



HAL
open science

La réponse interféron

Ghizlane Maarifi, Nikaïa Smith, Sébastien Nisole

► **To cite this version:**

Ghizlane Maarifi, Nikaïa Smith, Sébastien Nisole. La réponse interféron : Un grand pouvoir implique de grandes responsabilités. Médecine/Sciences, 2020, 36 (3), pp.206-209. 10.1051/medsci/2020032 . hal-02903959

HAL Id: hal-02903959

<https://hal.science/hal-02903959>

Submitted on 21 Jul 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

par un transporteur du pore nucléaire, la transportine-1, et ont ainsi permis de mieux comprendre les étapes qui contrôlent l'entrée du VIH dans le noyau des cellules cibles. Étonnamment, la transportine-1 a aussi été identifiée comme favorisant le désassemblage et l'import nucléaire de l'adénovirus [16] et du virus de la grippe [17], ce qui permet d'envisager le développement de médicaments antiviraux à large spectre qui cibleraient l'entrée de virus dans le noyau. ♦

Transportin-1 orchestrates HIV-1 uncoating and nuclear entry

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié d'une aide du Labex EpiGenMed au titre du programme Investissements d'avenir (référence ANR-10-LABX-12-01), du programme ATIP-Avenir, de l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le SIDA), et du Sidaction.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Raices M, D'Angelo MA. Nuclear pore complex composition: a new regulator of tissue-specific and developmental functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13 : 687-99.
2. Chook YM, Suel KE. Nuclear import by karyopherin-betas: recognition and inhibition. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813 : 1593-606.
3. Mor A, White MA, Fontoura BM. Nuclear trafficking in health and disease. *Curr Opin Cell Biol* 2014; 28 : 28-35.
4. Cohen S, Au S, Pante N. How viruses access the nucleus. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813 : 1634-45.
5. Kobiler O, Drayman N, Butin-Israeli V, Oppenheim A. Virus strategies for passing the nuclear envelope barrier. *Nucleus* 2012; 3 : 526-39.
6. Bukrinsky MI, Sharova N, Dempsey MP, et al. Active nuclear import of human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 : 6580-4.
7. Arhel N, Genovesio A, Kim KA, et al. Quantitative four-dimensional tracking of cytoplasmic and nuclear HIV-1 complexes. *Nat Methods* 2006; 3 : 817-24.
8. Arhel NJ, Souquere-Besse S, Munier S, et al. HIV-1 DNA Flap formation promotes uncoating of the pre-integration complex at the nuclear pore. *EMBO J* 2007; 26 : 3025-37.
9. Hilditch L, Towers GJ. A model for cofactor use during HIV-1 reverse transcription and nuclear entry. *Curr Opin Virol* 2014; 4 : 32-6.
10. Matreyek KA, Engelman A. Viral and cellular requirements for the nuclear entry of retroviral preintegration nucleoprotein complexes. *Viruses* 2013; 5 : 2483-511.
11. Bhargava A, Lahaye X, Manel N. Let me in: Control of HIV nuclear entry at the nuclear envelope. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018; 40 : 59-67.
12. Levin A, Loyter A, Bukrinsky M. Strategies to inhibit viral protein nuclear import: HIV-1 as a target. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813 : 1646-53.
13. Achuthan V, Perreira JM, Ahn JJ, et al. Capsid-CPSF6 interaction: master regulator of nuclear HIV-1 positioning and integration. *J Life Sci* 2019; 1 : 39-45.
14. Campbell EM, Hope TJ. HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13 : 471-83.
15. Fernandez J, Machado AK, Lyonais S, et al. Transportin-1 binds to the HIV-1 capsid via a nuclear localization signal and triggers uncoating. *Nat Microbiol* 2019; 4 : 1840-50.
16. Hindley CE, Lawrence FJ, Matthews DA. A role for transportin in the nuclear import of adenovirus core proteins and DNA. *Traffic* 2007; 8 : 1313-22.
17. Miyake Y, Keusch JJ, Decamps L, et al. Influenza virus uses transportin 1 for vRNP debundling during cell entry. *Nat Microbiol* 2019; 4 : 578-86.

