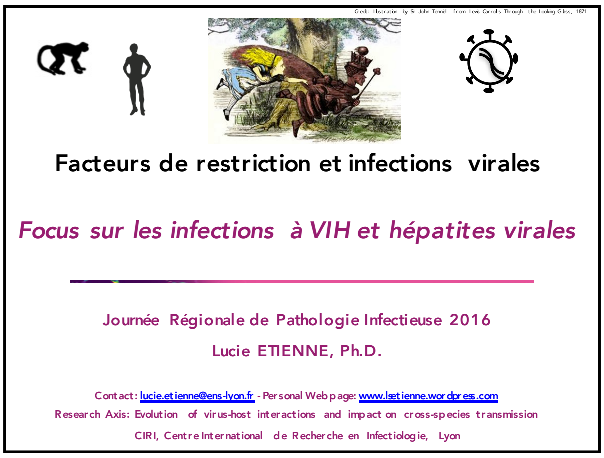


Credit: Illustration by Sir John Tenniel from Lewis Carroll's Through the Looking-Glass, 1871

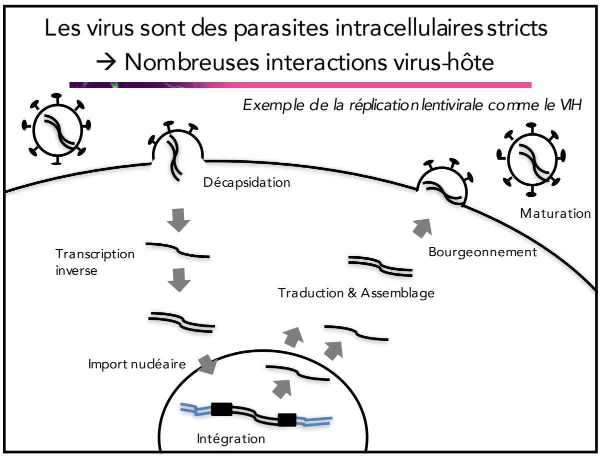
Facteurs de restriction et infections virales

Focus sur les infections à VIH et hépatites virales

Journée Régionale de Pathologie Infectieuse 2016

Lucie ETIENNE, Ph.D.

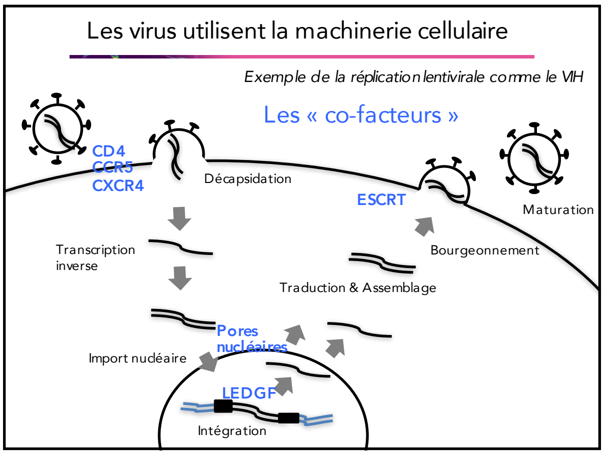
Contact: lucie.etienne@ens-lyon.fr - Personal Web page: www.lsetienne.wordpress.com
Research Axis: Evolution of virus-host interactions and impact on cross-species transmission
CIRI, Centre International de Recherche en Infectiologie, Lyon



Les virus sont des parasites intracellulaires stricts → Nombreuses interactions virus-hôte

Exemple de la réplication lentivirale comme le VIH

Décapsidation
Maturation
Transcription inverse
Bourgeonnement
Traduction & Assemblage
Import nucléaire
Intégration

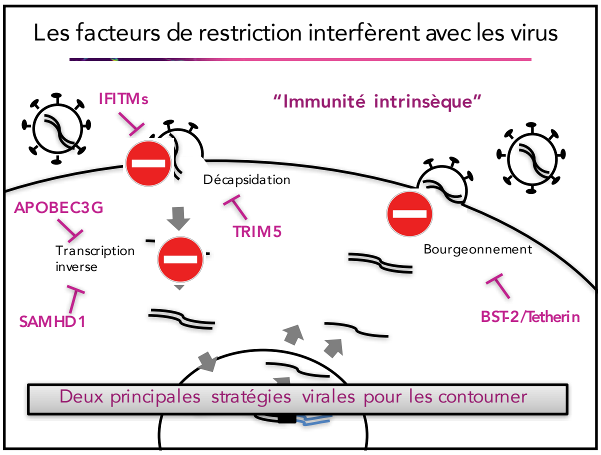


Les virus utilisent la machinerie cellulaire

Exemple de la réplication lentivirale comme le VIH

Les « co-facteurs »

