



HAL
open science

Bornavirus et cellules cibles : une amitié presque sincère

Caroline Charlier, Daniel Gonzalez-Dunia, Cécile Malnou

► **To cite this version:**

Caroline Charlier, Daniel Gonzalez-Dunia, Cécile Malnou. Bornavirus et cellules cibles : une amitié presque sincère. *Virologie*, 2014, 18, pp.187 - 200. 10.1684/vir.2014.0574 . hal-02402657

HAL Id: hal-02402657

<https://hal.science/hal-02402657>

Submitted on 10 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

TITRE : Bornavirus et cellules cibles : une amitié presque sincère.

AUTEURS : Caroline M. Charlier, Daniel Gonzalez-Dunia, Cécile E. Malnou

AFFILIATIONS : Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, INSERM UMR 1043, CNRS UMR 5282, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

TIRES A PART : D. Gonzalez-Dunia (Daniel.dunia@inserm.fr)

RESUME : 166 mots

Se répliquer et persister au sein du système nerveux central (SNC) est un véritable défi pour les virus, étant donnée la faible capacité de renouvellement des neurones. De ce fait, beaucoup de virus neurotropes entrent dans une phase de latence pour persister efficacement. Les Bornavirus ont développé une stratégie différente et originale de persistance dans les neurones, au sein desquels ils se répliquent activement sans entraîner d'effet cytopathique. En dépit du petit nombre de protéines qu'ils expriment, les Bornavirus détournent de multiples voies de signalisation cellulaires, leur permettant d'échapper à la réponse immune de l'hôte ou de conférer une résistance cellulaire à l'apoptose. Ils ont même réussi au cours de l'évolution à intégrer des éléments de leur génome dans le génome cellulaire et l'on trouve ainsi des « Bornavirus fossiles » dans un très grand nombre de génomes de vertébrés. Les Bornavirus sont donc un exemple d'adaptation parfaite entre un virus et sa cellule cible, faisant d'eux les « meilleurs ennemis » de leurs hôtes.

MOTS CLES : Bornavirus, Neurone, Persistance virale

ABSTRACT: 137 words

Viruses have to meet the challenge to cope with the limited capacity of renewal of neuronal cells in order to allow their replication and persistence in the central nervous system (CNS). Accordingly, many neurotropic viruses establish latency to optimize their maintenance in the CNS. Bornaviruses have evolved a different and original strategy to persist in neurons, which involves an active replication without associated cytopathic effect. Despite their small genomes and limited number of proteins, Bornaviruses hijack multiple signaling pathways, leading to escape from immune surveillance or protection of cells against apoptosis. During evolution, this virus even managed to integrate genome elements within the host cell genome, leading to "fossil Bornaviruses" in a wide range of vertebrate species. Hence, Bornaviruses represent the ideal host-cell adaptation example and can thus be considered as the "best enemy" for its hosts.

KEYWORDS: Bornavirus, Neuron, Viral persistence

INTRODUCTION

De nombreux virus sont capables d'infecter le système nerveux central (SNC) et de s'y répliquer. Ces infections évoluent de façon très différente selon les interactions que le virus établit avec les cellules résidentes, en particulier avec les neurones. Dans certains cas, l'infection entraîne rapidement la lyse des cellules et s'accompagne de dommages importants et visibles à l'échelle de l'organisme, comme la poliomyélite paralytique due à la destruction des motoneurones par le Poliovirus [1]. Dans d'autres cas, le virus persiste en l'absence de tout signe inflammatoire et sans dommage pour les cellules infectées, la plupart du temps dans un état latent, comme le font par exemple certains virus de la famille des *Herpesviridae*. Ce type de persistance virale est très adapté dans le cadre d'une infection du SNC, étant donnée la capacité de renouvellement limitée des neurones.

Les Bornavirus sont un exemple tout à fait original de persistance de virus à ARN dans le SNC [2]. Ces virus présentent en effet la particularité de se répliquer activement dans les neurones infectés, de manière totalement non cytotytique. Ils entraînent très peu de perturbations sur le fonctionnement élémentaire des neurones, mais ils interagissent cependant avec de nombreuses voies de signalisation cellulaires, ce qui favorise la persistance du virus et son échappement à la réponse immunitaire de l'hôte. À terme, ces interactions auront un impact non négligeable sur la physiologie neuronale, en affectant notamment les mécanismes de plasticité synaptique indispensables aux fonctions cérébrales. Au cours de cette revue, nous présenterons tout d'abord les principales caractéristiques des Bornavirus, qui possèdent de nombreuses particularités faisant d'eux un modèle viral unique. Par la suite, nous détaillerons les différentes interactions que ces virus établissent avec leur cellule hôte et leurs conséquences pour la physiopathologie de l'infection.

Le virus

Dès le XVIII^{ème} siècle, des traités de médecine vétérinaire font référence à une maladie neurologique affectant de manière sporadique les chevaux et les moutons du sud-est de l'Allemagne [3]. Cette méningo-encéphalite foudroyante fut nommée maladie de Borna quelques dizaines d'années plus tard, lorsqu'un régiment de cavalerie fut touché aux abords de cette ville de Saxe, entraînant la mort de nombreux animaux. La nature infectieuse de la maladie fut établie dans les années 1920 [4], mais il fallut attendre 1990 pour que le virus responsable de cette épidémie, dénommé alors virus de la maladie de Borna (ou BDV, pour Borna Disease Virus), commence à être précisément caractérisé sur le plan moléculaire [5]. Par la suite, l'établissement de la séquence génomique complète, ainsi que les caractéristiques originales de ce virus à ARN telles que la localisation nucléaire de sa réplication et l'existence d'événements d'épissage au cours de son cycle, ont amené la communauté scientifique à classer le BDV dans une nouvelle famille, les *Bornaviridae*, au sein de l'ordre des *Mononegavirales* [6]. Récemment, la caractérisation moléculaire de l'agent causal d'une maladie affectant diverses espèces de Psittaciformes, mais aussi les canaris, a démontré l'existence d'un nouveau virus génétiquement apparenté au BDV, dénommé Bornavirus aviaire (ABV pour Avian Bornavirus), constituant ainsi le second membre de la famille des *Bornaviridae* [7].

Déjà décrit à l'origine comme responsable d'encéphalites fatales chez le cheval, le BDV présente en réalité un spectre d'hôte remarquablement large. Il peut être transmis par inoculation expérimentale à un grand nombre d'espèces animales telles que les rongeurs et les primates et on considère qu'il peut potentiellement infecter tous les animaux à sang chaud.

Initialement rapportées en Europe, des infections ont également été décrites dans de nombreuses parties du monde, notamment en Amérique du Nord, au Moyen-Orient, en Chine et au Japon. L'existence de très nombreux cas d'infections asymptomatiques chez les animaux suggère que la répartition géographique de ce virus est très certainement plus large qu'initialement envisagé.

Beaucoup d'inconnues subsistent encore sur les modalités de transmission du BDV et sur l'épidémiologie de l'infection. Assez rapidement, il a été montré que le virus se transmettait essentiellement par voie axonale et que l'infection par d'autres voies, sanguine notamment, n'était pas efficace [8]. Par conséquent, il semblait difficile de réconcilier ces observations avec une circulation néanmoins efficace du virus, d'autant que le BDV n'est pas retrouvé dans la salive, ce qui ouvrirait la possibilité de transmission par morsures à l'instar du virus de la rage. Cependant, l'infection de l'épithélium olfactif offre une voie d'accès au SNC. Il a ainsi été démontré que les rats infectés de manière persistante présentaient du virus dans les urines à des titres non négligeables et qu'ils étaient capables de transmettre le virus à la suite de contacts rapprochés avec leurs congénères [9]. Ces résultats ont conduit à l'hypothèse que le BDV se maintiendrait dans la nature dans diverses espèces de rongeurs infectés de façon persistante. En accord avec cette hypothèse, il a été montré que des musaraignes (*Crocidura Leucodon*) étaient des réservoirs pour le BDV dans les zones d'Europe où le virus est le plus souvent retrouvé chez les animaux de ferme [10, 11]. De même, une infection persistante de campagnols (*Myodes glareolus*) a été décrite en Finlande [12, 13], en parallèle d'une circulation du BDV dans ce pays. L'hypothèse d'une infection asymptomatique et persistante du BDV chez ces rongeurs pourrait permettre d'expliquer des observations "historiques" relatant que les cas de maladie de Borna sont plus fréquents au printemps ou à l'été (saisons où l'on note une plus grande activité des rongeurs), ou encore qu'ils sont également plus fréquents dans les fermes où la circulation des rongeurs est moins contrôlée et donc plus abondante. Par ailleurs, comme ces espèces de rongeurs sont également les réservoirs de divers virus zoonotiques, ces observations ont conduit à l'hypothèse que le BDV pourrait également présenter un potentiel zoonotique, non encore confirmé du fait des controverses concernant les infections humaines.

En effet, de nombreux éléments séroépidémiologiques et moléculaires suggèrent que le BDV peut infecter l'homme. Cependant, la signification clinique et l'importance épidémiologique des infections humaines par le BDV demeurent un important sujet de controverse, notamment du fait de l'absence de méthodes diagnostiques fiables et standardisées [2]. Des données récentes indiquent en outre que des séquences apparentées au BDV sont intégrées dans le génome humain et dans le génome d'un large spectre d'espèces animales [14, 15], suggérant qu'un virus proche circulait déjà il y a plus de 40 millions d'années.

