maintenir son génome
- 3 - échapper au système immunitaire

Quelques infections persistantes chez l'homme

Herpès

Virus de l'hépatite B

Adénovirus

VIH

Infection persistante :

Infection chronique ou infection latente ?

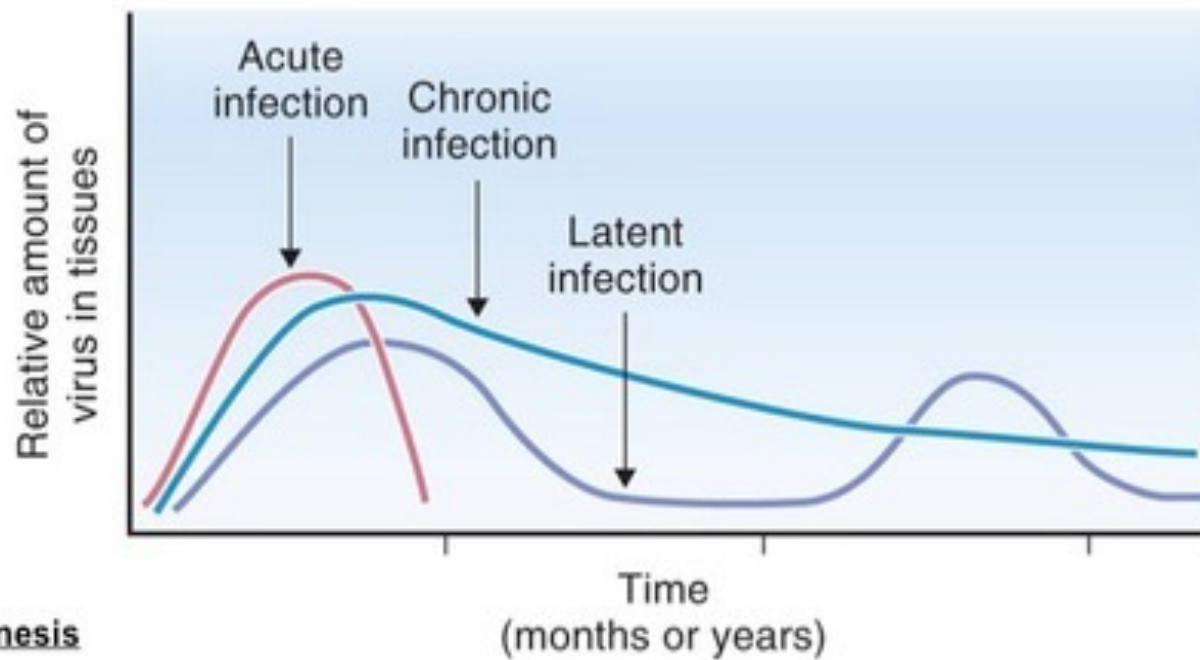
Infection chronique :

Le virus est produit continuellement, à bas niveau (HBV, HCV, HIV)

Infection latente :

Le génome viral reste présent dans la cellule-hôte mais le virus n'est produit que de façon intermittente (réactivation) (HSV)

TYPES OF VIRAL INFECTIONS



Pathogenesis

acute



chronic



latent

(with reactivation)



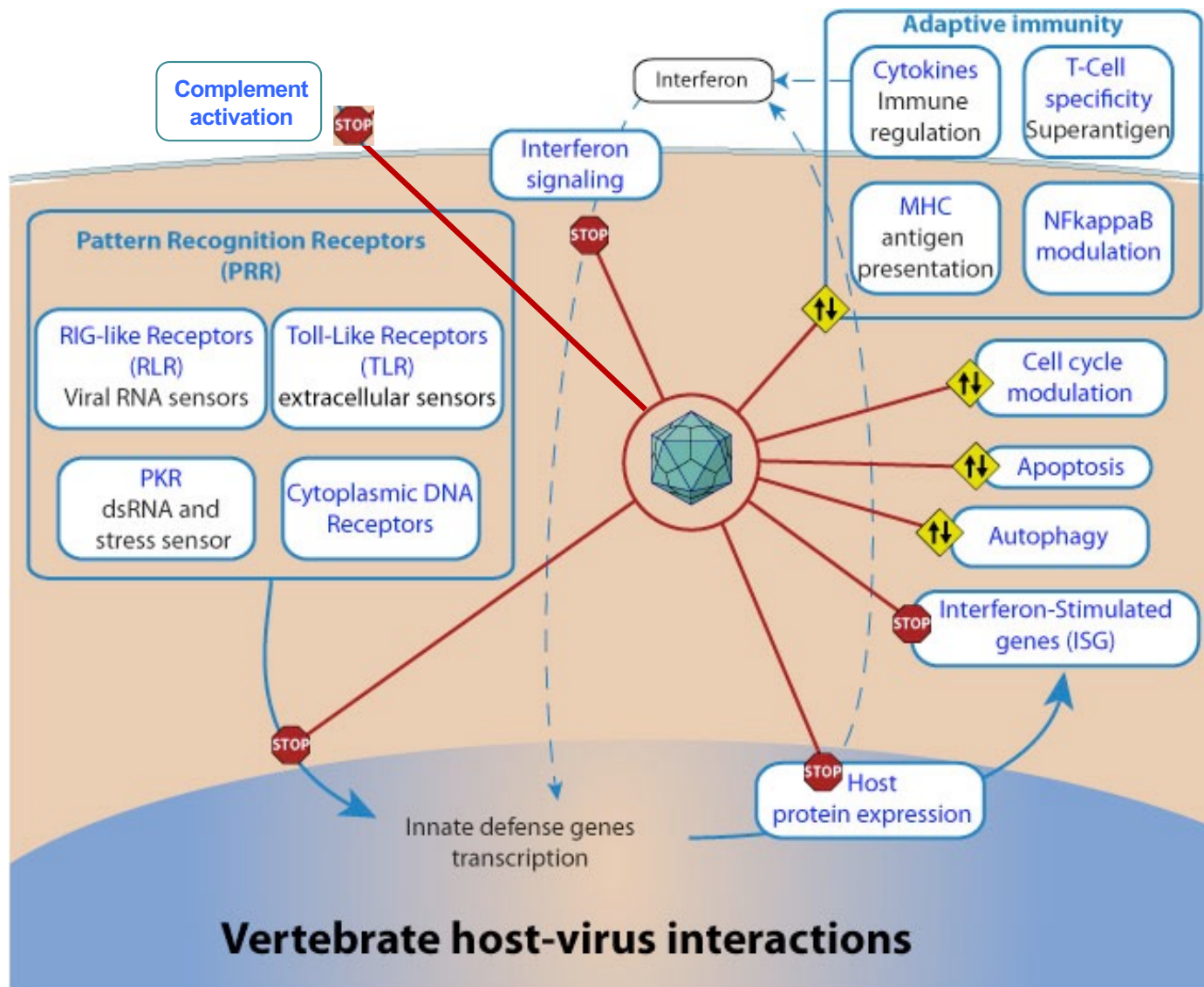
Echapper au système immunitaire

Les stratégies sont variées

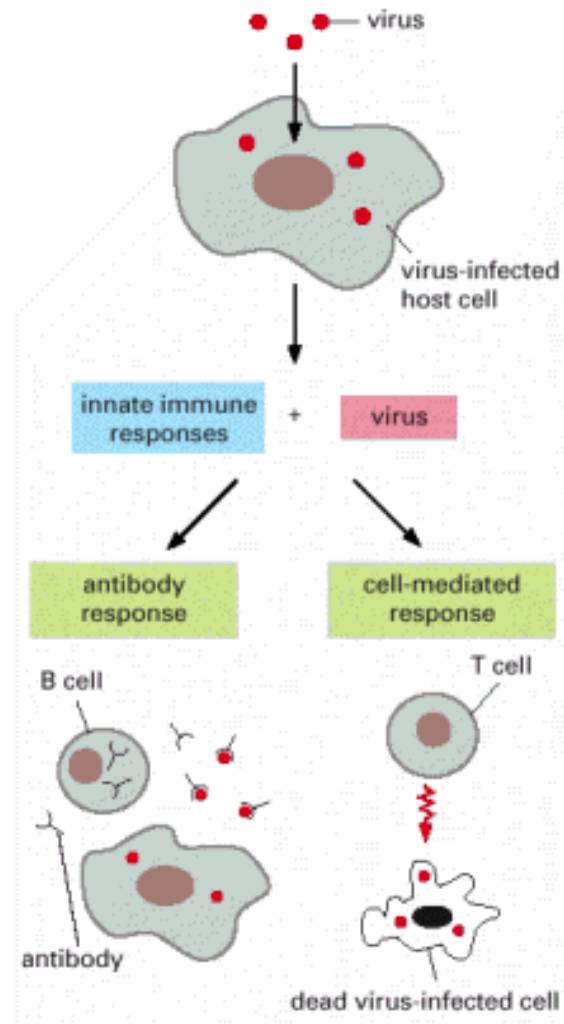
- Echapper à la réponse humorale (ex : formation de complexe avec les anticorps)
- Neutralisation de la production de cytokines (molécules sécrétées intervenant dans la réponse immunitaire)