NOUVELLE

La réponse interféron Un grand pouvoir implique de grandes responsabilités

Ghizlane Maarifi¹, Nikaïa Smith², Sébastien Nisole¹

La réponse interféron

Lorsque des cellules sont infectées par un virus, elles produisent des interférons (IFN), de puissantes molécules antivirales qui protègent les cellules avoisinantes de l'infection et permettent ainsi de limiter la propagation du virus dans l'organisme. Il existe trois types d'IFN : I (IFN- α et IFN- β principalement), II (IFN- γ), et III (IFN- λ). Les IFN de type I sont les principaux IFN produits au cours d'une infection virale. Ils induisent, dans les cellules infectées et les cellules avoisinantes, l'expression de certaines de gènes (*interferon-stimulated genes*,

ISG), ce qui va permettre l'établissement d'un état antiviral [1].

La réponse IFN de type I débute par la reconnaissance des génomes viraux par des détecteurs cellulaires connus sous le nom de *pattern-recognition receptors* (PRR), parmi lesquels les *toll-like receptors* (TLR), localisés à la surface des cellules ou dans les endosomes, et les *retinoic acid-inducible gene-1-like (RIG-I-like) receptors* (RLR), localisés dans le cytoplasme. Cette reconnaissance déclenche des cascades de signalisation propres à chaque PRR,

¹Institut de recherche en infectiologie de Montpellier (IRIM), CNRS UMR9004, université de Montpellier, 1919 route de Mende, 34090 Montpellier, France.

²Immunobiologie des cellules dendritiques, Inserm U1223, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France. sebastien.nisole@irim.cnrs.fr

mais qui aboutissent toutes à la phosphorylation du facteur de transcription IRF3 (*interferon regulatory factor 3*). Après sa translocation dans le noyau cellulaire, IRF3 phosphorylé déclenche la transcription du gène codant l'IFN- β [2] (Figure 1). La synthèse d'IFN- α nécessite, quant à elle, l'expression du facteur de transcription IRF7, qui est induite par l'IFN- β via une boucle autocrine ou paracrine. Contrairement à l'IFN- β , codé par un gène unique, les différents sous-types d'IFN- α induits par IRF7 sont codés par 13 gènes. Cette production séquentielle d'IFN (IRF3/IFN-