CD4
CCR5
CXCR4
Décapsidation
ESCRT
Maturation
Transcription inverse
Bourgeonnement
Traduction & Assemblage
Pores nucléaires
Import nucléaire
LEDGF
Intégration

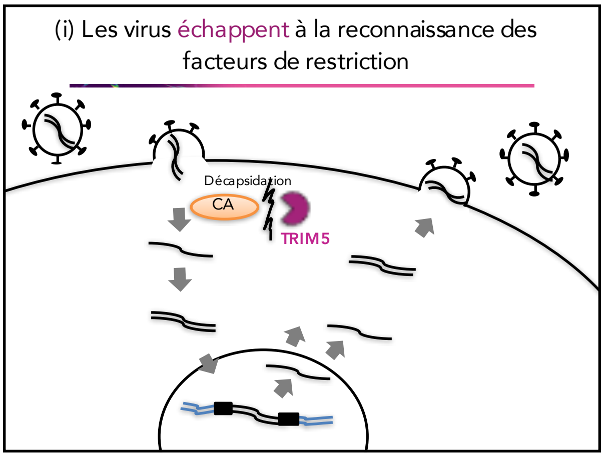


Les facteurs de restriction interfèrent avec les virus

"Immunité intrinsèque"

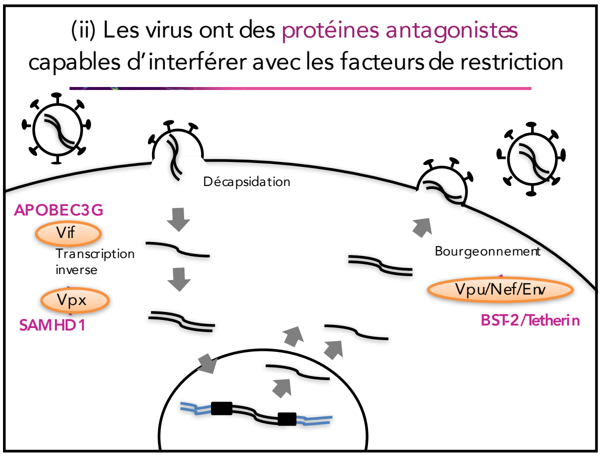
IFITMs
Décapsidation
APOBEC3G
TRIM5
Transcription inverse
Bourgeonnement
SAMHD1
BST-2/Tetherin

Deux principales stratégies virales pour les contourner



(i) Les virus échappent à la reconnaissance des facteurs de restriction

Décapsidation
CA
TRIM5



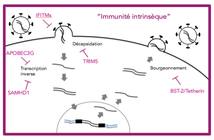
(ii) Les virus ont des protéines antagonistes capables d'interférer avec les facteurs de restriction

Décapsidation
APOBEC3G
Vif
Transcription inverse
Vpx
SAMHD1
Bourgeonnement
Vpu/Nef/Env
BST-2/Tetherin

Les facteurs de restriction interfèrent avec les virus

« Facteur de restriction »

Terme apparu dans les années 1970:
Fv1 est un facteur de restriction
contre le virus MLV chez les souris


"Immunité intrinsèque"
IFITMs
Décapsidation
APOBEC3G
TRIM5
Transcription inverse
Bourgeonnement
SAMHD1
BST-2/Tetherin

Pas de définition universelle du Facteur de Restriction:

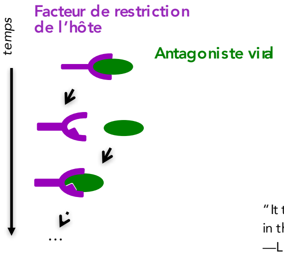
- Expression **ubiquitaire,** spécifique, et/ou **stimulée par IFN**
- Pas d'éléments structuraux communs
- Pas de cible virale majoritaire
- Pas de mécanisme d'action commun
- Dédié à l'action antivirale ou subfonction
- Ciblé ou large spectre

Seul point commun: Adaptation de l'hôte interférant avec le cycle viral → Sélection

Suggestion de Réf.: Kluge, Sauter, Kirchhoff. Cell 2015. SnapShot: Antiviral Restriction Factors