Infection virale => Réponse de la cellule : induction de la mort cellulaire des cellules infectées (apoptose)

- Virus développent des stratégies pour lutter contre l'apoptose
- Réguler l'expression des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) qui assure la présentation des antigènes
 - *Herpes*
 - *Adénovirus*



Réponse anti-virale



Echappement à la réponse humorale - virus de l'herpes

Observation :

Une cellule infectée par HSV peut agglutiner des érythrocytes couverts d'IgG (test d'hémagglutination)

Protéines virales impliquées : gE et gI

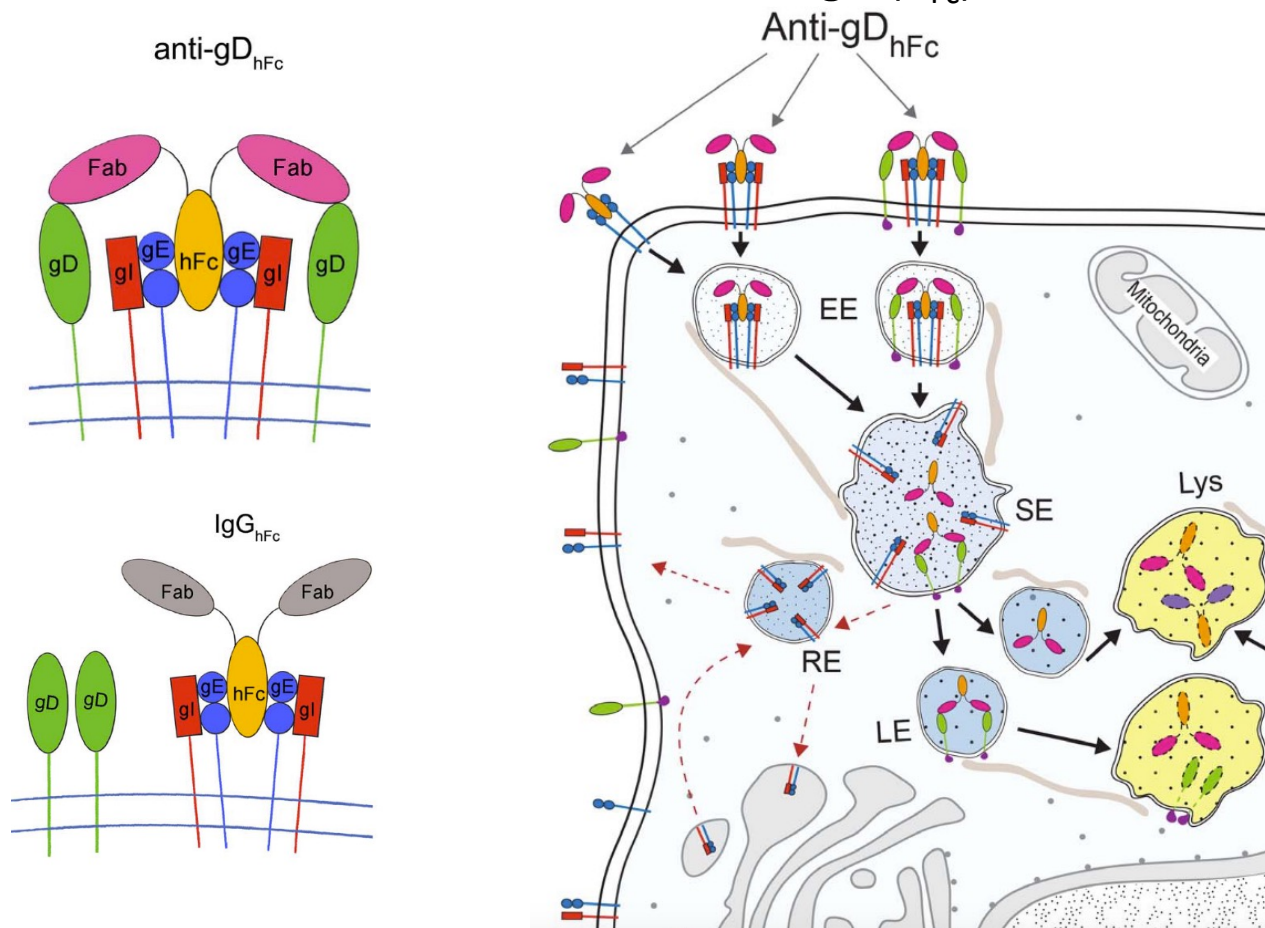
gE se lie à la partie constante (Fc) des IgG avec une basse affinité