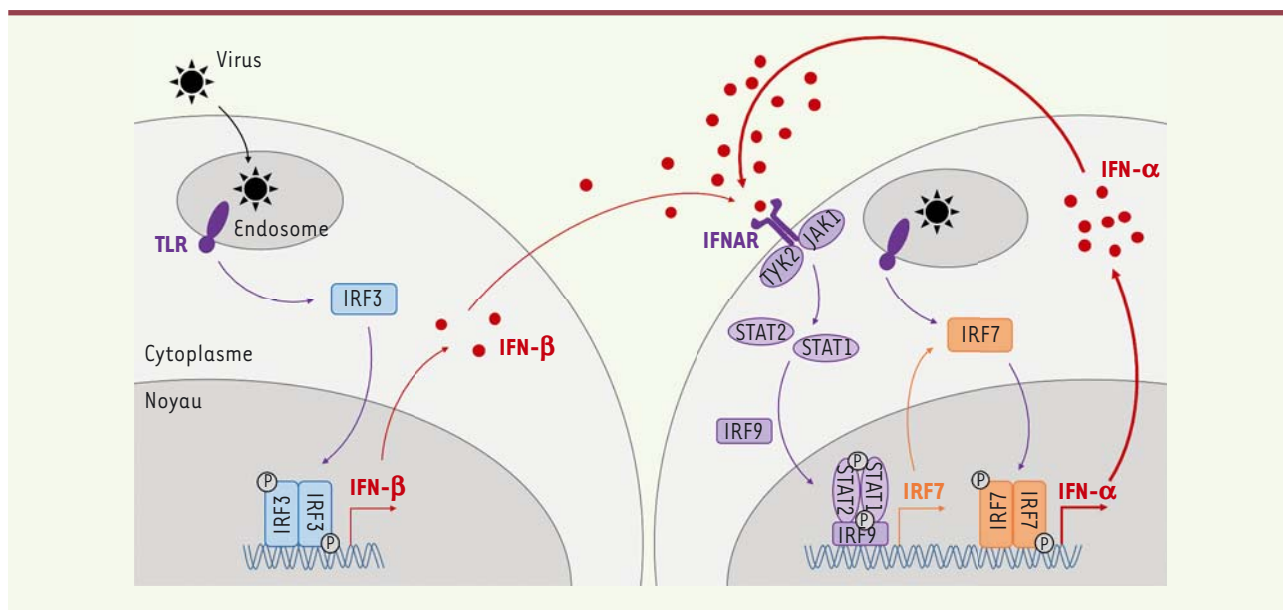


Figure 1. Les deux phases de la réponse IFN de type I. Suite à la détection d'un virus par un PRR (ici, un TLR endosomal), une cascade de signalisation aboutit à la phosphorylation d'IRF3, qui devient IRF3-P, ce qui déclenche sa dimérisation et sa translocation dans le noyau, où il va activer la transcription du gène codant l'IFN- β . Cette première phase aboutit donc à la production et à la sécrétion d'IFN- β par la cellule infectée. L'IFN- β va alors agir de façon autocrine ou paracrine en se fixant à son récepteur (IFNAR), déclenchant ainsi la voie Jak/Stat. L'activation de cette voie, qui implique les protéines STAT1, STAT2 et IRF9, aboutit à la synthèse de centaines de protéines codées par les *interferon-stimulated genes* (ISG), parmi lesquelles IRF7. IRF7 va à son tour être phosphorylé en IRF7-P suite à l'activation d'un PRR, se dimériser et, après translocation dans le noyau, induire l'expression des gènes codant les IFN- α . Cette deuxième phase, qui aboutit à la sécrétion d'IFN- α , permet l'amplification de la réponse IFN.

β , puis IRF7/IFN- α) permet une amplification de la réponse IFN [2] (Figure 1). Tandis que la plupart des cellules du corps peuvent détecter les virus qui les infectent et produire de faibles quantités d'IFN, les cellules dendritiques plasmacytoïdes (*plasmacytoid dendritic cells*, pDC) sont spécialisées dans cette fonction. En effet, contrairement aux autres cellules, les pDC expriment IRF7 de façon constitutive, ce qui leur permet de sécréter rapidement de grandes quantités d'IFN, libérées dans le sang et les tissus [3]. Cette capacité unique confère à ces cellules sentinelles un rôle crucial dans la défense contre les virus, mais elle impose également un système de contrôle rigoureux pour éviter à l'organisme les dommages causés par une réponse IFN trop forte ou trop prolongée.

Contrôle de la réponse IFN par les protéines TRIM

Tandis que les voies de signalisation conduisant à la synthèse d'IFN reposent

essentiellement sur des cascades de phosphorylation, la régulation de ces voies fait intervenir l'ubiquitination des protéines. Cette modification post-translationnelle consiste en l'association d'ubiquitine, une petite protéine de 76 acides aminés, à des protéines-cibles, ce qui peut modifier leur stabilité, leur localisation subcellulaire, ou leur activité [4]. La réaction d'ubiquitination fait intervenir trois enzymes (une enzyme activatrice E1, une enzyme de conjugaison E2, et une ubiquitine-ligase E3) qui interviennent séquentiellement pour lier de manière covalente l'ubiquitine à un résidu lysine de la protéine-cible. L'ubiquitine possède elle-même sept résidus lysine, et les enzymes d'ubiquitination des protéines peuvent donc coordonner la formation de chaînes de poly-ubiquitines liées de façon covalente [4]. Parmi les nombreuses ubiquitine-ligases E3 présentes dans les cellules, les protéines TRIM (*tripartite motif*) se sont récemment révélées particulièrement

importantes pour la régulation des voies de signalisation conduisant à la synthèse d'IFN. Cette famille de protéines, très conservée au cours de l'évolution, comporte 75 membres chez l'homme. Ces protéines partagent une organisation tripartite, à l'origine de leur nom, constituée d'un domaine RING (*really interesting new gene*), d'un ou deux domaines B-box, et d'un domaine coiled-coil. La plupart des protéines TRIM possèdent en plus un ou plusieurs domaines C-terminaux de différents types. C'est le domaine RING qui confère à ces protéines leur activité ubiquitine-ligase. Les protéines TRIM ont été l'objet d'un regain d'intérêt à partir de 2004, année de la découverte de l'activité antirétrovirale de TRIM5 α , notamment contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)[5], même si l'activité antivirale de TRIM22 et TRIM19, découverte auparavant, laissait déjà présager qu'il s'agissait d'une vaste famille de facteurs antiviraux [6]. Les tra-