In *vitro*, le BDV est capable d'infecter un grand nombre de lignées cellulaires sans entraîner d'effet cytopathique. Il présente cependant un tropisme préférentiel pour les cellules d'origine neurale, dans lesquelles il se réplique et se dissémine de manière beaucoup plus efficace que dans les autres types cellulaires. In *vivo*, le BDV se réplique également préférentiellement dans les neurones, avec une prédilection pour les structures limbiques du SNC, en particulier le cortex et l'hippocampe [16]. Dans les phases tardives de l'infection, le virus infecte aussi les astrocytes, les cellules de Schwann et les épendymocytes du SNC, puis se répand au système nerveux périphérique et aux organes.

D'un point de vue pathologique, les signes cliniques de l'infection par le BDV peuvent être très sévères ou quasiment inapparents en fonction de divers paramètres qui sont pour la plupart mal compris (âge, souche de virus, voie d'infection), mais dont le plus marquant reste l'intégrité et l'intensité de la réponse immune de l'hôte. Le modèle d'étude le plus couramment utilisé pour l'étude de la pathologie induite par l'infection par le BDV est le rat Lewis, qui

présente des signes cliniques très variables selon l'âge auquel l'animal est infecté. Chez l'animal adulte immunocompétent, l'infection aboutit à une méningo-encéphalite sévère souvent fatale, médiée par la réponse immune de l'animal dirigée contre les neurones infectés [17, 18]. A l'opposé, les rats infectés à la naissance ne développent pas de réponse immune contre le BDV et présentent une maladie neuro-développementale qui se manifeste par des perturbations de leur comportement, telles que des troubles de l'apprentissage, une réponse altérée vis à vis d'un nouvel environnement, ou une hyperactivité [19-21].

Le BDV reste très associé à sa cellule et peu de particules virales sont relarguées dans le milieu. Cependant, les rares virions produits se présentent en microscopie électronique sous forme de particules sphériques enveloppées, d'un diamètre compris entre 80 et 120 nm (Figure 1A). L'enveloppe virale est constituée d'une bicouche lipidique sous laquelle se localise la protéine de matrice et dans laquelle est enchâssée la glycoprotéine codée par le virus. Deux formes de cette glycoprotéine sont retrouvées à la surface du virion : une forme entière (GP-84/94) et une forme clivée par la furine correspondant à l'extrémité carboxyterminale de GP-84/94 (GP-43) [22].

La particule virale renferme le génome du BDV, une molécule d'ARN de polarité négative non segmentée, encapsidée dans la nucléoprotéine virale et en interaction avec la polymérase virale et son cofacteur, la phosphoprotéine. Ces différents partenaires constituent la ribonucléoparticule (RNP) aussi appelée complexe de réplication viral (Figure 1B).

Composé d'un ARN monocaténaire de polarité négative de 8,9 kb, le génome du BDV est le plus compact des virus appartenant à l'ordre des *Mononegavirales*. Son organisation est cependant similaire à tous les virus de cet ordre, avec six transcrits codés de 3' en 5' de la molécule d'ARN (Figure 1C) [23]. Ils codent respectivement pour la nucléoprotéine (N), la phosphoprotéine (P), la protéine X, traduite à partir d'un cadre de lecture chevauchant celui de la P, la protéine de matrice (M), la glycoprotéine qui donnera naissance aux deux formes GP-84/94 et GP-43 et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (L). Ces protéines jouent des rôles bien définis dans le cycle de réplication du BDV et certaines d'entre elles vont également interférer avec différentes voies de signalisation cellulaires.

A l'heure actuelle, beaucoup d'inconnues subsistent encore concernant le cycle de réplication du BDV (Figure 2). La GP-84/94 présente à la surface des virions permet l'attachement du virus à la cellule cible, via l'interaction avec un récepteur cellulaire encore non identifié [22]. Par la suite, le virion est internalisé par endocytose dépendante de la clathrine [24], et l'acidification du pH de l'endosome entraîne un changement de conformation de la GP-43. Celle-ci permet la fusion des membranes virale et cellulaire et la libération de la RNP dans le cytoplasme. Une caractéristique unique du BDV au sein de l'ordre des *Mononegavirales* est que la suite de son cycle de réplication, et notamment l'ensemble des transcriptions virales, se déroule dans le noyau de la cellule infectée. Après import nucléaire de la RNP, l'ARN génomique et les protéines virales nécessaires à la réplication forment des usines de transcription virales aussi appelées vSPOTs (viral SPeckles Of Transcripts), qui s'organisent en complexes à proximité de la chromatine cellulaire [25]. L'ARN génomique sert d'abord de matrice à la polymérase virale afin de réaliser la transcription des différents ARNm, qui sont par la suite épissés pour certains d'entre eux, puis coiffés et polyadénylés avant d'être exportés dans le cytoplasme afin d'être traduits [26]. L'épissage des ARNm subgénomiques constitue d'ailleurs une autre originalité des virus de cette famille. On ignore pour le moment le site d'assemblage des nouvelles particules virales et les modalités du bourgeonnement des virions. L'infection par le BDV se caractérisant par la libération de très peu de particules virales, une hypothèse est que le virus se transmettrait principalement par des contacts intercellulaires, sous forme de RNP et non sous forme enveloppée. Cependant, il est clairement établi que la glycoprotéine virale est nécessaire à la dissémination du virus en culture [27], au moins dans les phases initiales de l'infection [28].

Au cours de son cycle de réplication, le virus établit des interactions avec de nombreux composants cellulaires, à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau, via en particulier trois protéines virales, la N, la P et la X (Table 1). Ces interactions participent à l'établissement de la persistance virale mais elles ont aussi des conséquences importantes sur la physiologie cellulaire, comme nous allons le détailler dans la suite de cette revue.

Interaction du BDV avec sa cellule hôte

Interférence avec la réponse immune

A l'origine, le BDV a été décrit comme étant responsable d'encéphalites fatales. Il a été montré que ces manifestations neuroinflammatoires étaient directement liées à la réponse immunitaire à médiation cellulaire dirigée contre les neurones infectés. Cette réponse a été bien étudiée dans le modèle du rat Lewis [29]. Plus récemment, les modalités de l'interaction entre neurones infectés et lymphocytes T cytotoxiques (CTL) antiviraux ont été caractérisées en détail. Il est désormais bien établi que l'infection par le BDV induit l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I présentant les antigènes viraux à la surface des neurones. Ces neurones infectés peuvent alors être reconnus par les CTL et cette interaction induit la mort progressive des neurones [18].

Cependant, ces manifestations neuroinflammatoires ne s'observent que dans une minorité de cas d'infection par le BDV. La majorité des infections est en fait asymptomatique ou avec peu d'inflammation associée, suggérant que le virus parvient à stopper la réponse immune très précocement. Le BDV a en effet développé des stratégies variées d'interférence avec la composante innée du système immunitaire, en particulier avec l'induction de la voie des interférons de type I (IFN I). Cette interférence s'opère à trois niveaux distincts (Figure 3) : par échappement à la reconnaissance par le système de détection cellulaire, par inhibition des cascades de signalisation aboutissant à l'induction de la synthèse des IFN I et par une résistance à l'apoptose induite au cours de la réponse innée.

La première ligne de défense de la cellule contre un agent infectieux consiste en la détection de celui-ci par des récepteurs spécialisés chargés de reconnaître des motifs précis présentés par le pathogène, ou PAMPs (pour Pathogen-associated molecular patterns). Parmi ces récepteurs, le senseur cytoplasmique RIG-I (Retinoic acid Inducible Gene I) a pour rôle de détecter les molécules d'ARN viraux présentant une extrémité 5' triphosphate ne comportant pas de coiffe [30, 31]. Pour contrer cette reconnaissance, le BDV a développé une stratégie lui permettant de modifier post-transcriptionnellement ses ARN viraux néosynthétisés, en clivant les extrémités triphosphate afin de présenter des extrémités 5' monophosphate qui échapperont ainsi à la détection par RIG-I [32]. Ceci conduit à une inhibition du déclenchement de la voie de l'IFN (Figure 3). Cette stratégie d'échappement est également retrouvée chez l'ABV, démontrant que ce mécanisme est conservé au sein des *Bornaviridae* [33].

Par ailleurs, le BDV a développé différentes stratégies lui permettant de bloquer la cascade d'activation des IFN I (Figure 3). En premier lieu grâce à sa protéine P, qui peut être phosphorylée sur ses sérines 6 et 8 par la kinase TBK1 (TANK Binding Kinase 1) et entre alors en compétition avec la phosphorylation du facteur de transcription IRF3 (IFN Regulatory Factor 3). IRF3 n'étant pas phosphorylé, il ne pourra pas être transloqué dans le noyau pour induire la synthèse des IFN I [34]. D'autre part, l'ARNm codant pour la protéine P serait complémentaire d'un microRNA (miR) cellulaire nommé miR-155, connu pour favoriser l'expression des IFN I en inhibant la synthèse des gènes SOCS1 et 3 (Suppressor of Cytokine Signaling), qui s'opposent à l'expression des IFN I. L'expression de l'ARNm de la

protéine P entraîne ainsi une diminution de la quantité de miR-155 dans la cellule, ce qui a pour conséquence une inhibition de la production des IFN I [35].