gE + gI se lient au Fc des IgG avec une forte affinité

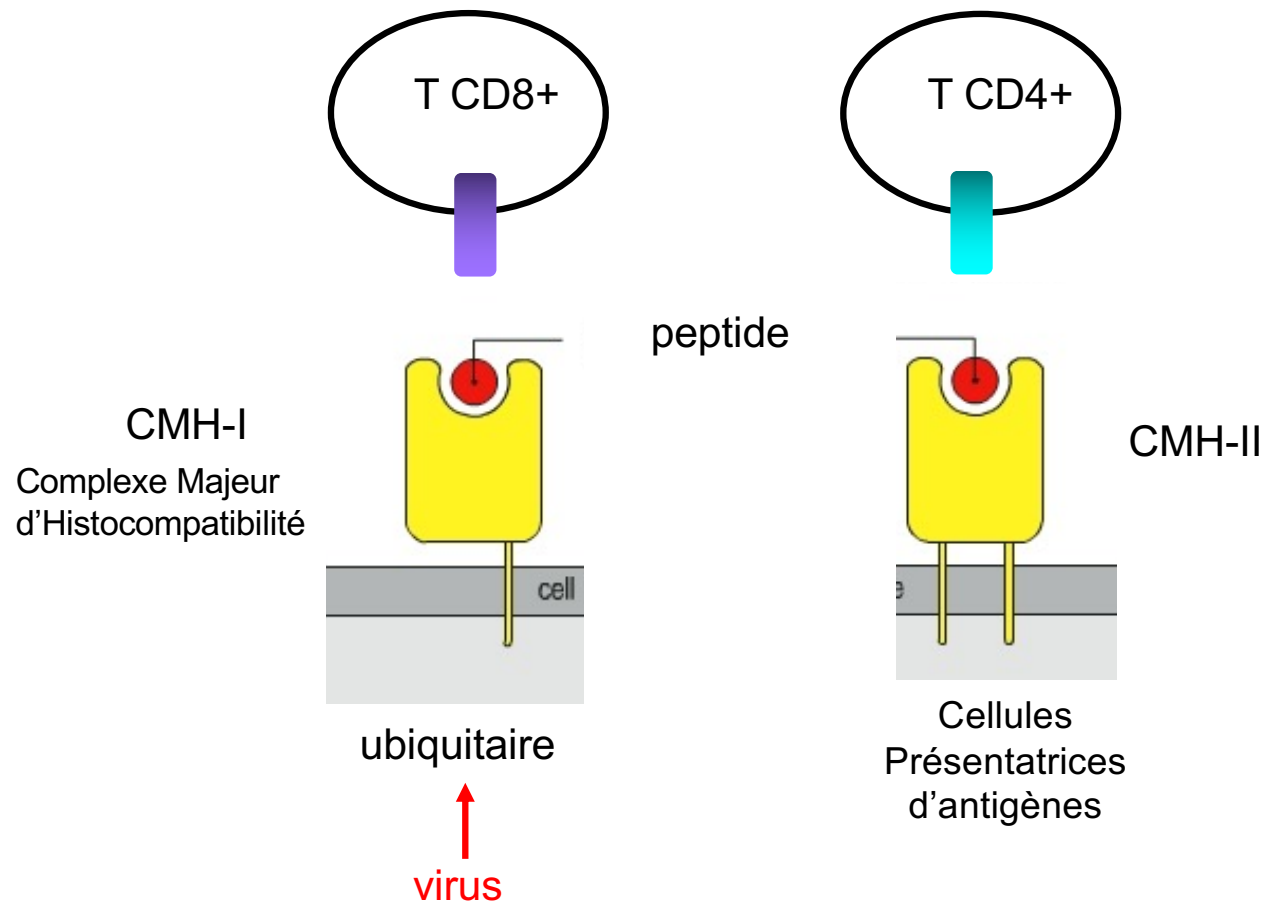
➤ Nécessité du complexe gE/gI

Mécanisme

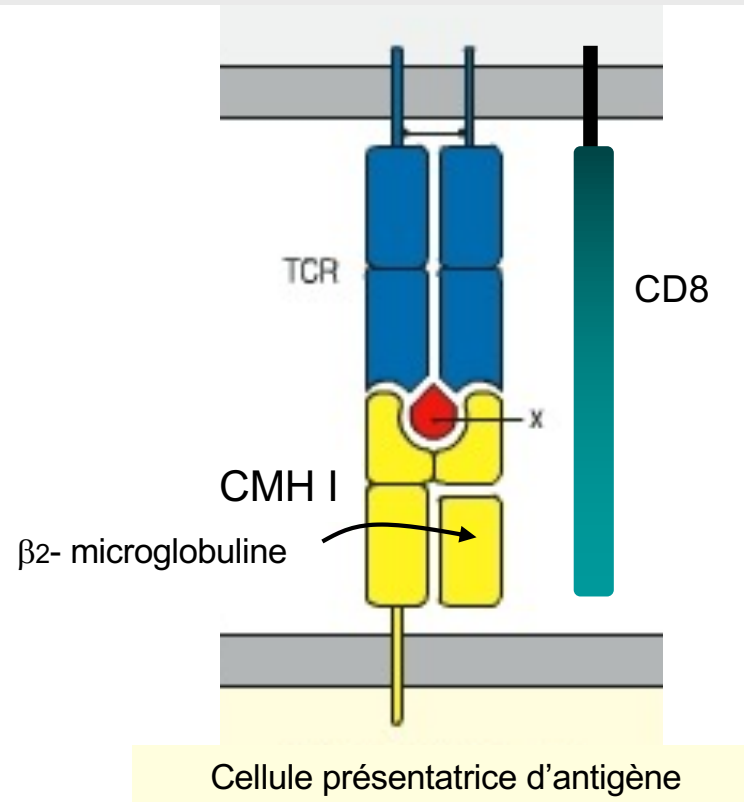
gE présente un domaine d'homologie avec les récepteurs cellulaires de la partie constante des IgG (R_{Fc})



Lymphocytes T et reconnaissance antigénique

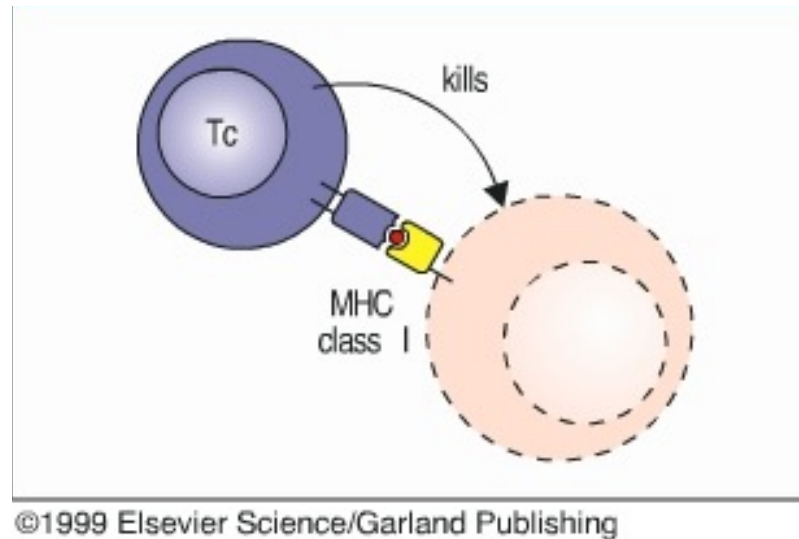


Lymphocytes T CD8+ cytotoxiques



Reconnaissance **spécifique** de TCR/(CMH + peptide)

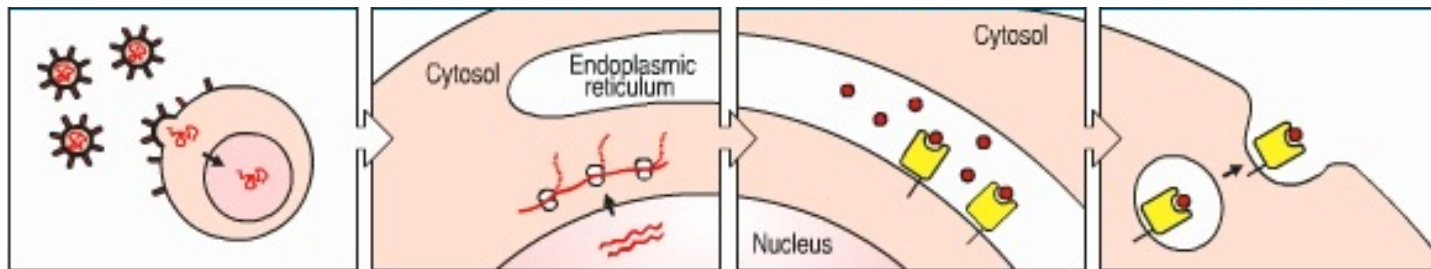
Conséquence de cette reconnaissance



Cellule infectée présentant des peptides viraux dans les molécules du CMH-I

La cellule T cytotoxique reconnaît le complexe CMH-I / peptide viral et tue la cellule

Comment le peptide viral est-il présenté par les molécules du CMH-I ?



