

# Stratégies d'immuno-évasion : Modulation de l'autophagie par deux protéines virales



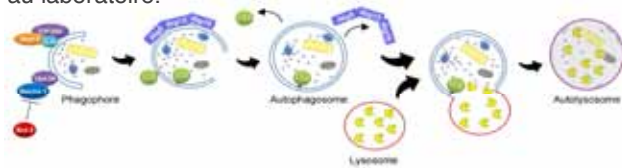
Chaumorcel M, Lussignol M, Cavignac Y, Cotte-Laffitte J, Queval C, Fahie K, Denizot M, Beau I, Codogno P et Esclatine A

Biologie & santé 2011  
Coordinatrice : Audrey Esclatine

Virophagie - MIME 2007

## Contexte

L'autophagie est un mécanisme cellulaire conservé qui permet le recyclage de matériel cytoplasmique comme les protéines de longue durée de vie et les organites. A côté de son rôle physiologique, l'autophagie est également un mécanisme de défense antivirale. Certains Herpesvirus, dont le virus de l'Herpès Simplex de type 1 (HSV-1) et le Cytomégalovirus Humain (HCMV), bien connus pour mimer, tromper ou détourner les mécanismes cellulaires à leur profit, ont donc développé des moyens de contrecarrer l'autophagie. Il avait été rapporté qu'HSV-1 était capable de bloquer l'autophagie, notamment via une protéine virale nommée ICP34.5 et nous avons obtenu des résultats prometteurs sur HCMV au laboratoire.



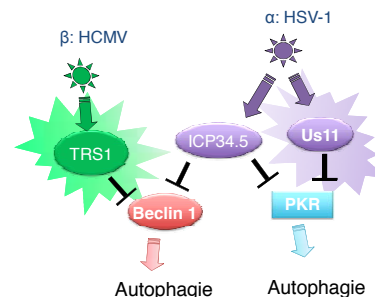
## Objectif

Mieux comprendre le rôle de l'autophagie dans la défense antivirale et sa régulation par des virus de la famille des *Herpesviridae*.

## Résultats

Nous avons mis en évidence par différentes techniques que l'infection par le HCMV entraîne tout d'abord une stimulation de l'autophagie cellulaire. Dans un second temps, le virus est capable d'inhiber ce mécanisme par l'expression de ses protéines virales. Nous avons alors disséqué les mécanismes de régulation de l'autophagie modulés par le HCMV et mis en évidence la stimulation de la voie mTOR, une voie inhibitrice de l'autophagie. Nous avons également observé la surexpression de la protéine Bcl-2, une protéine inhibitrice du complexe Beclin 1, un acteur majeur dans la formation de l'autophagosome. Mais la surexpression de Bcl-2 s'accompagne de sa phosphorylation, qui la rend inopérante vis-à-vis de l'autophagie.

Nous avons alors recherché du côté du virus et nous avons identifié une protéine du HCMV, TRS1, qui, en se liant à Beclin 1, entraîne une inhibition de l'autophagie. Cette fonction est indépendante de la liaison de TRS1 à la kinase PKR, précédemment mise en évidence.



Parallèlement, nous avons identifié une seconde protéine de HSV-1 capable de bloquer l'autophagie, indépendamment d'ICP34.5. Cette protéine Us11 exerce son activité anti-autophagique en se liant à PKR et en inhibant la voie PKR/eIF2 $\alpha$ , une voie de signalisation activatrice de l'autophagie.

## Conclusion

Nous avons identifié 2 protéines virales TRS1 (HCMV) et Us11 (HSV-1) capables de bloquer l'autophagie en se liant respectivement à Beclin 1 et à PKR. Donc, HCMV et HSV-1 sont tous deux capables d'inhiber l'autophagie mais en interférant à plusieurs niveaux de la régulation de l'autophagie.

## Publications

- Cavignac Y, Esclatine A. (2010) Herpesviruses and autophagy: Catch me if you can! *Viruses*. 2(1), 314-333
- Esclatine A, Chaumorcel M, Codogno P. (2009) Macroautophagy signaling and regulation. In *Autophagy in Infection and Immunity* (Levine B., Yoshimori Y, Deretic V. eds). In *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* Springer Verlag, Berlin. September 2009;335:33-70.
- Chaumorcel M, Souquère S, Pierron G, Codogno P, Esclatine A. (2008) Human cytomegalovirus controls a new autophagy-dependent cellular antiviral defense mechanism. *Autophagy*. 4, 46-53.

### CONTACT :

audrey.esclatine@u-psud.fr  
Inserm UMR984  
Faculté de Pharmacie  
92296 Châtenay-Malabry cedex