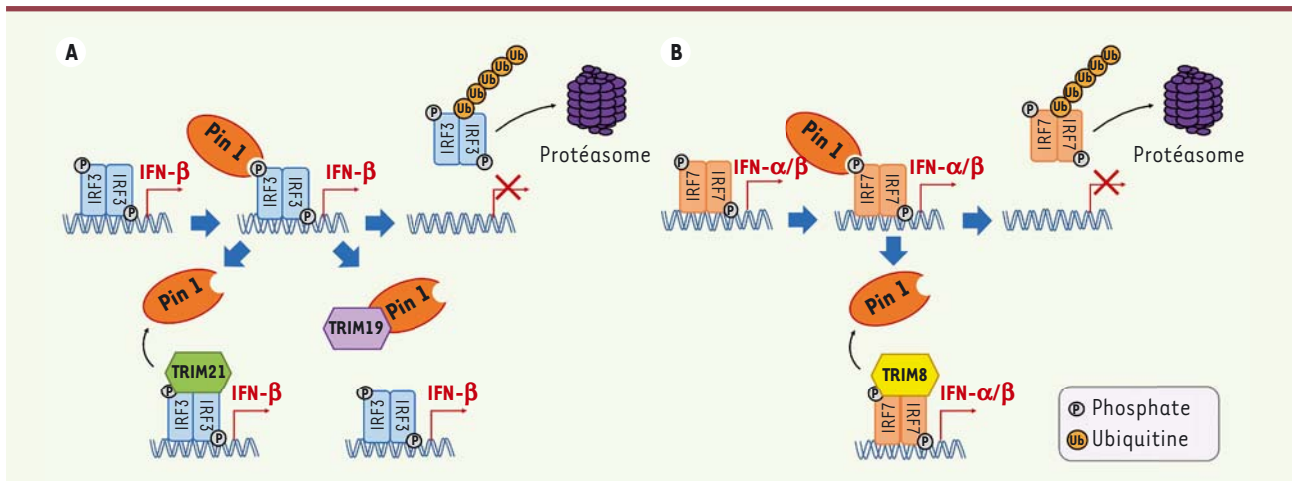


Figure 2. Régulation de la réponse IFN par Pin1 et les protéines TRIM. **A.** Pin1 interagit avec IRF3-P et modifie sa conformation, induisant ainsi son ubiquitination et son adressage au protéasome. Les protéines TRIM21 et TRIM19 empêchent la reconnaissance d'IRF3-P par Pin1, prolongeant ainsi la synthèse d'IFN-β. **B.** IRF7-P est également un substrat de Pin1. Dans les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), TRIM8 protège IRF7-P de l'activité enzymatique de Pin1, évitant sa dégradation et empêchant ainsi l'arrêt de la transcription des gènes codant les IFN-α et IFN-β.

vaux ultérieurs ont alors montré que l'implication des protéines TRIM dans la défense contre les infections virales était en réalité plus large, puisque ces protéines peuvent également réguler la réponse IFN. La première protéine TRIM immunomodulatrice identifiée fut TRIM25. Cette protéine est en effet indispensable à l'activité antivirale de RIG-I, un PRR cytoplasmique responsable de la détection des ARN viraux, en induisant son ubiquitination [7]. Suite à cette découverte, de nombreuses autres protéines TRIM ont été identifiées comme d'importants régulateurs des voies de signalisation impliquées dans la défense antivirale innée, généralement *via* leur capacité à ubiquitinyler leur cible [8]. Une étude a notamment montré qu'environ la moitié des 75 protéines TRIM humaines étaient capables d'augmenter la réponse antivirale, notamment IFN, lorsqu'elles étaient surexprimées dans une lignée cellulaire [9]. Partant de ce constat, nous avons entrepris d'étudier le rôle physiologique des protéines TRIM dans les cellules humaines, notamment dans les pDC. Plutôt que de surexprimer les protéines TRIM dans les pDC, nous avons pris le parti de diminuer leur expression par la technique « d'interférence ARN » et