©1999 Elsevier Science/Garland Publishing

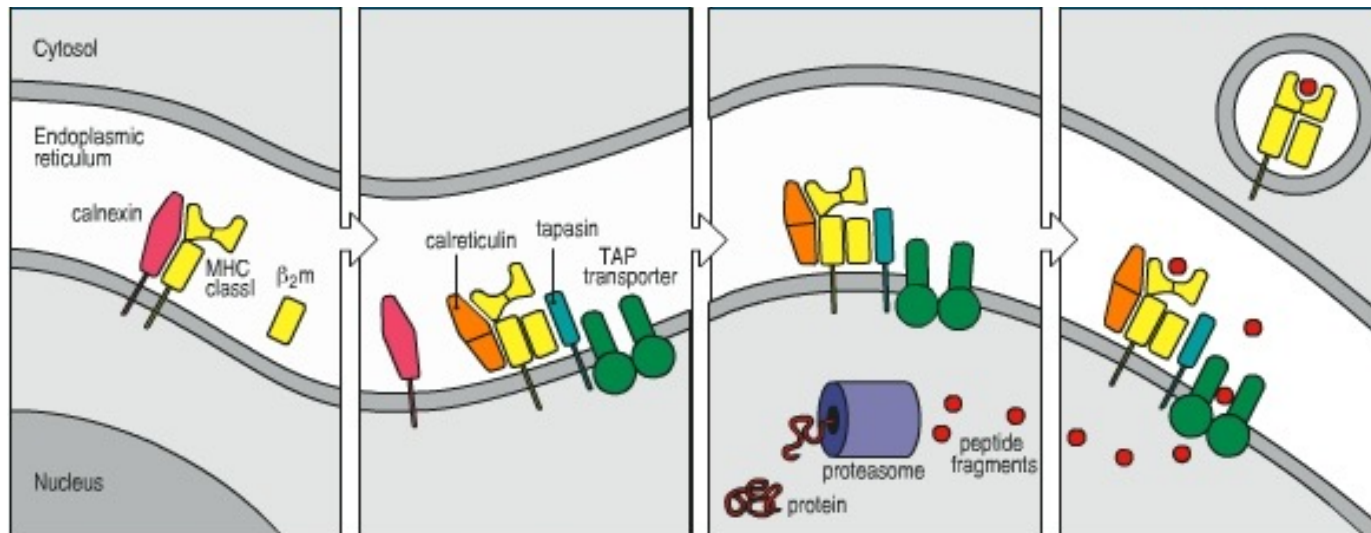
Virus infectant
une cellule

Protéines virales
synthétisées dans
le cytoplasme

Fragments
peptidiques
viraux se lient aux
CMH-I dans le RE

Peptide lié au
CMH-I
transporté à la
surface de la
cellule

Production et expression à la membrane des complexes CMH-I /peptides



©1999 Elsevier Science/Garland Publishing

Association
chaîne α CMH-I
avec la calnexin
jusqu'à la liaison
avec β_2m

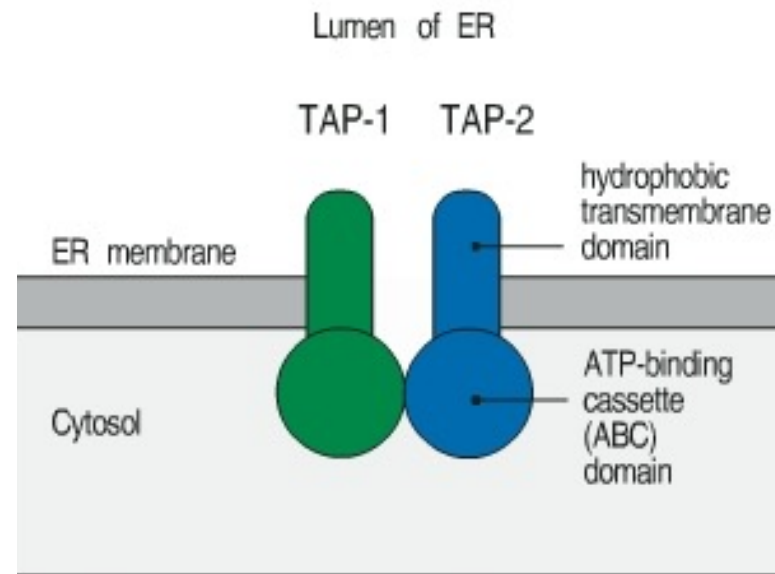
Formation du complexe
chaîne α CMH-I et β_2m ,
se lie à des protéines
chaperonnes et à TAP

Protéines virales
cytosoliques dégradées par
le protéasome (structure
cellulaire constituée de
plusieurs sous unités
protéasiques et
responsable de la
dégradation des protéines)

TAP délivre les
peptides qui se
lient au CMH-I et
participent au
repliement final du
CMH-I. Puis le
complexe est
exporté à la
membrane

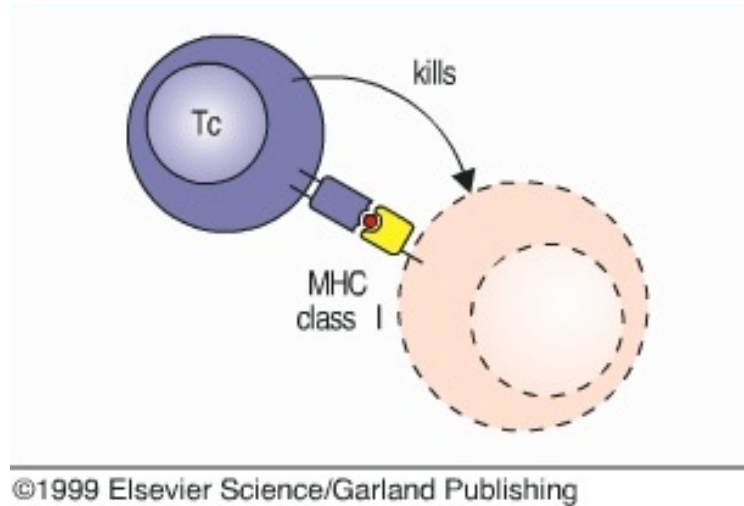
*TAP : Transporteur associé à la **pr**ésentation des **a**ntigènes*

- Hétérodimère TAP-1/TAP-2
- Transporteur dépendant d'ATP
- Transporte des peptides (environ 8 aa)



©1999 Elsevier Science/Garland Publishing

Cytotoxicité dépendante du CMH-I



Cellule infectée présentant des peptides viraux dans les molécules du CMH-I.

- Toutes les cellules qui ne présentent pas un antigène du soi seront détruites.

“Intérêt” pour le virus : ne pas tuer la cellule infectée



diminuer l'expression des CMH-I

Comment diminuer l'expression des CMH-I ?

- ✓ Au niveau transcriptionnel
 - Protéine virale se fixant sur le promoteur du gène CMH-I entraînant une diminution de la transcription
- ✓ Au niveau traductionnel
- ✓ **Modifications post-traductionnelles pendant la maturation**
- ✓ Modification du temps de demi-vie, accélération de la dégradation des CMH-I

les Herpès virus

- **Protéines très précoces** : synthèse maximale 2 à 4 h après l'infection, mais qui continue ensuite

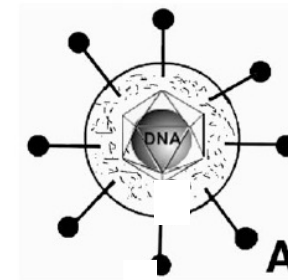
5 protéines dont **ICP47**

- **Protéines précoces** : synthèse maximale après 5-7h d'infection

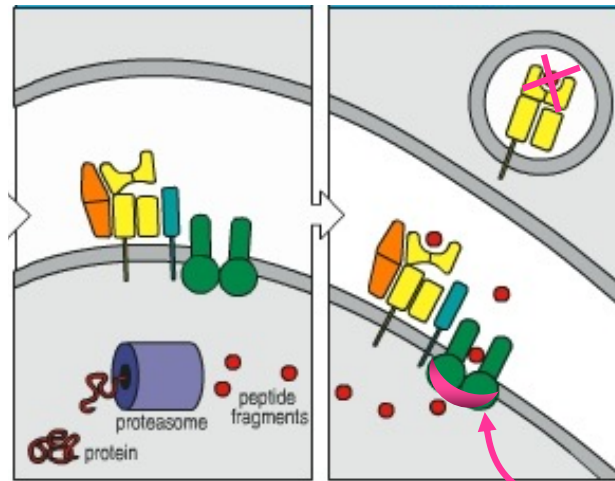
ADN polymérase, hélicase, TK...

- **Protéines tardives** : synthèse qui commence après la réplication

Enveloppe, capside, protéine du tégment



HSV 1 et HSV 2 : Blocage du transport des peptides dans le RE



- Cellules infectées par HSV : CMH-I sans peptides, non repliées.
- Protéine impliquée : ICP47 (9kDa), se lie à TAP avec une affinité 10 fois supérieure à celle des peptides.

ICP47

En contre-partie :

réponse cellulaire pour tenter de contrecarrer le phénomène : induction d'interféron γ (cytokine) qui augmente l'expression de TAP.