---

Conflit génétique entre l'hôte et le virus


temps
Facteur de restriction de l'hôte
Antagoniste viral
…

“Course à l'armement”

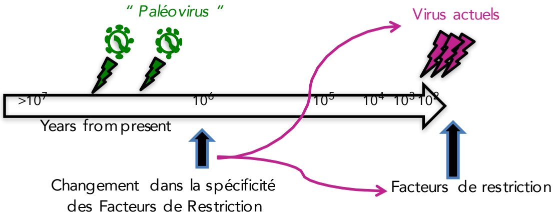
Sélection positive

“It takes all the running you can do, to keep in the same place”
—Lewis Carroll, *Through the Looking Glass*

The Red Queen Hypothesis
—Leigh Van Valen, 1973

Credit: Illustration by Sir John Tenniel from Lewis Carrol's Through the Looking-Glass, 1871

Les conflits virus-hôtes anciens ont influencé notre susceptibilité contre les pathogènes actuels


" Paléovirus "
Virus actuels
>10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Years from present
Changement dans la spécificité des Facteurs de Restriction
Facteurs de restriction

Impact sur l'immunité contre les pathogènes actuels?

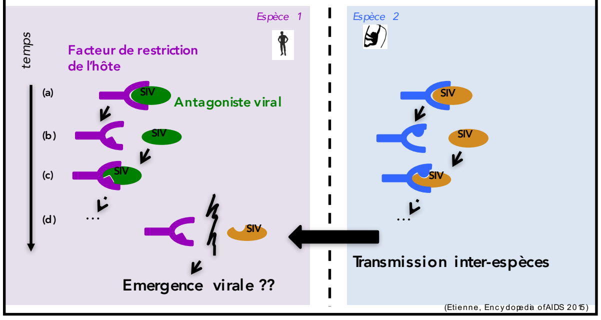
Impact sur la susceptibilité aux transmissions inter-espèces?

Emerman and Malik, Plos Bio 2010

Modèle de travail: Importance des facteurs de restriction dans les émergences virales

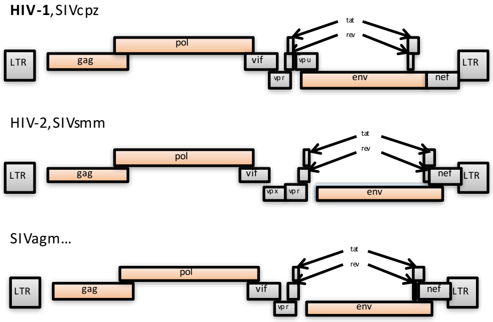
Conflit virus-hôte intra-espèce

Contexte inter-espèces

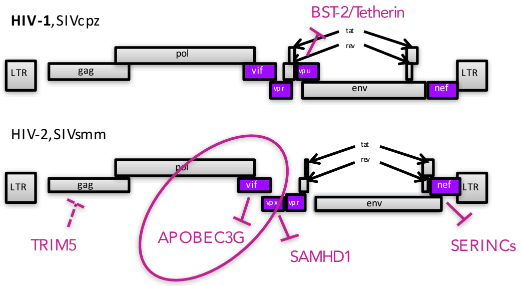

Espèce 1
Espèce 2
temps
Facteur de restriction de l'hôte
(a)
(b)
(c)
(d)
SIV
Antagoniste viral
…
Emergence virale ??
Transmission inter-espèces

(Etienne, Encyclopedia of AIDS 2015)

Les lentivirus sont « armés » pour contrer les facteurs de restriction

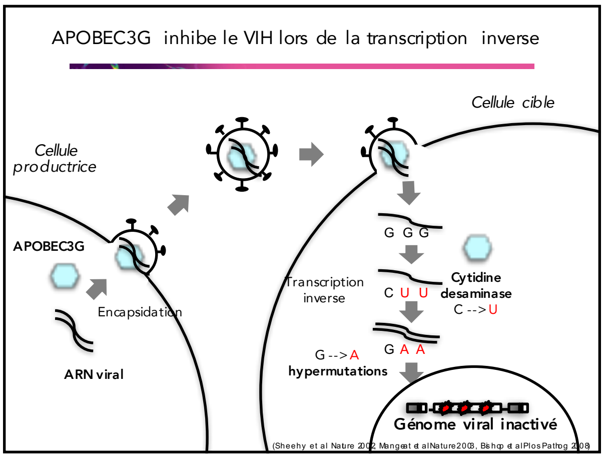

HIV-1, SIVcpz
LTR
gag
pol
vif
vpr
vpu
tat
rev
env
nef
LTR
HIV-2, SIVsmm
LTR
gag
pol
vif
vpx
vpr
tat
rev
env
nef
LTR
SIVagm…
LTR
gag
pol
vif
vpr
tat
rev
env
nef
LTR