Il a également été récemment montré que la protéine N participait à l'inhibition de la voie des IFN I, en agissant sur le facteur de transcription IRF7 qui permet l'induction des gènes codant les IFN I. L'expression de la N empêche la translocation d'IRF7 dans le noyau, ce qui a pour conséquence une absence de production d'IFN I en réponse à divers stimuli tels que le polyI-C ou l'infection par un virus Coxsackie [36].

Enfin, un rôle de la protéine X sur le contrôle de la voie des IFN I vient également d'être suggéré au cours de l'infection par le BDV et l'ABV, conduisant à un défaut de sécrétion d'IFN I par les cellules infectées. Cependant, on ignore pour le moment par quel mécanisme l'expression de la X aboutit à une inhibition de cette synthèse [37].

Un autre mécanisme de défense mis en place par la cellule suite à la détection d'ARN viral par RIG-I consiste en l'induction de l'apoptose de la cellule médiée par la protéine MAVS (Mitochondrial AntiViral Signaling protein). MAVS est une protéine mitochondriale qui interagit avec RIG-I et permet le déclenchement de la cascade d'activation des IFN I suite à la détection d'ARN viral (Figure 3) [38]. Indépendamment de cette action, son interaction avec RIG-I peut également entraîner l'apoptose de la cellule infectée, avec pour conséquence une impossibilité pour le virus d'y établir une infection [39]. La protéine X du BDV se localise au niveau de la mitochondrie et interagit avec MAVS, s'opposant ainsi à l'apoptose induite par l'infection virale et permettant la survie de la cellule infectée par le BDV [40].

En conclusion, le BDV a développé des stratégies diverses qui convergent vers une inhibition précoce de la réponse cellulaire antivirale, en ciblant principalement la voie des IFN I via l'expression de plusieurs facteurs viraux (Table 1). Les mécanismes ainsi mis en place permettent au virus un échappement vis à vis de la réponse immunitaire de l'hôte. Il est donc probable que les encéphalites foudroyantes observées après infection témoignent sans doute des cas où le virus ne parvient pas à déployer ces systèmes d'échappement avant la mise en place de la réponse adaptative.

Le BDV au cœur du noyau cellulaire

Une caractéristique unique du BDV au sein de l'ordre des *Mononegavirales* repose sur la localisation nucléaire de son cycle de réplication. Lors de cette persistance intranucléaire, le BDV établit diverses interactions avec des composants cellulaires, entraînant des conséquences sur la biologie de la cellule infectée.

Une étude récente a montré qu'une fois importées dans le noyau, les RNP se concentrent au niveau de foyers appelés vSPOTs, dont on pense qu'ils constituent des « usines » de réplication et de transcription virales [25]. Ces foyers se forment en association avec la chromatine cellulaire, préférentiellement avec l'hétérochromatine, notamment via la protéine N qui se lie aux histones de cœur. La protéine P stabilise les vSPOTs sur la chromatine grâce à sa capacité d'interagir avec HMGB-1 (High Mobility Group protein B-1) [41], une protéine jouant un rôle important dans l'architecture de la chromatine et qui se lie aux nucléosomes. HMGB-1 est d'ailleurs associée aux vSPOTs, dont elle est l'un des composants cellulaires. Lorsque l'on inhibe l'expression d'HMGB-1 ou que l'on abolit son interaction avec la protéine P, les vSPOTs ne s'associent plus avec la chromatine et le BDV perd sa capacité à persister au sein d'une culture cellulaire. Enfin, l'interaction entre les vSPOTs et la chromatine a été observée durant tout le cycle cellulaire, notamment lors de la mitose (Figure 4). Ce phénomène permet la transmission du matériel viral aux cellules filles et assure donc la persistance virale dans des cellules en division.

L'existence de ces interactions entre le BDV et les histones suggère que le virus pourrait interférer avec les processus épigénétiques se déroulant au niveau de la chromatine cellulaire. Au cœur des cellules, la chromatine subit en effet de nombreuses modifications, telles que la méthylation de l'ADN ou les modifications post-traductionnelles des histones, qui vont à terme contrôler des processus cellulaires essentiels tels que l'activité transcriptionnelle ou la réponse au stress. Ces modifications épigénétiques sont d'ailleurs cruciales dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation, qui sont perturbés au cours de l'infection des animaux par le BDV. De façon intéressante, des perturbations épigénétiques similaires ont été rapportées dans diverses maladies neuropsychiatriques telles que la dépression, l'addiction, l'autisme ou certains retards mentaux. Une étude des effets de l'infection par le BDV sur le protéome neuronal a effectivement suggéré que le virus pourrait induire des modifications épigénétiques de la cellule infectée [42]. Cette étude a notamment révélé que l'infection par le BDV induisait des changements dans le profil d'acétylation de l'histone H2B. Cette étude avait également révélé une baisse du niveau d'expression de MeCP2 (Methyl CpG binding Protein 2) dans les neurones infectés. MeCP2 est une protéine chargée de reconnaître les îlots CpG méthylés de l'ADN et d'y recruter d'autres acteurs épigénétiques tels que des HDAC (Histone DéAcétylases). Des mutations dans le gène codant MeCP2 sont d'ailleurs à l'origine du syndrome de Rett, caractérisé par un retard mental des enfants atteints [43]. Il semble donc très probable que l'interaction du BDV avec la chromatine cellulaire au sein du noyau conduise à des perturbations de la signalisation épigénétique dans les neurones infectés, entraînant alors des modifications dans l'expression de nombreux gènes impliqués dans le fonctionnement neuronal.

Récemment, la recherche sur le BDV a pris un nouvel essor avec des données démontrant que des séquences apparentées au gène codant la protéine N du BDV, appelées EBLN (pour Endogenous Borna-Like Elements), étaient retrouvées dans le génome d'un certain nombre de mammifères y compris l'Homme, démontrant ainsi l'existence d'évènements d'intégration ancestraux d'éléments viraux dans le génome de l'hôte [14, 44]. Des études phylogénétiques menées dans différentes espèces animales ont permis de dater ces évènements d'intégration, qui remonteraient à plus de 40 millions d'années chez l'Homme, démontrant ainsi que le BDV a, au moins par le passé, infecté l'Homme et a persisté suffisamment longtemps dans les cellules pour s'y intégrer et être transmis à la descendance [45]. Ce phénomène, dénommé "endogénéisation", a pu être reproduit *in vitro* dans des cellules en culture infectées par le BDV "actuel", sans que les mécanismes à l'origine de cette intégration n'aient pu être élucidés [14]. La structure des séquences flanquant les éléments viraux intégrés laisse néanmoins supposer que l'ARNm viral serait rétrotranscrit et intégré dans le génome grâce à une transcriptase inverse codée par un rétrotransposon endogène qui pourrait être LINE-1 (Long Interspersed Nuclear Element-1) [45]. Suite à ces premiers travaux, plusieurs équipes ont recherché si d'autres éléments du virus étaient retrouvés dans des génomes de vertébrés. Ces nouvelles études ont ainsi montré que ce phénomène n'était pas restreint à la N, mais que des séquences apparentées à la M, à la G et à la L étaient également retrouvées dans le génome d'un certain nombre de vertébrés [15, 46]. On ignore pour le moment les conséquences fonctionnelles de ces évènements d'intégration. On sait toutefois que certains EBLN sont exprimés dans la cellule, que ce soit sous forme d'ARN non codants ou de protéines [14]. Comme ces séquences ne sont pas retrouvées chez les espèces dans lesquelles le BDV circule activement à l'heure actuelle, il a été postulé que leur présence permettrait de réduire la susceptibilité à l'infection par le BDV [45, 47].

Il serait tentant de proposer que cette intégration dans le génome soit une conséquence de l'interaction du BDV avec la chromatine de l'hôte. Cependant, il faut signaler que ce phénomène d'endogénéisation a également été décrit pour d'autres virus de la famille des *Filoviridae* appartenant à l'ordre des *Mononegavirales*, qui effectuent leur cycle de

réplication dans le cytoplasme [15, 44], sans que l'on n'explique le mécanisme à l'origine de cette intégration. Ainsi, il semblerait que la localisation nucléaire du BDV et son interaction avec la chromatine ne soient pas requises à l'endogénéisation, si toutefois l'on suppose que les mécanismes moléculaires de l'endogénéisation sont similaires pour ces deux familles virales.

Interférence du BDV avec le cycle cellulaire et l'apoptose

Afin d'établir sa persistance dans la cellule infectée, le BDV interfère avec le déroulement du cycle cellulaire et favorise la survie des cellules. Ces événements sont favorisés par trois protéines virales qui agissent sur des processus distincts de la physiologie cellulaire : la transition G2-M de la mitose et les mécanismes impliqués dans l'apoptose (Table 1).

Une des conséquences de l'infection par le BDV est d'abord un ralentissement du cycle cellulaire au niveau de la transition entre la phase G2 et la mitose [48]. Ce phénomène est médié par la protéine N qui interagit avec le complexe Cdc2-cycline B1, responsable de la régulation du passage de la phase G2 à la mitose [49]. Cette interaction empêche la déphosphorylation de Cdc2 par la phosphatase Cdc25, nécessaire à l'activation du complexe. Ce retard pourrait ainsi permettre une accumulation du matériel viral dans la cellule précédant la mitose, favorisant ainsi une transmission optimale du virus aux cellules filles. Cette hypothèse est en accord avec des résultats montrant qu'une privation de facteurs de croissance, menant à un arrêt du cycle cellulaire, s'accompagnait d'une réplication accrue du BDV [50, 51].