Un autre virus de la famille des virus des herpes le cytomégalovirus

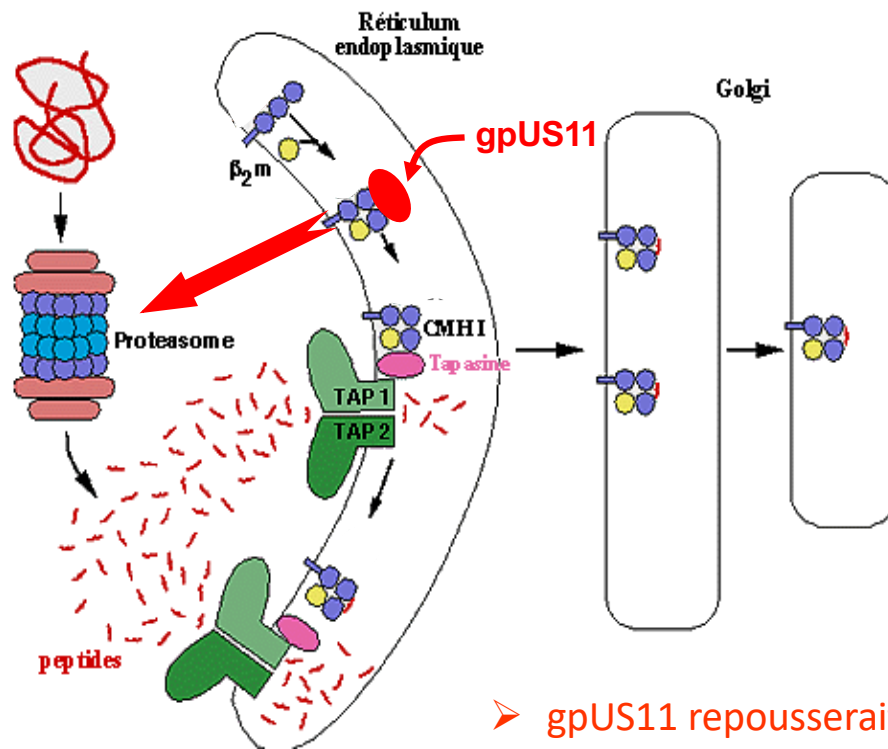
Hôte infecté : homme (HCMV)

Modulation de la présentation des antigènes par le CMH-I dans le cas du HCMV.

- Plusieurs gènes sont impliqués dont US2, US3, US6, US11
- Les protéines dérivées de ces gènes sont des glycoprotéines de 20-28 kDa, avec la même architecture globale.

gpUS2, gpUS3, gpUS6, gpUS11

CMH-I et gpUS11

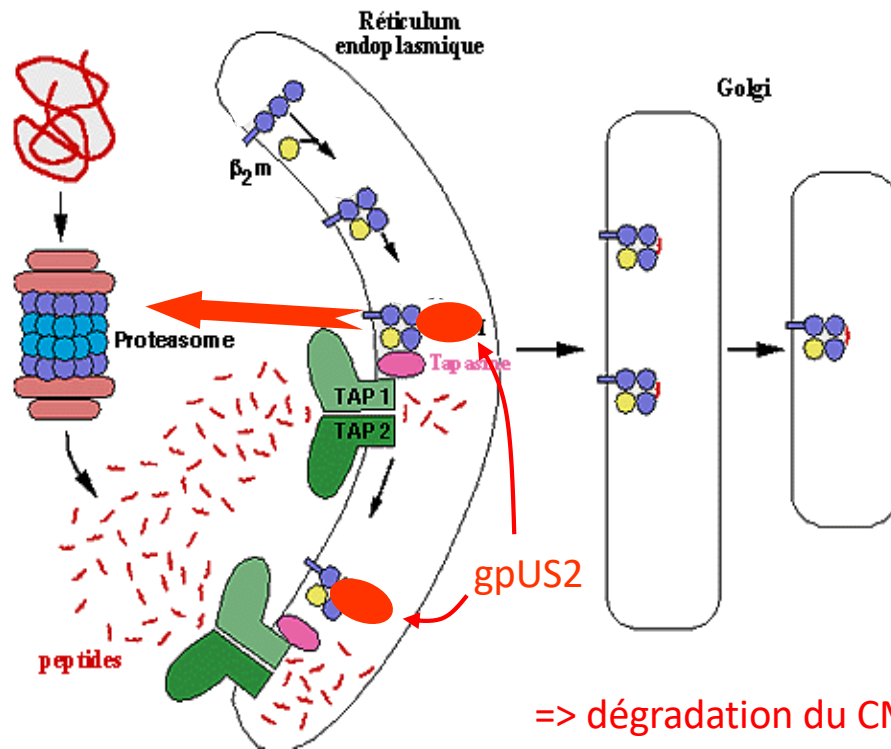


Cellules exprimant US11 :

- demi vie des ch. lourdes < 1 min
- inhibition de cet effet par des inhibiteurs du protéasome
- => donc dégradation du CMH-I dans le cytoplasme.

➤ gpUS11 repousserait le CMH-I néosynthétisé dans le cytosol *via* le translocon, avant qu'il ne soit replié.

CMH-I et gpUS2



- gpUS2 se lie au CMH-I correctement replié

- gpUS2 peut se lier au CMH-I avant ou après la charge du peptide.

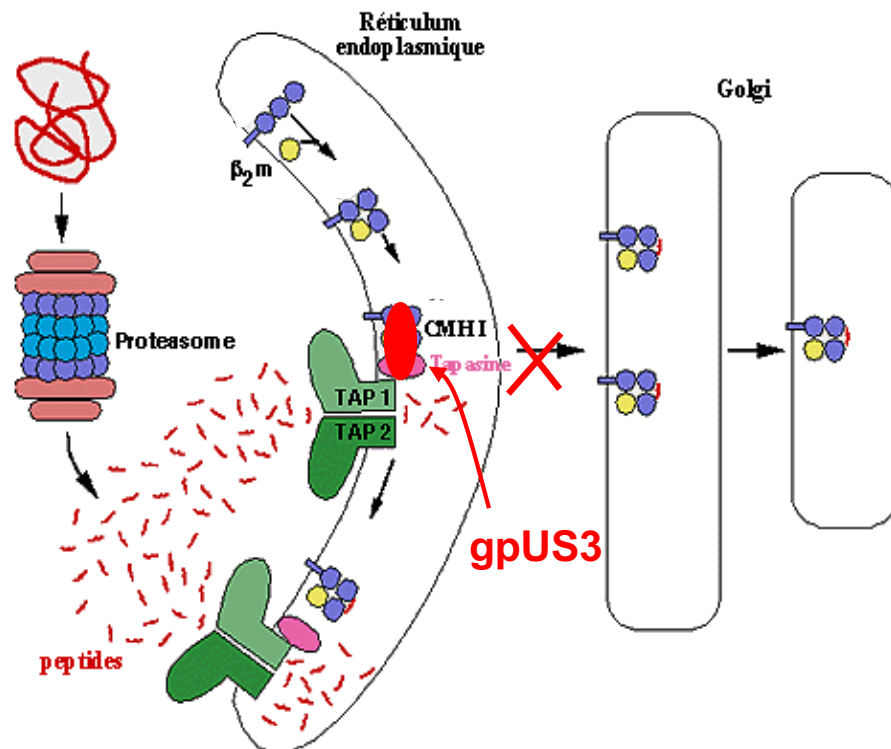
=> dégradation du CMH-I dans le cytoplasme.