Les lentivirus sont « armés » pour contrer les facteurs de restriction


HIV-1, SIVcpz
BST-2/Tetherin
LTR
gag
pol
vif
vpr
vpu
tat
rev
env
nef
LTR
HIV-2, SIVsmm
LTR
gag
pol
vif
vpx
vpr
tat
rev
env
nef
LTR
TRIM5
APOBEC3G
SAMHD1
SERINCs

Les gènes accessoires sont essentiels !!

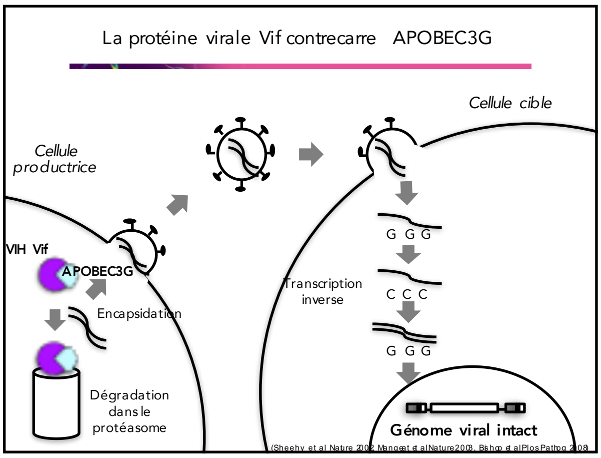
Nécessaires à la réplication dans certaines cellules et *in vivo*



APOBEC3G inhibe le VIH lors de la transcription inverse

Cellule cible
Cellule productrice
APOBEC3G
Encapsidation
ARN viral
Transcription inverse
G G G
C U U
Cytidine desaminase
C --> U
G --> A
hypermutations
G A A
Génome viral inactivé

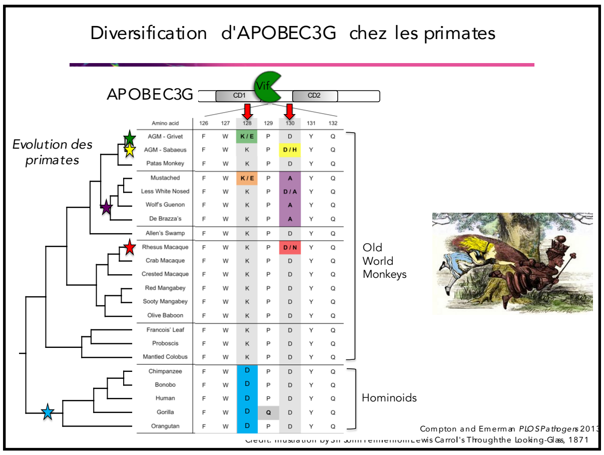
(Sheehy et al Nature 2002, Mangeat et al Nature 2003, Bishop et al Plos Pathog 2008)



La protéine virale Vif contrecarre APOBEC3G

Cellule cible
Cellule productrice
VIH Vif
APOBEC3G
Encapsidation
Dégradation dans le protéasome
Transcription inverse
G G G
C C C
G G G
Génome viral intact

(Sheehy et al Nature 2002, Mangeat et al Nature 2003, Bishop et al Plos Pathog 2008)



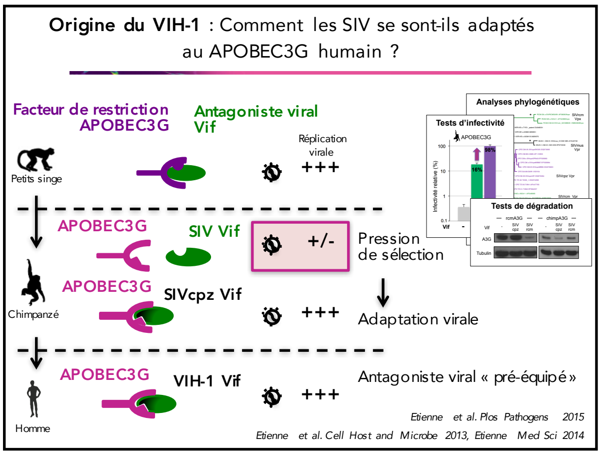
Diversification d'APOBEC3G chez les primates