Une autre stratégie souvent utilisée par les virus pour persister dans la cellule hôte est d'exprimer des facteurs visant à bloquer l'apoptose, qui représente le premier mécanisme antiviral, par élimination des cellules infectées [52]. Ceci est d'autant plus important pour un virus neurotrope, qui infecte majoritairement des cellules qui ne se divisent plus, afin de persister dans l'organisme infecté. En plus de son action sur le cycle cellulaire, le BDV favorise la survie des cellules infectées, en ciblant différentes voies cellulaires impliquées dans l'apoptose. Deux protéines virales, la P et la X, sont responsables de ce phénomène (Table 1).

Il a tout d'abord été montré que la P entraînait une répression de l'activité transcriptionnelle de p53 [41]. Cette protéine, induite par les stress environnementaux, joue un rôle déterminant pour la mise en place des mécanismes de réparation de l'ADN ou de déclenchement de l'apoptose en cas de dommage à l'ADN, en favorisant l'arrêt du cycle cellulaire préalable à ces processus. La protéine p53 est un facteur de transcription dont la fixation sur les promoteurs de ses gènes cibles est stabilisée par son interaction avec la protéine HMGB-1 [53], également présente dans les vSPOTs [25]. Comme les domaines d'interaction avec HMGB-1 de p53 et de la protéine P sont chevauchants [41], il est donc possible que la P interfère de manière compétitive avec p53, ce qui aurait pour conséquence une inhibition de l'activité transcriptionnelle de cette dernière. L'expression de p21/Waf1, un des gènes majeurs activés par p53 et qui inhibe la progression du cycle cellulaire, est ainsi inhibée par l'expression de la P. Il semblerait donc que l'action de la P s'oppose à l'entrée en apoptose des cellules dépendante de p53.

Il a également été démontré que la protéine X inhibe l'apoptose dépendante des caspases induite par la voie du récepteur Fas dans des cellules d'astroglome infectées [54]. La X doit être localisée au niveau de la mitochondrie pour exercer cette action. L'infection périnatale du rat Lewis avec un virus recombinant qui code une protéine X dont le site d'adressage à la mitochondrie a été muté conduit à une maladie neurologique sévère, caractérisée par une apoptose massive des neurones infectés, contrairement à ce qui est

observé avec un virus sauvage. Il semble donc que la résistance à l'apoptose conférée par la protéine X soit une condition essentielle à la persistance non cytolitique du BDV dans le SNC [54].

Impact du BDV sur la physiologie neuronale et la plasticité synaptique

Le modèle d'infection périnatale du rat Lewis par le BDV a permis d'établir que le BDV provoque des perturbations du comportement en l'absence d'inflammation associée [20]. Un grand nombre d'études suggère que le virus affecterait les phénomènes de plasticité synaptique des neurones infectés, sans altérer leur fonctionnement élémentaire [55, 56].

Définie historiquement par Hebb, la plasticité synaptique désigne la capacité des neurones à renforcer leur connectivité à la suite de stimulations répétées, en augmentant la transmission neuronale de manière durable [57]. Ce processus fondamental est à la base des mécanismes d'apprentissage et de mémorisation. Bien que la plasticité synaptique ait lieu dans différentes régions du cerveau, elle est particulièrement importante dans l'hippocampe, une région centrale dans les processus mnésiques et lieu préférentiel de la réplication du BDV.

Il existe différents niveaux de régulation de la plasticité synaptique [58]. Des molécules telles que les neurotransmetteurs ou les neurotrophines constituent des signaux importants pour la régulation de la plasticité synaptique. Leur fixation sur des récepteurs spécifiques entraîne l'activation de cascades de signalisation intracellulaire, notamment les voies MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) et PKC (Protein Kinase C), conduisant à la phosphorylation de molécules impliquées dans l'expression de gènes, tels que ceux codant des neurotrophines, ou dans le relargage des vésicules synaptiques. A terme, on observe également des modifications structurales des neurones, avec une augmentation de l'arborisation dendritique ou du nombre de synapses (synaptogénèse).

Divers travaux ont permis d'établir que le BDV n'affectait pas le fonctionnement élémentaire des cellules neuronales. En revanche, il interfère à différents niveaux dans la régulation de la plasticité synaptique, en modulant par exemple l'excitabilité des neurones, les cascades de signalisation en réponse aux neurotrophines, ou encore la morphologie neuronale [59].

Une étude a ainsi démontré que l'infection par le BDV bloquait sélectivement la synchronisation de l'activité électrique de réseaux de neurones en culture primaire induite par la bicuculline, un antagoniste des récepteurs au GABA (acide gamma-aminobutyrique) qui est souvent employé pour mimer les processus de plasticité synaptique *in vitro* [60]. Le GABA est l'un des principaux neurotransmetteurs inhibiteurs du cerveau [61]. Le récepteur au GABA de type A (GABAA) est un canal ionique qui est associé à une protéine nommée GABARAP, elle-même en interaction avec les microtubules. Il semble que GABARAP contrôle la réponse des neurones au GABA en modulant l'adressage et la densité des récepteurs au GABA à la surface cellulaire [62]. Il a été montré que la protéine P du BDV interagissait avec GABARAP et relocalisait celle-ci dans le noyau, ce qui pourrait empêcher son action régulatrice sur les récepteurs au GABA [63].

L'infection par le BDV perturbe également diverses voies de transduction du signal impliquées dans les phénomènes de plasticité synaptique. Dans le SNC, la voie Raf/MEK/ERK joue un rôle central, en particulier dans le maintien à long terme de la potentialisation synaptique [64]. Cette voie est activée de façon précoce après infection par le BDV, ce qui pourrait faciliter la dissémination virale *in vitro* et *in vivo* [65]. Cette activation de la voie ERK est également observée de façon constitutive dans différents types cellulaires infectés de manière persistante par le BDV, provoquant alors un défaut de réponse aux signaux environnementaux transduits normalement par la voie ERK. Par exemple, les cellules

PC12 infectées par le BDV ne sont plus capables de se différencier en neurones sous l'action de la neurotrophine NGF (Nerve Growth Factor), ce qui a été relié à une activation constitutive et à un défaut de translocation nucléaire des ERK activés [66]. Ceci aurait pour conséquence un défaut d'expression de certaines protéines impliquées dans la différenciation neuronale et la plasticité synaptique, telles que la synaptophysine ou la protéine GAP-43 (Growth Associated Protein-43).

Dans les neurones d'hippocampe en culture primaire, le BDV exerce une action différente sur la voie ERK. En réponse à une autre neurotrophine, le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), on observe un défaut d'activation de la voie ERK dans les neurones infectés [67], conduisant à un blocage des synthèses protéiques dépendantes du BDNF, à une modification de la morphologie synaptique et à la perturbation de la synaptogénèse.

La famille des protéines kinases C (PKC) joue également des rôles clés dans la plasticité synaptique [68]. Les PKC jouent un rôle important dans le trafic, le relargage et le recyclage des vésicules synaptiques, en phosphorylant des substrats impliqués dans ces processus, tels que les protéines GAP-43, SNAP-25 (Synaptosomal Associated Protein 25) ou MARCKS (Myristoylated Alanine-Rich C Kinase Substrate). Une interaction fonctionnelle entre le BDV et les PKC avait été identifiée avec la démonstration que la PKC ϵ était capable de phosphoryler la protéine P sur deux résidus sérines [69]. Comme la PKC ϵ est l'isoforme la plus exprimée dans le SNC, en particulier dans l'hippocampe, il avait été avancé que ceci pourrait représenter un des déterminants du tropisme préférentiel du BDV pour cette structure. Les conséquences de l'interaction entre le BDV et la voie de la PKC ont été explorées plus en détail sur des neurones d'hippocampe en culture primaire. Il a été montré que l'infection par le BDV entraînait un défaut de recyclage des vésicules synaptiques après divers traitements induisant une potentialisation de l'activité neuronale [70]. De plus, la phosphorylation des substrats neuronaux de la PKC tels que MARCKS était diminuée dans les neurones infectés, indiquant un dysfonctionnement de la voie de signalisation, bien que la kinase elle-même ne soit pas affectée directement. Cette dérégulation a également été observée suite à l'expression de la protéine P isolée dans les neurones, suggérant que la P jouerait un rôle de substrat-leurre pour la PKC, la détournant de ses substrats habituels à son propre profit [70], similairement à ce qui est observé pour TBK1 dans la voie d'induction des IFN [34]. Lorsque que l'on utilise un BDV recombinant codant une P mutée au niveau de son site de phosphorylation par la PKC, celui-ci n'est plus capable d'interférer avec la plasticité synaptique dans des neurones primaires et le niveau de phosphorylation des substrats endogènes de la PKC est restauré, un résultat confortant la théorie de la P comme substrat-leurre de la PKC [71]. Ce mutant présente par ailleurs une cinétique de dissémination ralentie, indiquant que la phosphorylation de la protéine P par la PKC est importante pour une répllication optimale du virus dans les neurones [71].