CMH-I, gpUS2 et gpUS11

Pourquoi deux protéines ayant un rôle similaire ?

gpUS2 et gpUS11 n'ont pas la même spécificité pour les différentes formes alléliques du CMH-I

CMH-I et gpUS3

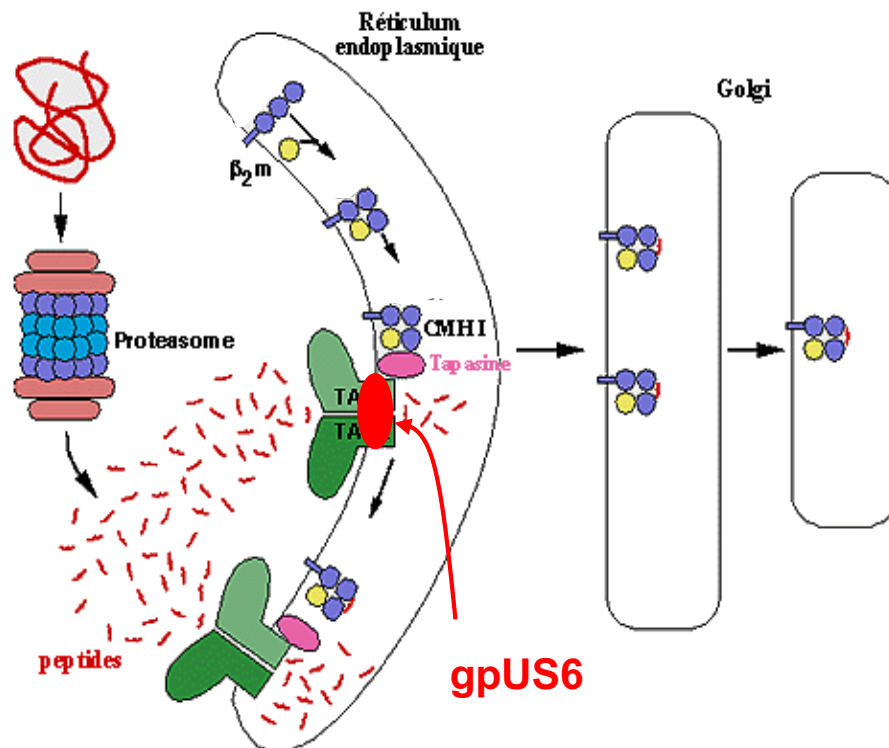


- gpUS3 retient le CMH-I dans le RE
- La diminution du CMH-I à la surface est moins rapide qu'avec gpUS2 & 11

- gpUS3 est un inhibiteur de la Tapasine.

- gpUS3 retient tous les types de CMH-I.

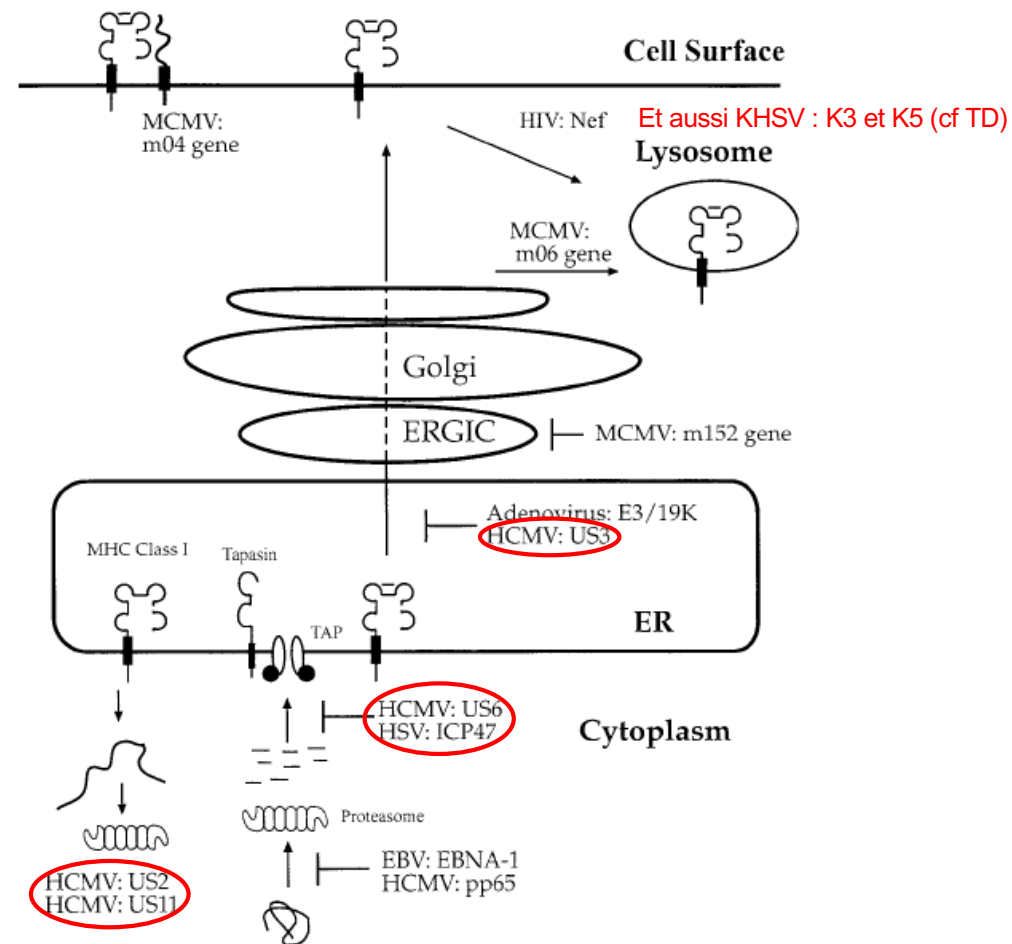
CMH-I et gpUS6

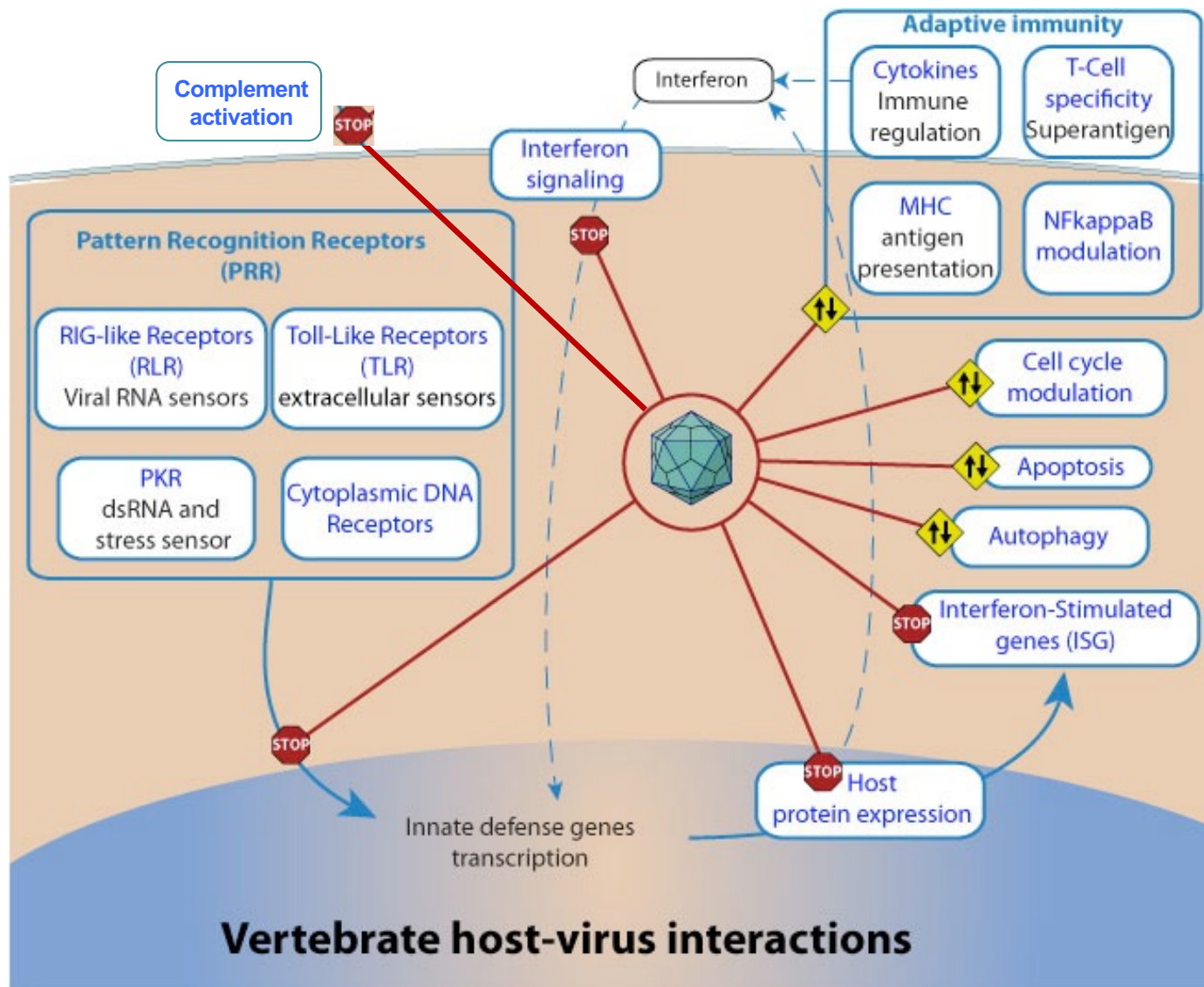


- gpUS6 n'interfère pas avec le CMH ni avec la liaison des peptides à TAP.
- gpUS6 stabilise TAP dans une conformation qui l'empêche de se lier à l'ATP