d'évaluer les conséquences de cette diminution sur la capacité de ces cellules à produire des IFN en réponse à la détection d'un virus. L'étude a été faite sur des pDC purifiées à partir de sang humain, mises en contact avec le VIH ou le virus de la grippe, deux virus à ARN qui sont détectés par la molécule TLR7 présente de manière constitutive dans les endosomes de ces cellules. Cette étude nous a permis d'identifier TRIM20, 22, 28, et 36 comme étant des inhibiteurs de la réponse IFN dans les pDC, tandis que TRIM8 fut l'unique régulateur positif identifié [10]. TRIM8 s'est d'ailleurs avéré être un acteur essentiel de l'activation des pDC, puisqu'en son absence, la production d'IFN par ces cellules est quasiment inexistante, un résultat inattendu que nous avons alors cherché à expliquer.

Régulation d'IRF7 par TRIM8 et Pin1

Nous avons d'abord montré que TRIM8, dont la localisation est majoritairement nucléaire dans les pDC, protégeait IRF7 de la dégradation après sa phosphorylation et sa translocation dans le noyau. Étant donné que la grande majorité des protéines TRIM contrôle la stabilité ou l'activité des protéines *via* leur ubiquitination, nous avons

suspecté l'implication de l'activité ubiquitine-ligase de TRIM8. Cependant, le fait qu'une protéine TRIM8 dépourvue de son domaine RING conserve sa capacité à stabiliser IRF7 phosphorylé (IRF7-P) a rapidement infirmé cette hypothèse. Nous avons alors montré que TRIM8 protège IRF7-P de l'activité de Pin1 (*peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, NIMA-interacting 1*), une enzyme qui induit sa dégradation [10]. Pin1 est une peptidyl-prolyl cis-trans isomérase (PPIase), c'est-à-dire une enzyme qui catalyse l'isomérisation cis-trans de la liaison peptidique en amont d'un résidu proline. Cette isomérisation modifie la conformation de la protéine-cible, altérant ainsi sa stabilité, sa localisation sub-cellulaire, ou son activité. La particularité de Pin1 par rapport aux autres PPIases est de reconnaître spécifiquement les résidus sérine ou thréonine phosphorylés qui sont suivis d'une proline (motifs pSer/Pro et pThr/Pro). Puisque la plupart des voies de signalisation mettent en jeu une cascade de phosphorylation de protéines sur des résidus sérine ou thréonine, Pin1 joue le rôle d'interrupteur moléculaire de ces cascades et est ainsi impliqué dans de très nombreuses fonctions cellulaires [11].



Parmi les très nombreux substrats de Pin1 identifiés figure le facteur de transcription IRF3 [12]. Pin1 reconnaît en effet IRF3 phosphorylé (IRF3-P) et catalyse son isomérisation. Le changement de conformation ainsi induit conduit à l'ubiquitination d'IRF3 et à sa dégradation par le protéasome. Pin1 est donc un inhibiteur de la réponse antivirale dépendante d'IRF3 qui permet d'interrompre la synthèse d'IFN- β [12]. Deux protéines TRIM, TRIM21 et TRIM19, augmentent la production d'IFN- β en empêchant la reconnaissance d'IRF3-P par Pin1 [13]. Tandis que TRIM21 empêche l'interaction entre IRF3-P et Pin1, TRIM19 agit en séquestrant Pin1 dans les corps nucléaires PML (*promyelocytic leukemia*), l'empêchant ainsi d'interagir avec sa cible [13, 14] (Figure 2A). Nous avons montré qu'IRF7-P est également un substrat de Pin1, et que la synthèse d'IFN par les pDC est donc fortement réprimée par cette enzyme [10]. Nos travaux lèvent le voile sur le système de contrôle de la production d'IFN par les pDC, dont la régulation fine

implique deux protéines antagonistes : TRIM8, qui permet une production efficace d'IFN par ces cellules, et Pin1, qui bloque cette production (Figure 2B). Cette découverte pourrait permettre d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques contre des maladies liées à une surproduction d'IFN, notamment les maladies virales chroniques et les maladies auto-immunes. \diamond