APOBEC3G
CD1
Vif
CD2
Evolution des primates
Old World Monkeys
Hominoids

Amino acid	126	127	128	129	130	131	132
AGM - Grivet	F	W	K / E	P	D	Y	Q
AGM - Sabaeus	F	W	K	P	D / H	Y	Q
Patas Monkey	F	W	K	P	D	Y	Q
Mustached	F	W	K / E	P	A	Y	Q
Less White Nosed	F	W	K	P	D / A	Y	Q
Wolf's Guenon	F	W	K	P	A	Y	Q
De Brazza's	F	W	K	P	A	Y	Q
Allen's Swamp	F	W	K	P	D	Y	Q
Rhesus Macaque	F	W	K	P	D / N	Y	Q
Crab Macaque	F	W	K	P	D	Y	Q
Crested Macaque	F	W	K	P	D	Y	Q
Red Mangabey	F	W	K	P	D	Y	Q
Sooty Mangabey	F	W	K	P	D	Y	Q
Olive Baboon	F	W	K	P	D	Y	Q
Francois' Leaf	F	W	K	P	D	Y	Q
Proboscis	F	W	K	P	D	Y	Q
Mantled Colobus	F	W	K	P	D	Y	Q
Chimpanzee	F	W	D	P	D	Y	Q
Bonobo	F	W	D	P	D	Y	Q
Human	F	W	D	P	D	Y	Q
Gorilla	F	W	D	Q	D	Y	Q
Orangutan	F	W	D	P	D	Y	Q

Compton and Emerman *PLOS Pathogens* 2013

Credit: Illustration by Sir John Tenniel from Lewis Carrol's Through the Looking-Glass, 1871

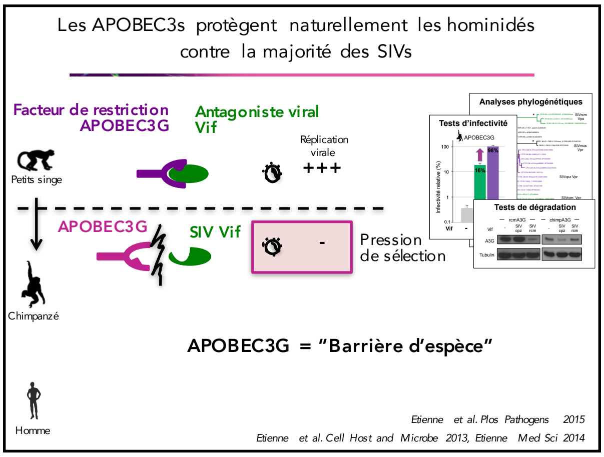


Origine du VIH-1 : Comment les SIV se sont-ils adaptés au APOBEC3G humain ?

Facteur de restriction APOBEC3G
Antagoniste viral Vif
Réplication virale
+++
Petits singe
APOBEC3G
SIV Vif
+/-
Pression de sélection
Chimpanzé
APOBEC3G
SIVcpz Vif
+++
Adaptation virale
Homme
APOBEC3G
VIH-1 Vif
+++
Antagoniste viral « pré-équipé »
Analyses phylogénétiques
SIVrcm Vpx
SIVmus Vpr
SIVcpz Vpr
SIVrcm Vpr
Tests d'infectivité
APOBEC3G
Infectivité relative (%)
100
10
1
0.1
98%
16%
Vif
-
Tests de dégradation
rcmA3G
chimpA3G
Vif
-
SIV cpz
SIV rcm
A3G
Tubulin

Etienne et al. Plos Pathogens 2015

Etienne et al. Cell Host and Microbe 2013, Etienne Med Sci 2014



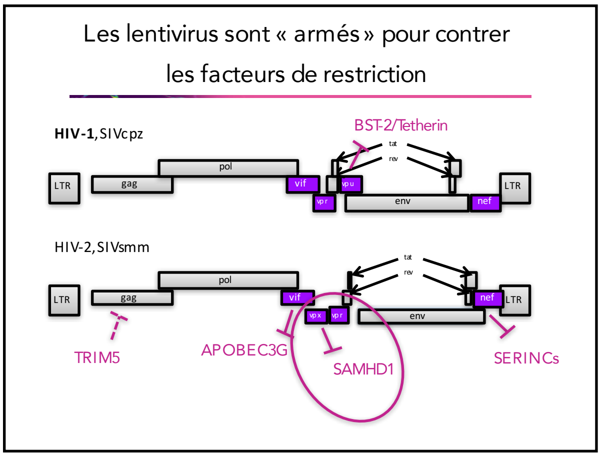
Les APOBEC3s protègent naturellement les hominidés contre la majorité des SIVs