La plasticité synaptique, souvent définie sur la base de l'efficacité de la transmission du signal entre deux neurones connectés, s'accompagne le plus souvent de changements morphologiques des neurones, tels qu'une augmentation de la synaptogénèse et de la complexité du réseau neuritique, notamment du nombre d'épines dendritiques [72]. Ces changements morphologiques peuvent être évalués sur la base de l'expression de certaines protéines qui participent à l'architecture neuronale et à sa dynamique, tant au niveau pré- que postsynaptique. On peut citer par exemple la synaptophysine, la synaptobrevine, GAP-43 ou PSD-95 (Post-Synaptic Density-95). L'analyse du protéome de cultures de neurones corticaux a effectivement révélé des différences du niveau d'expression de certaines de ces protéines liées à l'infection par le BDV [42]. Il a notamment été observé une baisse de la quantité de la synapsine1, de la stathmine et de GAP-43, des protéines clés dans l'organisation et la dynamique des vésicules présynaptiques et du réseau neuronal [73].

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, l'infection par le BDV entraîne une altération de la réponse des cellules à différentes neurotrophines, s'accompagnant de perturbations structurales. Ainsi, la différenciation de cellules PC12 en réponse au NGF est inhibée par le BDV, avec un arrêt de la croissance des neurites, une baisse de l'expression de la synaptophysine et de GAP-43 et une diminution de la présence des récepteurs au NGF à la surface des cellules [66]. De la même manière, le BDV inhibe la synaptogénèse induite par le BDNF de cultures de neurones d'hippocampe, avec une diminution de la synthèse des protéines VAMP-2 (Vesicle-Associated Membrane Protein 2), syntaxine, synaptophysine et synaptobrevine [67].

En plus de ses actions sur la plasticité synaptique, le BDV a également été décrit pour inhiber la neurogénèse *in vitro* à partir de cellules souches neurales humaines [74]. Bien que ces cellules souches soient permissives pour la réplication du virus et présentent un phénotype sauvage lorsqu'elles sont indifférenciées, leur différenciation induite par le retrait de facteurs de croissance échoue lorsque les cellules sont infectées, avec apoptose accrue des neurones nouvellement formés. Pour le moment, nous ne disposons pas de données sur la réalité de ce mécanisme *in vivo*, mais l'absence de neurogénèse dans le cerveau des animaux infectés constituerait un niveau supplémentaire d'altération de la plasticité cérébrale par le BDV.

CONCLUSIONS

Les propriétés uniques du BDV au sein de l'ordre des *Mononegavirales*, en font un modèle inédit pour l'analyse des interactions hôte-pathogène dans le SNC. Sa capacité à persister au sein du noyau de la cellule infectée, tout en s'y répliquant de manière active est une originalité pour un virus à ARN, contrastant avec les stratégies adoptées par de nombreux virus persistants qui établissent généralement une latence. Dans ce contexte, le BDV a développé de nombreuses interactions avec ses cellules cibles, lui permettant d'échapper à la réponse immune de l'hôte, à augmenter sa réplication et sa propagation et à favoriser sa persistance. Il réussit ainsi à asservir la cellule pour son propre bénéfice, mais au contraire de la plupart des virus, cet asservissement se fait dans une relative « bonne entente » avec son hôte, et la majorité des infections dues au BDV restent asymptomatiques, le virus persistant tout le long de la vie de l'animal.

Afin de réaliser ces interactions avec les divers constituants cellulaires, le BDV utilise principalement trois de ses protéines, la N, la P et la X, qui concentrent de très nombreuses fonctions de détournement des voies de signalisation cellulaires, indépendamment de leur rôle sur le cycle de réplication viral (Table 1). Il faut également souligner que ce sont de petites protéines (40, 24 et 10 kDa respectivement pour la N, la P et la X) et que deux d'entre elles, la P et la X sont codées sur le même ARN sub-génomique par deux cadres de lecture chevauchants (Figure 1C). Etant le plus petit virus de l'ordre des *Mononegavirales*, le BDV a ainsi su évoluer afin de concentrer ses fonctions de détournement des machineries cellulaires sur des régions très limitées du génome. En particulier, la région codant la P et la X permet l'expression de protéines qui assurent à la fois une résistance à l'apoptose des cellules infectées et un échappement à la réponse immune innée. Il est d'ailleurs remarquable de noter que cette région est la seule dont aucune séquence n'ait été intégrée dans les différents génomes de vertébrés lors des mécanismes d'endogénéisation du BDV [45]. Il est donc possible que l'endogénéisation de telles séquences, et leur expression à long terme, soit délétère pour la cellule et n'ait donc pas été retenue au cours de l'évolution.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les membres passés et présents du laboratoire pour leur contribution essentielle à de nombreux travaux cités dans cette revue et pour leur lecture critique du manuscrit. Nous adressons également toutes nos excuses aux chercheurs dont les travaux n'ont pu être cités dans cette revue faute de place. Enfin, nous remercions également P. Lemerrier (Swiss Institute of Bioinformatics) pour son autorisation d'utiliser les supports graphiques présents sur le site de Viral Zone.

CONFLITS D'INTERETS

Aucun.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Racaniello VR. Picornaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. 5th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 796-838.
2. Lipkin WI, Briese T, Hornig M. Borna disease virus - fact and fantasy. *Virus research*. 2011;162(1-2):162-72.
3. Trichtern V. Pferd-Anatomie, oder Neu-auserlesen- vollkommen- verbessert- und ergänztes Roß-Artzeney-Buch. Franckfurt und Leipzig: Adam Jonathan Felßecker; 1716.
4. Zwick W, Seifried O. Übertragbarkeit der seuchenhaften Gehirnrückenmarksentzündung des Pferdes (Bornasche Krankheit) auf kleine Versuchstiere (Kaninchen). *Berl Tierärztl Wochenschr*. 1925;41:129-32.
5. Lipkin WI, Travis GH, Carbone KM, Wilson MC. Isolation and characterization of Borna disease agent cDNA clones. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87(11):4184-8.
6. de la Torre JC. Molecular biology of borna disease virus: prototype of a new group of animal viruses. *J Virol*. 1994;68(12):7669-75.
7. Kistler AL, Gancz A, Clubb S, Skewes-Cox P, Fischer K, Sorber K *et al*. Recovery of divergent avian bornaviruses from cases of proventricular dilatation disease: identification of a candidate etiologic agent. *Virology journal*. 2008;5:88.
8. Carbone KM, Duchala CS, Griffin JW, Kincaid AL, Narayan O. Pathogenesis of Borna disease in rats: evidence that intra-axonal spread is the major route for virus dissemination and the determinant for disease incubation. *J Virol*. 1987;61(11):3431-40.
9. Sauder C, Staeheli P. Rat model of Borna disease virus transmission: Epidemiological implications. *J Virol*. 2003;77(23):12886-90.
10. Hilbe M, Herrsche R, Kolodziejek J, Nowotny N, Zlinszky K, Ehrensperger F. Shrews as reservoir host of Borna disease virus. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(4):675-77.
11. Puorger ME, Hilbe M, Muller JP, Kolodziejek J, Nowotny N, Zlinszky K *et al*. Distribution of Borna disease virus antigen and RNA in tissues of naturally infected bicolored white-toothed shrews, *Crocidura leucodon*, supporting their role as reservoir host species. *Vet Pathol*. 2010;47(2):236-44.
12. Kinnunen PM, Billich C, Ek-Kommonen C, Henttonen H, Kallio RK, Niemimaa J *et al*. Serological evidence for Borna disease virus infection in humans, wild rodents and other vertebrates in Finland. *J Clin Virol*. 2007;38(1):64-69.

13. Kinnunen PM, Inkeroinen H, Ilander M, Kallio RK, Heikkilä HP, Koskela E *et al.* Intracerebral Borna disease virus infection of bank voles leading to peripheral spread and reverse transcription of viral RNA. *PloS one*. 2011;6(8):e23622.
14. Horie M, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T *et al.* Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature*. 2010;463(7277):84-7.
15. Belyi VA, Levine AJ, Skalka AM. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLoS Pathog*. 2010;6(7):e1001030.
16. Ludwig H, Bode L, Gosztonyi G. Borna disease: a persistent virus infection of the central nervous system. *Progress in medical virology Fortschritte der medizinischen Virusforschung Progres en virologie medicale*. 1988;35:107-51.
17. Narayan O, Herzog S, Frese K, Scheefers H, Rott R. Pathogenesis of Borna disease in rats: immune-mediated viral ophthalmoencephalopathy causing blindness and behavioral abnormalities. *The Journal of infectious diseases*. 1983;148(2):305-15.
18. Chevalier G, Suberbielle E, Monnet C, Duplan V, Martin-Blondel G, Farrugia F *et al.* Neurons are MHC class I-dependent targets for CD8 T cells upon neurotropic viral infection. *PLoS Pathog*. 2011;7(11):e1002393.
19. Lancaster K, Dietz DM, Moran TH, Pletnikov MV. Abnormal social behaviors in young and adult rats neonatally infected with Borna disease virus. *Behavioural brain research*. 2007;176(1):141-8.
20. Pletnikov MV, Moran TH, Carbone KM. Borna disease virus infection of the neonatal rat: developmental brain injury model of autism spectrum disorders. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2002;7:d593-607.
21. Hornig M, Solbrig M, Horscroft N, Weissenbock H, Lipkin WI. Borna disease virus infection of adult and neonatal rats: models for neuropsychiatric disease. *Current topics in microbiology and immunology*. 2001;253:157-77.
22. Gonzalez-Dunia D, Cubitt B, de la Torre JC. Mechanism of Borna disease virus entry into cells. *J Virol*. 1998;72(1):783-8.
23. Briese T, Schneemann A, Lewis AJ, Park YS, Kim S, Ludwig H *et al.* Genomic organization of Borna disease virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(10):4362-6.
24. Clemente R, de la Torre JC. Cell entry of Borna disease virus follows a clathrin-mediated endocytosis pathway that requires Rab5 and microtubules. *J Virol*. 2009;83(20):10406-16.
25. Matsumoto Y, Hayashi Y, Omori H, Honda T, Daito T, Horie M *et al.* Bornavirus closely associates and segregates with host chromosomes to ensure persistent intranuclear infection. *Cell host & microbe*. 2012;11(5):492-503.
26. Schneider U, Schwemmle M, Staeheli P. Genome trimming: a unique strategy for replication control employed by Borna disease virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(9):3441-6.
27. Bajramovic JJ, Munter S, Syan S, Nehrbass U, Brahic M, Gonzalez-Dunia D. Borna disease virus glycoprotein is required for viral dissemination in neurons. *J Virol*. 2003;77(22):12222-31.
28. Clemente R, de la Torre JC. Cell-to-cell spread of Borna disease virus proceeds in the absence of the virus primary receptor and furin-mediated processing of the virus surface glycoprotein. *J Virol*. 2007;81(11):5968-77.
29. Stitz L, Bilzer T, Planz O. The immunopathogenesis of Borna disease virus infection. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2002;7:d541-55.
30. Hornung V, Ellegast J, Kim S, Brzozka K, Jung A, Kato H *et al.* 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science*. 2006;314(5801):994-7.