Interferon response: with great power comes great responsibility

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol* 2014; 32 : 513-45.
- Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol* 2006; 7 : 131-7.
- Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2015; 15 : 471-85.
- Komander D, Rape M. The ubiquitin code. *Annu Rev Biochem* 2012; 81 : 203-29.
- Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, et al. The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in old world monkeys. *Nature* 2004; 427 : 848-53.
- Nisole S, Stoye JP, Saib A. TRIM family proteins: retroviral restriction and antiviral defence. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3 : 799-808.
- Gack MU, Shin YC, Joo CH, et al. TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature* 2007; 446 : 916-20.
- Rajsbaum R, Garcia-Sastre A, Versteeg GA. TRIMmunity: the roles of the TRIM E3-ubiquitin ligase family in innate antiviral immunity. *J Mol Biol* 2014; 426 : 1265-84.
- Versteeg GA, Rajsbaum R, Sanchez-Aparicio MT, et al. The E3-ligase TRIM family of proteins regulates signaling pathways triggered by innate immune pattern-recognition receptors. *Immunity* 2013; 38 : 384-98.
- Maarifi G, Smith N, Maillet S, et al. TRIM8 is required for virus-induced IFN response in human plasmacytoid dendritic cells. *Sci Adv* 2019; 5 : eaax3511.
- Liou YC, Zhou XZ, Lu KP. Prolyl isomerase Pin1 as a molecular switch to determine the fate of phosphoproteins. *Trends Biochem Sci* 2011; 36 : 501-14.
- Saitoh T, Tun-Kyi A, Ryo A, et al. Negative regulation of interferon-regulatory factor 3-dependent innate antiviral response by the prolyl isomerase Pin1. *Nat Immunol* 2006; 7 : 598-605.
- Yang K, Shi HX, Liu XY, et al. TRIM21 is essential to sustain IFN regulatory factor 3 activation during antiviral response. *J Immunol* 2009; 182 : 3782-92.
- El Asmi F, Maroui MA, Dutrieux J, et al. Implication of PML1V in both intrinsic and innate immunity. *PLoS Pathog* 2014; 10 : e1003975.

NOUVELLE

Mécanotransduction par les cavéoles Un rôle inédit de l'ATPase EHD2

Christophe Lamaze¹, Stéphanie Torino²

¹Institut Curie - Centre de recherche, PSL research university, Membrane dynamics and mechanics of intracellular signaling team, Inserm U1143, CNRS UMR3666, 75005 Paris, France.

²CNRS UMR7275, Institut de pharmacologie cellulaire et moléculaire, université Côte d'Azur, 06560 Valbonne, France.

christophe.lamaze@curie.fr

stephanie.torino@unice.fr

► Les cellules perçoivent leur microenvironnement grâce à des signaux solubles, des récepteurs, mais aussi des facteurs physiques et mécaniques, tels que la rigidité de la matrice extracellulaire, l'adhérence confinée, ou encore les forces de cisaillement de la lymphe et du sang sur les cellules endothéliales des vaisseaux. Ainsi, la plupart des cellules sont en permanence soumises à des sti-

mulus mécaniques, qui sont traduits en signaux biochimiques par un processus appelé mécanotransduction. La mécanotransduction contrôle de nombreux aspects de la vie cellulaire, notamment la croissance, la forme ou la différenciation des cellules [1]. Des réponses cellulaires anormales aux contraintes mécaniques externes et internes sont associées à certaines maladies (e.g.,

maladies cardiaques, myopathies, cancer) [2]. Si les dix dernières années ont vu s'accroître considérablement le nombre d'études sur les forces mécaniques en biologie, les mécanismes qui permettent d'intégrer la détection de ces forces (mécanoréception) à la mécanotransduction restent mal compris. Les cavéoles sont des petites (60-80 nm) invaginations caractéristiques de la