Facteur de restriction APOBEC3G
Antagoniste viral Vif
Réplication virale
+++
Petits singe
APOBEC3G
SIV Vif
-
Pression de sélection
Chimpanzé
Homme
Analyses phylogénétiques
Tests d'infectivité
APOBEC3G
Tests de dégradation

APOBEC3G = "Barrière d'espèce"

Etienne et al. Plos Pathogens 2015

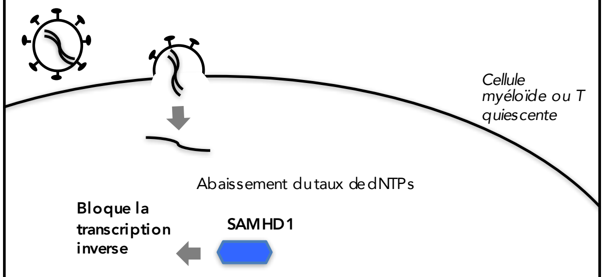
Etienne et al. Cell Host and Microbe 2013, Etienne Med Sci 2014



Les lentivirus sont « armés » pour contrer les facteurs de restriction

HIV-1, SIVcpz
BST-2/Tetherin
LTR
gag
pol
vif
vpr
vpu
tat
rev
env
nef
LTR
HIV-2, SIVsmm
LTR
gag
pol
vif
vpx
vpr
tat
rev
env
nef
LTR
TRIM5
APOBEC3G
SAMHD1
SERINCs

SAMHD1 inhibe la réplication virale dans certains types cellulaires sans cibler directement le virus



Cellule myéloïde ou T quiescente

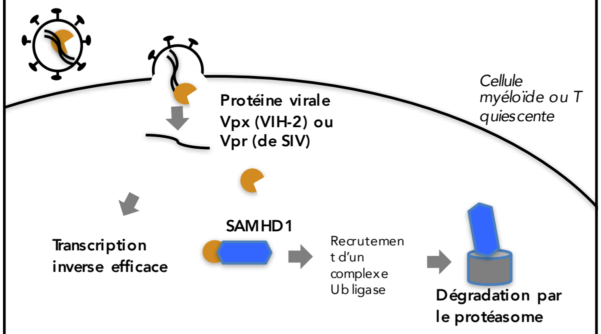
Abaissement du taux de dNTPs

Bloque la transcription inverse

SAMHD1

(Laguette et al Nature 2011, Hrecka et al Nature 2011, Baldauf et al Nat Med 2012)

La protéine lentivirale Vpx et quelques Vpr inhibent SAMHD1



Protéine virale Vpx (VIH-2) ou Vpr (de SIV)

Cellule myéloïde ou T quiescente

Transcription inverse efficace

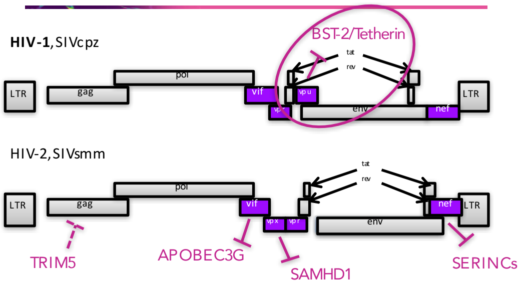
SAMHD1

Recrutement d'un complexe Ub ligase

Dégradation par le protéasome

(Laguette et al Nature 2011, Hrecka et al Nature 2011, Baldauf et al Nat Med 2012)