31. Pichlmair A, Schulz O, Tan CP, Naslund TI, Liljestrom P, Weber F *et al.* RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. *Science*. 2006;314(5801):997-1001.
32. Habjan M, Andersson I, Klingstrom J, Schumann M, Martin A, Zimmermann P *et al.* Processing of genome 5' termini as a strategy of negative-strand RNA viruses to avoid RIG-I-dependent interferon induction. *PloS one*. 2008;3(4):e2032.
33. Reuter A, Ackermann A, Kothlow S, Rinder M, Kaspers B, Staeheli P. Avian bornaviruses escape recognition by the innate immune system. *Viruses*. 2010;2(4):927-38.
34. Unterstab G, Ludwig S, Anton A, Planz O, Dauber B, Krappmann D *et al.* Viral targeting of the interferon- β -inducing Traf family member-associated NF- κ B activator (TANK)-binding kinase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(38):13640-5.
35. Zhai A, Qian J, Kao W, Li A, Li Y, He J *et al.* Borna disease virus encoded phosphoprotein inhibits host innate immunity by regulating miR-155. *Antiviral research*. 2013;98(1):66-75.
36. Song W, Kao W, Zhai A, Qian J, Li Y, Zhang Q *et al.* Borna disease virus nucleoprotein inhibits type I interferon induction through the interferon regulatory factor 7 pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013;438(4):619-23.
37. Wensman JJ, Munir M, Thaduri S, Hornaeus K, Rizwan M, Blomstrom AL *et al.* The X proteins of bornaviruses interfere with type I interferon signalling. *The Journal of general virology*. 2013;94(Pt 2):263-9.
38. Belgnaoui SM, Paz S, Hiscott J. Orchestrating the interferon antiviral response through the mitochondrial antiviral signaling (MAVS) adapter. *Current opinion in immunology*. 2011;23(5):564-72.
39. Lei Y, Moore CB, Liesman RM, O'Connor BP, Bergstralh DT, Chen ZJ *et al.* MAVS-mediated apoptosis and its inhibition by viral proteins. *PloS one*. 2009;4(5):e5466.
40. Li Y, Song W, Wu J, Zhang Q, He J, Li A *et al.* MAVS-mediated host cell defense is inhibited by Borna disease virus. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2013;45(8):1546-55.
41. Zhang G, Kobayashi T, Kamitani W, Komoto S, Yamashita M, Baba S *et al.* Borna disease virus phosphoprotein represses p53-mediated transcriptional activity by interference with HMGB1. *J Virol*. 2003;77(22):12243-51.
42. Suberbielle E, Stella A, Pont F, Monnet C, Mouton E, Lamouroux L *et al.* Proteomic analysis reveals selective impediment of neuronal remodeling upon Borna disease virus infection. *J Virol*. 2008;82(24):12265-79.
43. Bienvenu T, Chelly J. Molecular genetics of Rett syndrome: when DNA methylation goes unrecognized. *Nature reviews Genetics*. 2006;7(6):415-26.
44. Holmes EC. The evolution of endogenous viral elements. *Cell host & microbe*. 2011;10(4):368-77.
45. Horie M, Kobayashi Y, Suzuki Y, Tomonaga K. Comprehensive analysis of endogenous bornavirus-like elements in eukaryote genomes. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2013;368(1626):20120499.
46. Katzourakis A, Gifford RJ. Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS genetics*. 2010;6(11):e1001191.
47. Goic B, Vodovar N, Mondotte JA, Monot C, Frangeul L, Blanc H *et al.* RNA-mediated interference and reverse transcription control the persistence of RNA viruses in the insect model *Drosophila*. *Nature immunology*. 2013;14(4):396-403.
48. Planz O, Pleschka S, Oesterle K, Berberich-Siebelt F, Ehrhardt C, Stitz L *et al.* Borna disease virus nucleoprotein interacts with the CDC2-cyclin B1 complex. *J Virol*. 2003;77(20):11186-92.

49. Pines J. Cyclins and cyclin-dependent kinases: theme and variations. *Advances in cancer research*. 1995;66:181-212.
50. Mizutani T, Inagaki H, Hayasaka D, Kariwa H, Takashima I. Enhancement of Borna disease virus transcription in persistently infected cells by serum starvation. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science*. 1999;61(7):831-4.
51. Ibrahim MS, Watanabe M, Palacios JA, Kamitani W, Komoto S, Kobayashi T *et al*. Varied persistent life cycles of Borna disease virus in a human oligodendrogloma cell line. *J Virol*. 2002;76(8):3873-80.
52. Benedict CA, Norris PS, Ware CF. To kill or be killed: viral evasion of apoptosis. *Nature immunology*. 2002;3(11):1013-8.
53. Jayaraman L, Moorthy NC, Murthy KG, Manley JL, Bustin M, Prives C. High mobility group protein-1 (HMG-1) is a unique activator of p53. *Genes & development*. 1998;12(4):462-72.
54. Poenisch M, Burger N, Staeheli P, Bauer G, Schneider U. Protein X of Borna disease virus inhibits apoptosis and promotes viral persistence in the central nervous systems of newborn-infected rats. *J Virol*. 2009;83(9):4297-307.
55. Gonzalez-Dunia D, Watanabe M, Syan S, Mallory M, Masliah E, De La Torre JC. Synaptic pathology in Borna disease virus persistent infection. *J Virol*. 2000;74(8):3441-8.
56. Gonzalez-Dunia D, Volmer R, Mayer D, Schwemmle M. Borna disease virus interference with neuronal plasticity. *Virus research*. 2005;111(2):224-34.
57. Hebb DO. *The Organization of Behavior : A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley & Sons; 1949.
58. Muller D, Nikonenko I, Jourdain P, Alberi S. LTP, memory and structural plasticity. *Current molecular medicine*. 2002;2(7):605-11.
59. Planz O, Pleschka S, Wolff T. Borna disease virus: a unique pathogen and its interaction with intracellular signalling pathways. *Cellular microbiology*. 2009;11(6):872-9.
60. Volmer R, Prat CM, Le Masson G, Garenne A, Gonzalez-Dunia D. Borna disease virus infection impairs synaptic plasticity. *J Virol*. 2007;81(16):8833-7.
61. Moss SJ, Smart TG. Constructing inhibitory synapses. *Nature reviews Neuroscience*. 2001;2(4):240-50.
62. Chen L, Wang H, Vicini S, Olsen RW. The gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptor-associated protein (GABARAP) promotes GABAA receptor clustering and modulates the channel kinetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(21):11557-62.
63. Peng G, Yan Y, Zhu C, Wang S, Yan X, Lu L *et al*. Borna disease virus P protein affects neural transmission through interactions with gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein. *J Virol*. 2008;82(24):12487-97.
64. Thomas GM, Huganir RL. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nature reviews Neuroscience*. 2004;5(3):173-83.
65. Planz O, Pleschka S, Ludwig S. MEK-specific inhibitor U0126 blocks spread of Borna disease virus in cultured cells. *J Virol*. 2001;75(10):4871-7.
66. Hans A, Syan S, Crosio C, Sassone-Corsi P, Brahic M, Gonzalez-Dunia D. Borna disease virus persistent infection activates mitogen-activated protein kinase and blocks neuronal differentiation of PC12 cells. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(10):7258-65.
67. Hans A, Bajramovic JJ, Syan S, Perret E, Dunia I, Brahic M *et al*. Persistent, noncytolytic infection of neurons by Borna disease virus interferes with ERK 1/2 signaling and abrogates BDNF-induced synaptogenesis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004;18(7):863-5.