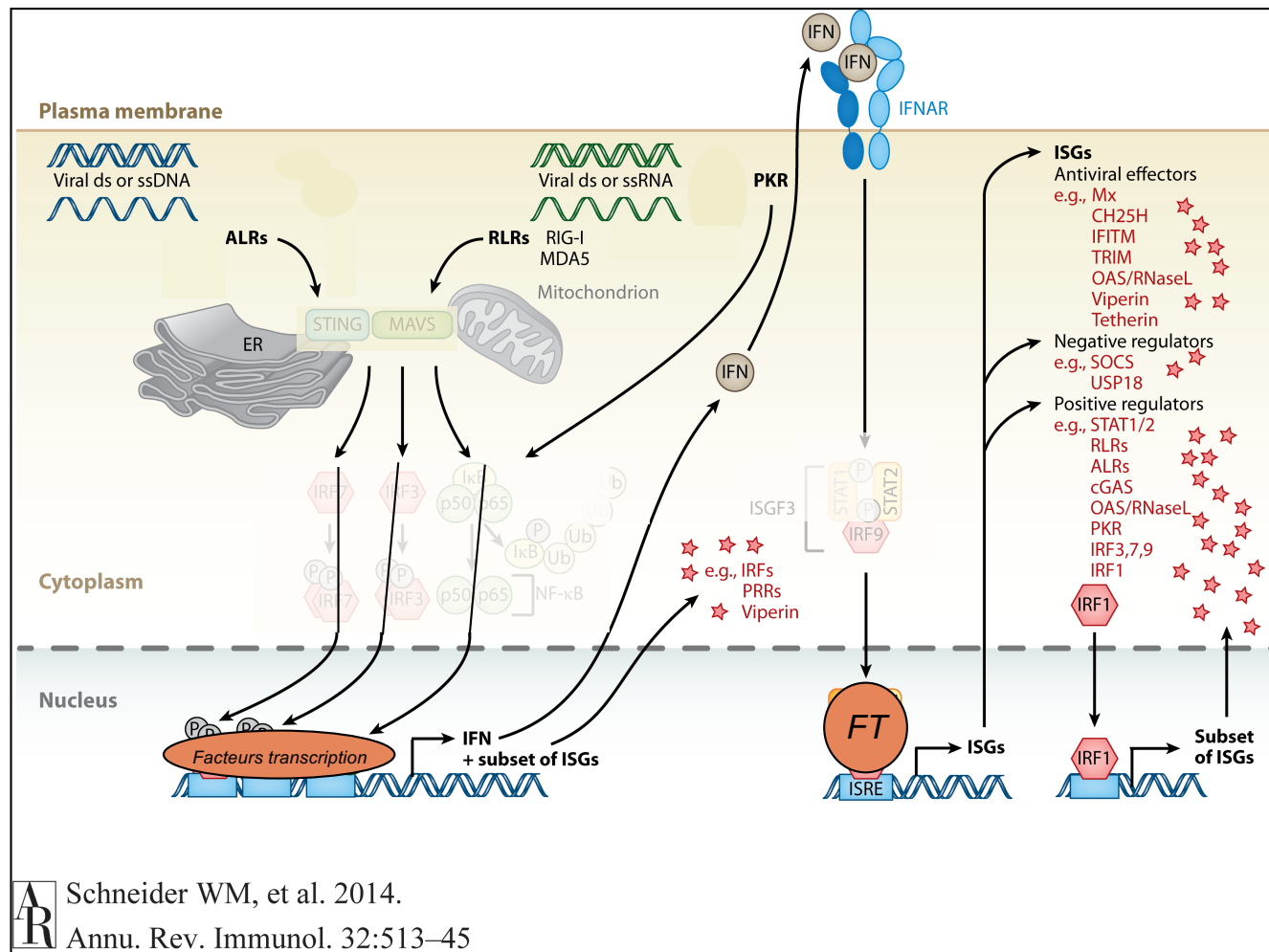
➤ gpUS6 bloque indirectement le transport des peptides par TAP

Protéines virales interférant avec la présentation antigénique CMH-I





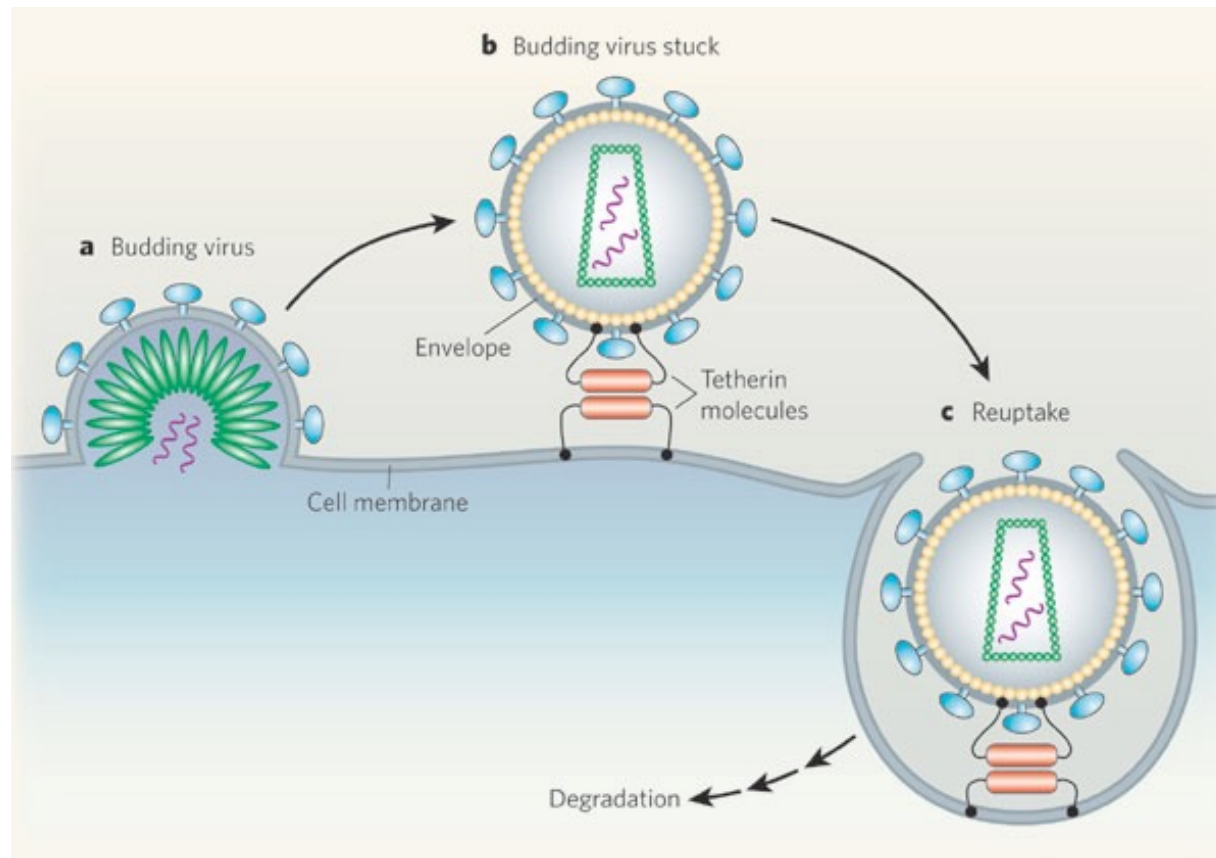
Interferon Stimulated Genes



AR Schneider WM, et al. 2014.
Annu. Rev. Immunol. 32:513–45

Vpu : un antagoniste de la tétherine ?

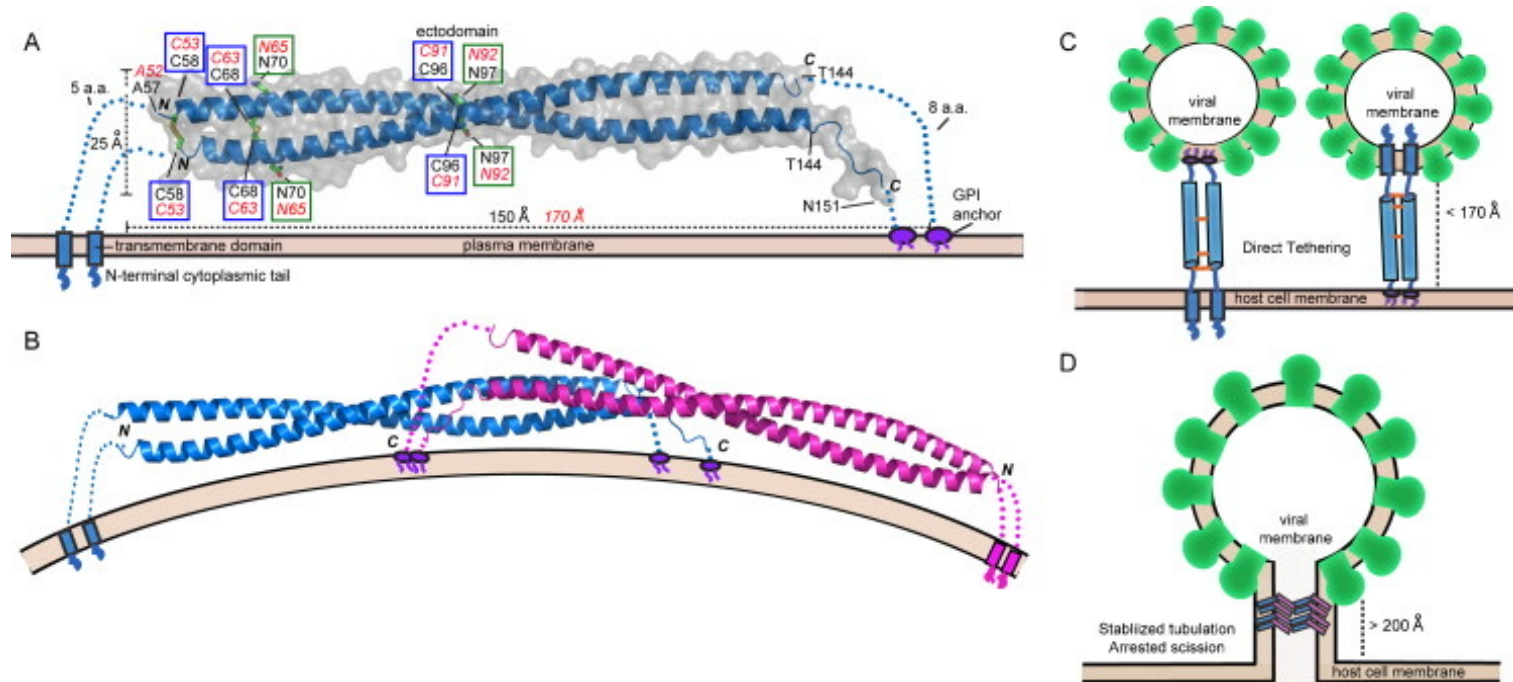
La tétherine (induite par IFN de type 1) retient les virions à la surface de la cellule infectée.



Vpu : un antagoniste de la tetherine ?

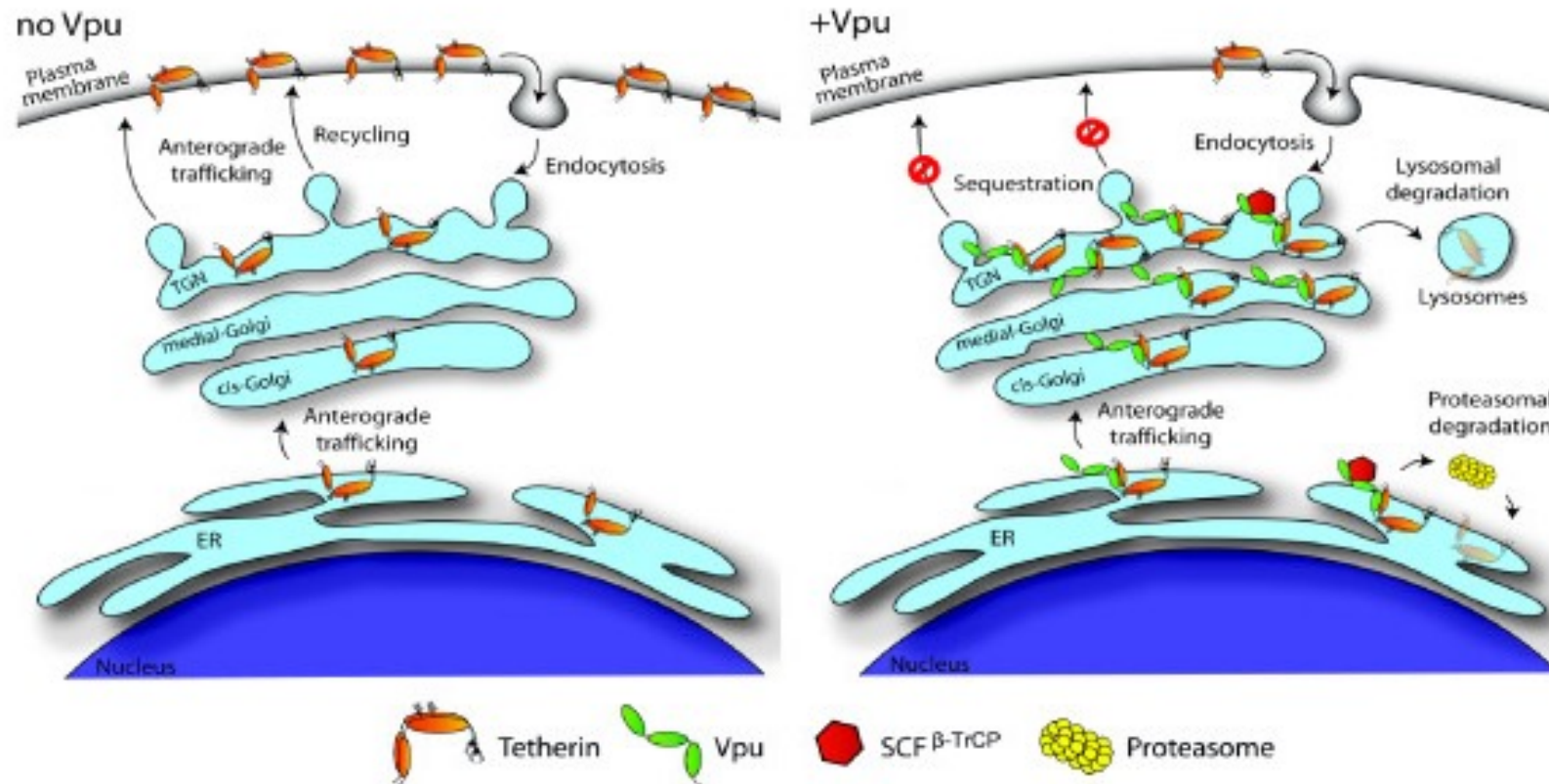
la tetherine (induite par IFN de type 1) retient les virions à la surface de la cellule infectée.

Comment ?



Mol Immunol. 2013 Jun;54(2):132-9.
Swiecki M1, Omattage NS, Brett TJ.

Vpu : un antagoniste de la tétherine ?



Antagonistes viraux de la tétherine (gène BST-2)