Les lentivirus sont « armés » pour contrer les facteurs de restriction



HIV-1, SIVcpz

HIV-2, SIVsmm

BST-2/Tetherin

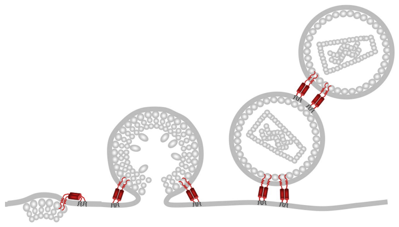
TRIM5

APOBEC3G

SAMHD1

SERINCs

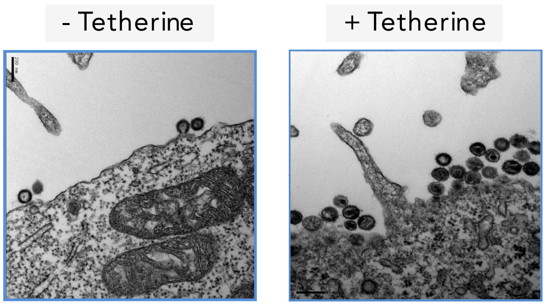
Tetherine retient les virions à la membrane cellulaire



Tetherine a une activité antivirale à large spectre.
Elle inhibe de nombreux virus enveloppés (retro-, filo-, herpes-, …virus)

Perez-Caballero et al. *Cell, 2009*

Tetherine retient les virions à la membrane cellulaire

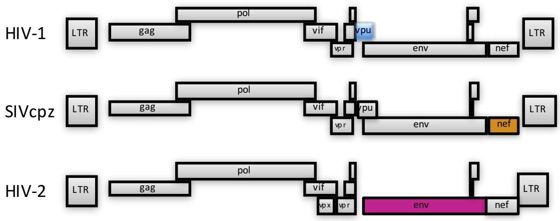


- Tetherine

+ Tetherine

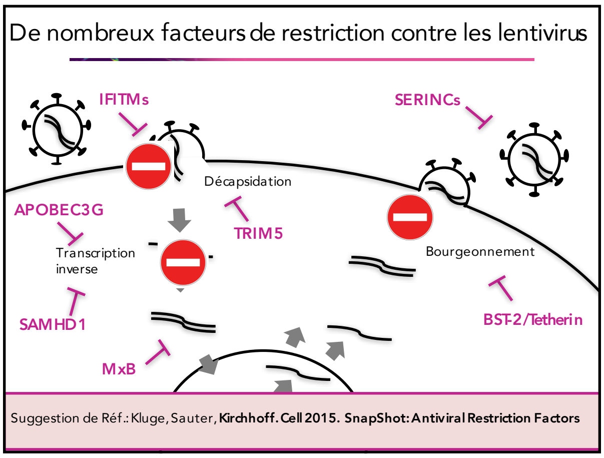
Lim and Emerman. *JV, 2009*

La majorité des lentivirus utilisent Nef pour bloquer Tetherine. Mais, le VIH-1 et le VIH-2 utilisent respectivement Vpu et Env



Les antagonistes de Tetherine séquestrent le facteur de restriction hors de la membrane plasmique

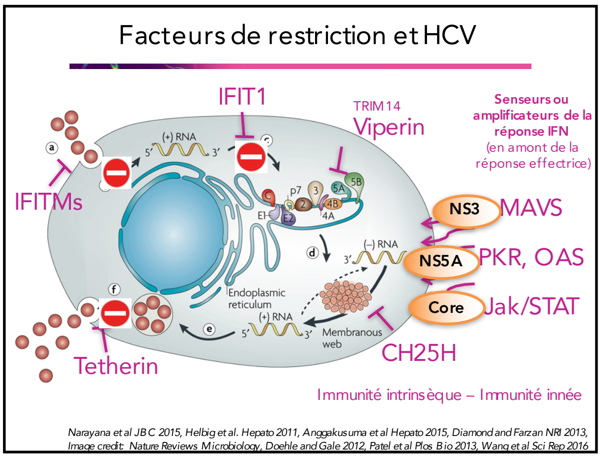
Sauter et al 2009, Perez-Caballero et al. Cell, 2009, Lim et al 2009



De nombreux facteurs de restriction contre les lentivirus

IFITMs
SERINCs
Décapsidation
APOBEC3G
TRIM5
Transcription inverse
Bourgeonnement
SAMHD1
BST-2/Tetherin
MxB