68. Bonini JS, Da Silva WC, Bevilaqua LR, Medina JH, Izquierdo I, Cammarota M. On the participation of hippocampal PKC in acquisition, consolidation and reconsolidation of spatial memory. *Neuroscience*. 2007;147(1):37-45.
69. Schwemmle M, De B, Shi L, Banerjee A, Lipkin WI. Borna disease virus P-protein is phosphorylated by protein kinase Cepsilon and casein kinase II. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(35):21818-23.
70. Volmer R, Monnet C, Gonzalez-Dunia D. Borna disease virus blocks potentiation of presynaptic activity through inhibition of protein kinase C signaling. *PLoS Pathog*. 2006;2(3):e19.
71. Prat CM, Schmid S, Farrugia F, Cenac N, Le Masson G, Schwemmle M *et al*. Mutation of the protein kinase C site in borna disease virus phosphoprotein abrogates viral interference with neuronal signaling and restores normal synaptic activity. *PLoS Pathog*. 2009;5(5):e1000425.
72. Marrone DF, Petit TL. The role of synaptic morphology in neural plasticity: structural interactions underlying synaptic power. *Brain research Brain research reviews*. 2002;38(3):291-308.
73. Greengard P, Valtorta F, Czernik AJ, Benfenati F. Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. *Science*. 1993;259(5096):780-5.
74. Brnic D, Stevanovic V, Cochet M, Agier C, Richardson J, Montero-Menei CN *et al*. Borna disease virus infects human neural progenitor cells and impairs neurogenesis. *J Virol*. 2012;86(5):2512-22.

LEGENDES DES FIGURES

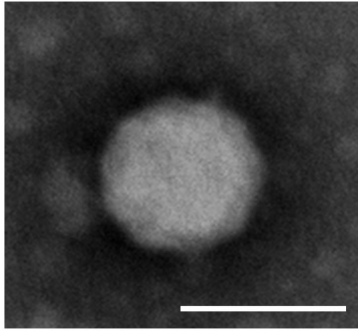
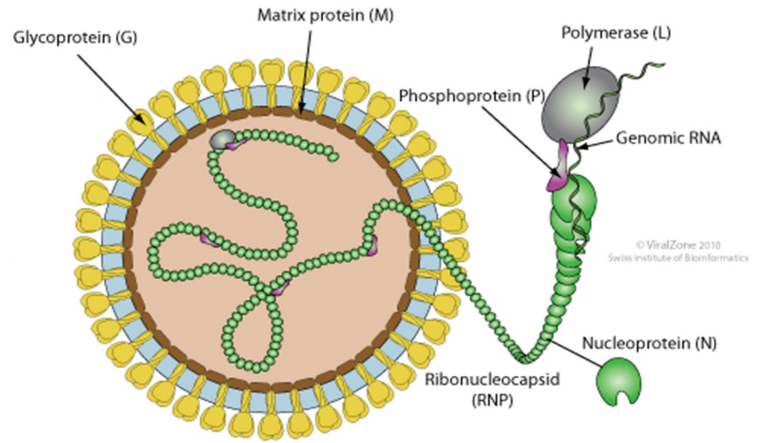
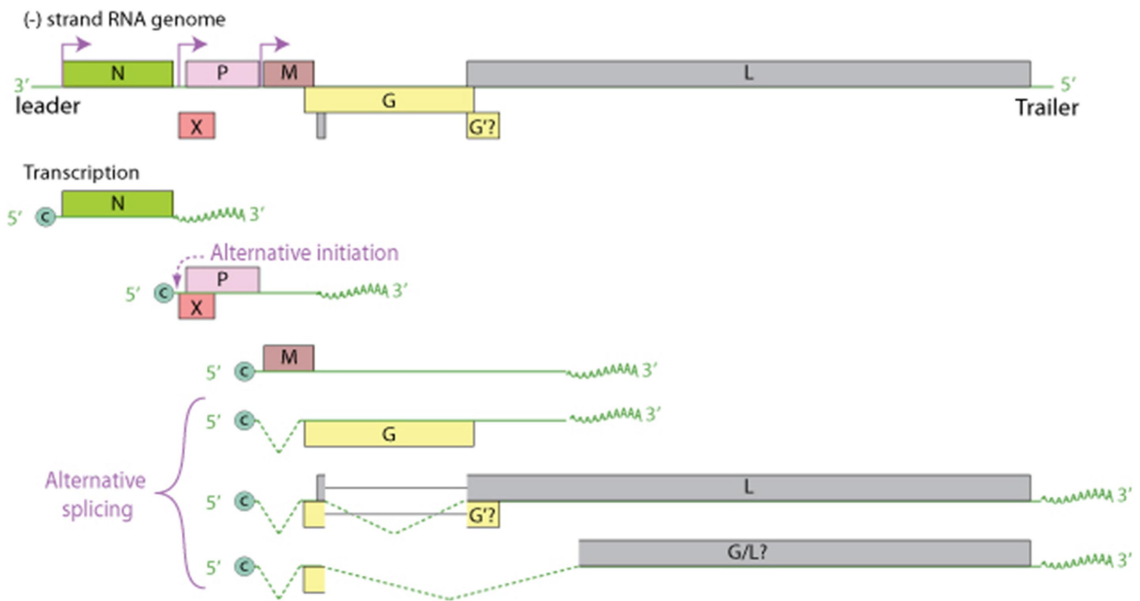
Figure 1 : Structure du BDV. A) Particule de BDV visualisée en microscopie électronique, après coloration négative. Préparation réalisée sur des virus purifiés à partir de cellules Vero infectées de manière persistante par le BDV. Photo prise au plateau technique du Centre de Microscopie Electronique Appliquée à la Biologie, Toulouse. Barre d'échelle = 100 nm. B) Représentation schématique d'une particule du BDV. C) Organisation du génome du BDV et schéma des différents transcrits viraux synthétisés au cours du cycle viral. La partie haute de la figure indique l'emplacement des différents gènes viraux sur la molécule d'ARN, ainsi que les sites d'initiation de la transcription des ARNm subgénomiques (flèches). La partie basse de la figure détaille les différents transcrits viraux et les événements d'épissage. Schémas reproduits avec l'autorisation du site internet Viral Zone.

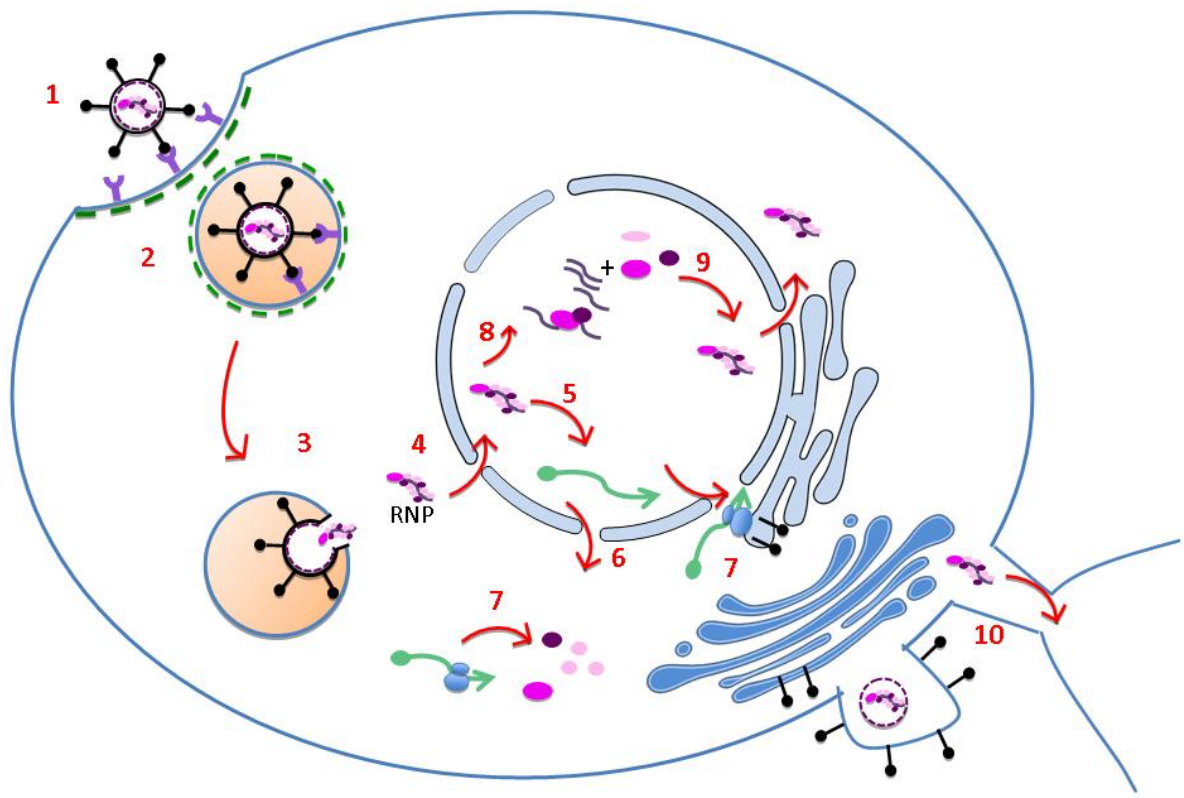
Figure 2 : Schéma du cycle de réplication du BDV. Le BDV interagit avec son récepteur cellulaire (1) et entre par endocytose (2). Le matériel viral est libéré dans le cytoplasme suite à la fusion des membranes virale et cellulaire (3) et est importé dans le noyau (4). La polymérase virale synthétise les ARNm subgénomiques (5) qui sont exportés du noyau (6) et traduits en protéines (7). Les protéines structurales gagnent la membrane plasmique et les protéines non structurales retournent dans le noyau. Le génome viral est ensuite répliqué (8) et les RNP s'assemblent (9) avant d'être libérées dans l'environnement sous forme enveloppée ou de passer directement dans la cellule voisine (10).

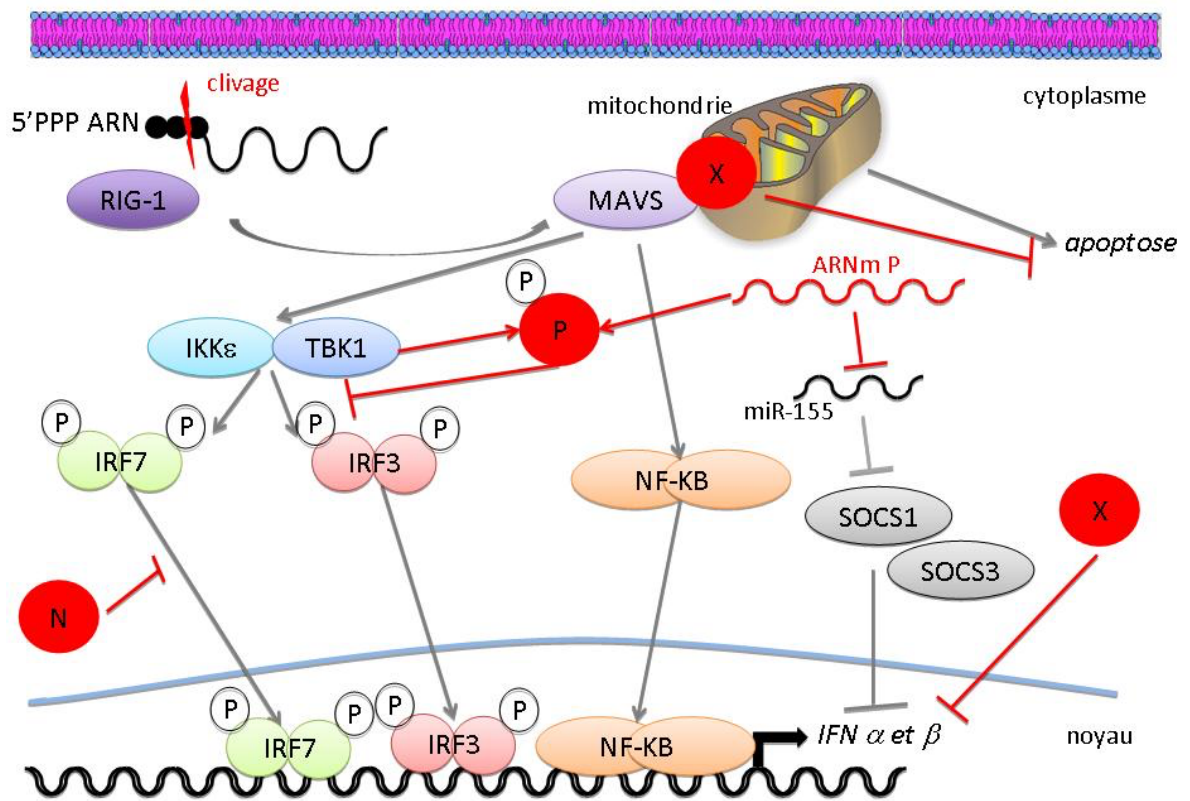
Figure 3 : Interférence du BDV avec la réponse immune innée mise en place par la cellule. Schéma simplifié des cascades de signalisation déclenchées par la reconnaissance de l'ARN viral par RIG-I, aboutissant à la production des IFN de type I ou à l'apoptose de la cellule. Les stratégies d'échappement mises en place par le BDV sont indiquées en rouge.

Figure 4 : Le BDV colocalise avec les histones cellulaires et est transmis aux cellules filles lors de la mitose. Immunofluorescence réalisée sur des cellules Vero exprimant l'histone H2B en phase avec la GFP (Green Fluorescent Protein) et infectées de manière persistante par le BDV. La nucléoprotéine N du BDV est révélée en rouge.

Table 1 : Liste des interactions décrites entre les protéines du BDV et différentes protéines cellulaires, et leurs conséquences sur la physiologie cellulaire.

A**B****C**





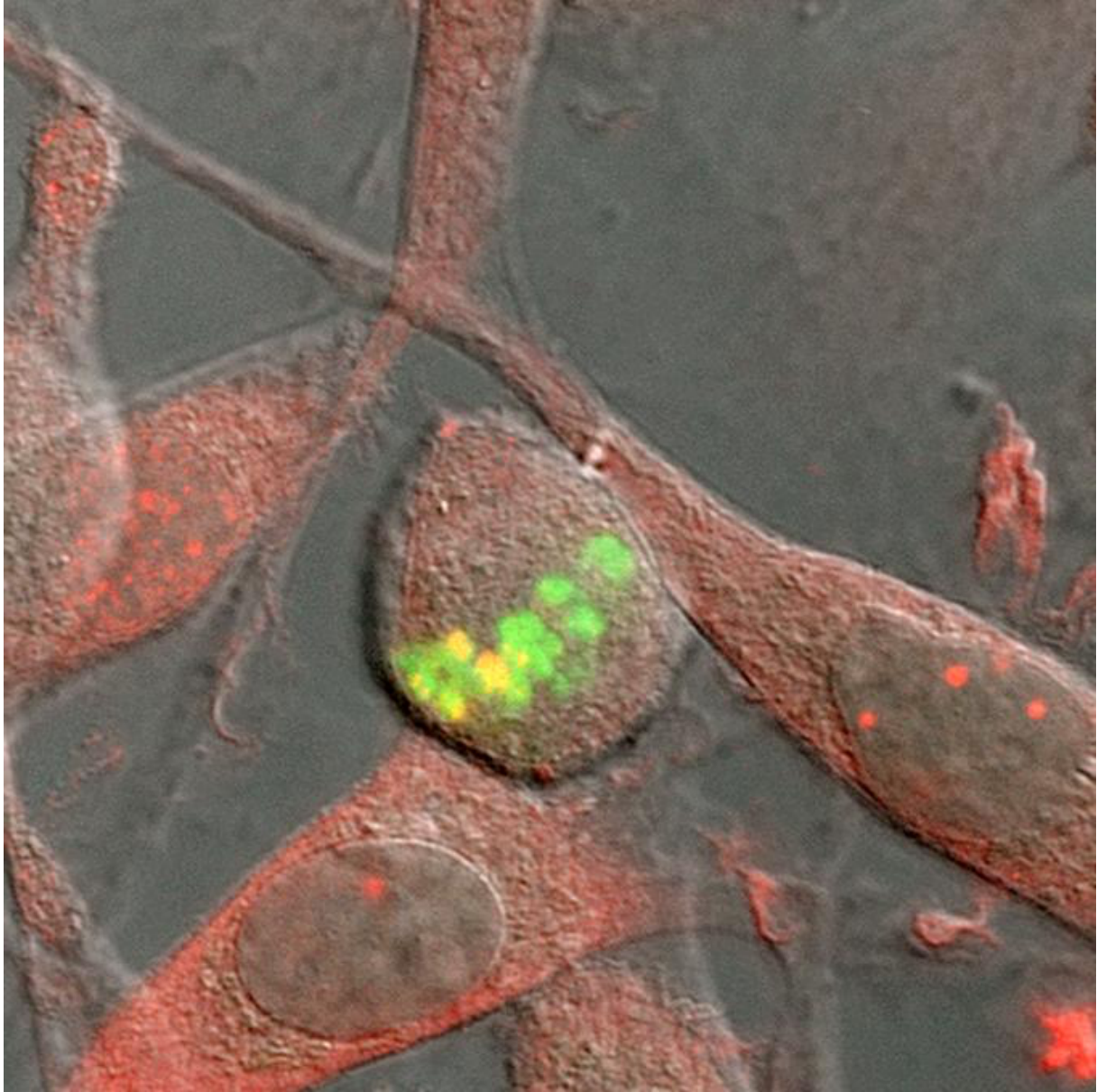


Table 1 : Liste des interactions existant entre les protéines du Bornavirus et différentes protéines cellulaires, et leurs conséquences sur la physiologie cellulaire.

Protéine virale	Cible cellulaire	Conséquence sur la physiologie cellulaire	Références
N	IRF 7	Inhibition de la voie des IFN I	<i>Song et al, 2013</i>
	Histones de coeur	Dérégulations épigénétiques?	<i>Matsumoto et al, 2012</i>
	cdc2 cycline B1	Ralentissement du cycle en G2-M	<i>Planz et al, 2003</i>
P	TBK1	Inhibition de la voie des IFN I	<i>Unterstab et al, 2005</i>
	HMGB1	Inhibition de l'activité transcriptionnelle de p53	<i>Zhang et al, 2003</i>
	HMGB1	Dérégulations épigénétiques?	<i>Matsumoto et al, 2012</i>
	GABARAP	Baisse de l'excitabilité neuronale	<i>Peng et al, 2008</i>
	PKC	Inhibition de la plasticité synaptique	<i>Schwemmler et al, 1997; Volmer et al, 2006; Prat et al, 2009</i>
P (ARNm)	miR-155	Inhibition de la voie des IFN I	<i>Zhai et al, 2013</i>
	??	Inhibition de la voie des IFN I	<i>Wensman et al, 2013</i>
X	MAVS	Inhibition de l'apoptose induite par MAVS	<i>Li et al, 2013</i>
	?? Mitochondrie	Inhibition de l'apoptose induite par Fas	<i>Poenisch et al, 2009</i>