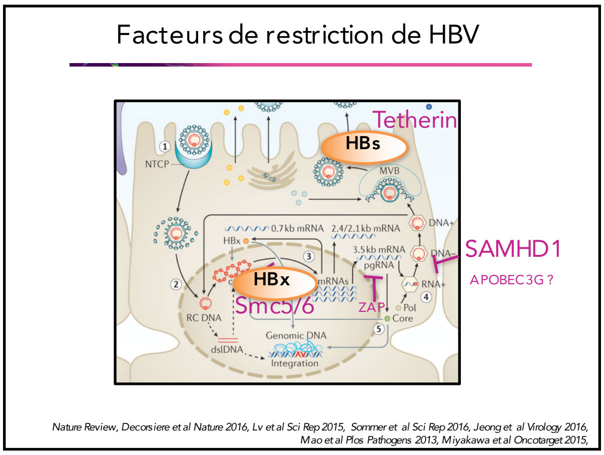
Suggestion de Réf.: Kluge, Sauter, **Kirchhoff. Cell 2015. SnapShot: Antiviral Restriction Factors**



Facteurs de restriction et HCV

IFIT1
TRIM14
Viperin
Senseurs ou amplificateurs de la réponse IFN
(en amont de la réponse effectrice)
IFITMs
a
(+) RNA
5′
3′
c
C
p7
3
5A
5B
E1
2
E2
4B
4A
NS3
MAVS
d
(–) RNA
3′
NS5A
PKR, OAS
f
Endoplasmic reticulum
Core
Jak/STAT
(+) RNA
5′
3′
e
Membranous web
CH25H
Tetherin
Immunité intrinsèque – Immunité innée

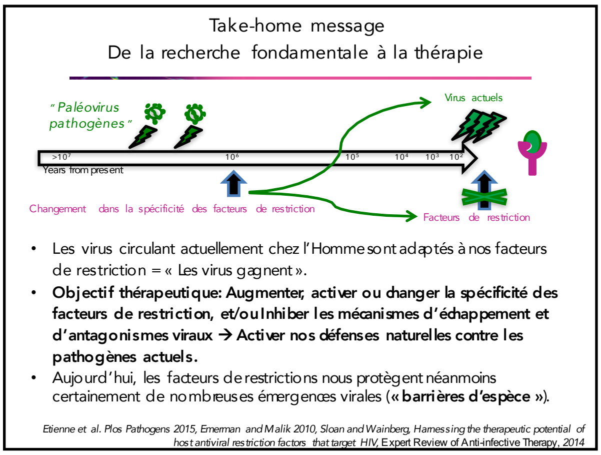
Narayana et al JBC 2015, Helbig et al. Hepato 2011, Anggakusuma et al Hepato 2015, Diamond and Farzan NRI 2013, Image credit: Nature Reviews Microbiology, Doehle and Gale 2012, Patel et al Plos Bio 2013, Wang et al Sci Rep 2016



Facteurs de restriction de HBV

Tetherin
HBs
1
NTCP
MVB
0.7 kb mRNA
2.4/2.1 kb mRNA
DNA+
HBx
3
3.5 kb mRNA
DNA–
SAMHD1
pgRNA
APOBEC3G ?
2
HBx
mRNAs
RNA+
Smc5/6
ZAP
4
Pol
RC DNA
Core
5
Genomic DNA
dslDNA
Integration

Nature Review, Decorsiere et al Nature 2016, Lv et al Sci Rep 2015, Sommer et al Sci Rep 2016, Jeong et al Virology 2016, Mao et al Plos Pathogens 2013, Miyakawa et al Oncotarget 2015,



Take-home message
De la recherche fondamentale à la thérapie

" Paléovirus pathogènes "
Virus actuels
>10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Years from present
Changement dans la spécificité des facteurs de restriction
Facteurs de restriction

- Les virus circulant actuellement chez l'Homme sont adaptés à nos facteurs de restriction = « Les virus gagnent ».
- **Objectif thérapeutique: Augmenter, activer ou changer la spécificité des facteurs de restriction, et/ou Inhiber les mécanismes d'échappement et d'antagonismes viraux → Activer nos défenses naturelles contre les pathogènes actuels.**
- Aujourd'hui, les facteurs de restrictions nous protègent néanmoins certainement de nombreuses émergences virales (**« barrières d'espèce »**).

Etienne et al. Plos Pathogens 2015, Emerman and Malik 2010, Sloan and Wainberg, Harnessing the therapeutic potential of host antiviral restriction factors that target HIV, Expert Review of Anti-infective Therapy, *2014*

Remerciements

CIRI, Centre International de Recherche en Infectiologie, Lyon
Andrea Cimarelli & Lab

Les membres actuels de mon axe de recherche
Mégane Wcislo, Fabien Filleton, Léa Picard.

Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA
Michael Emerman & Lab

XXIIIème JRPI

Saimiri, Photo Credit: Luc Viatour/www.Lucnix.be

Financements actuels: