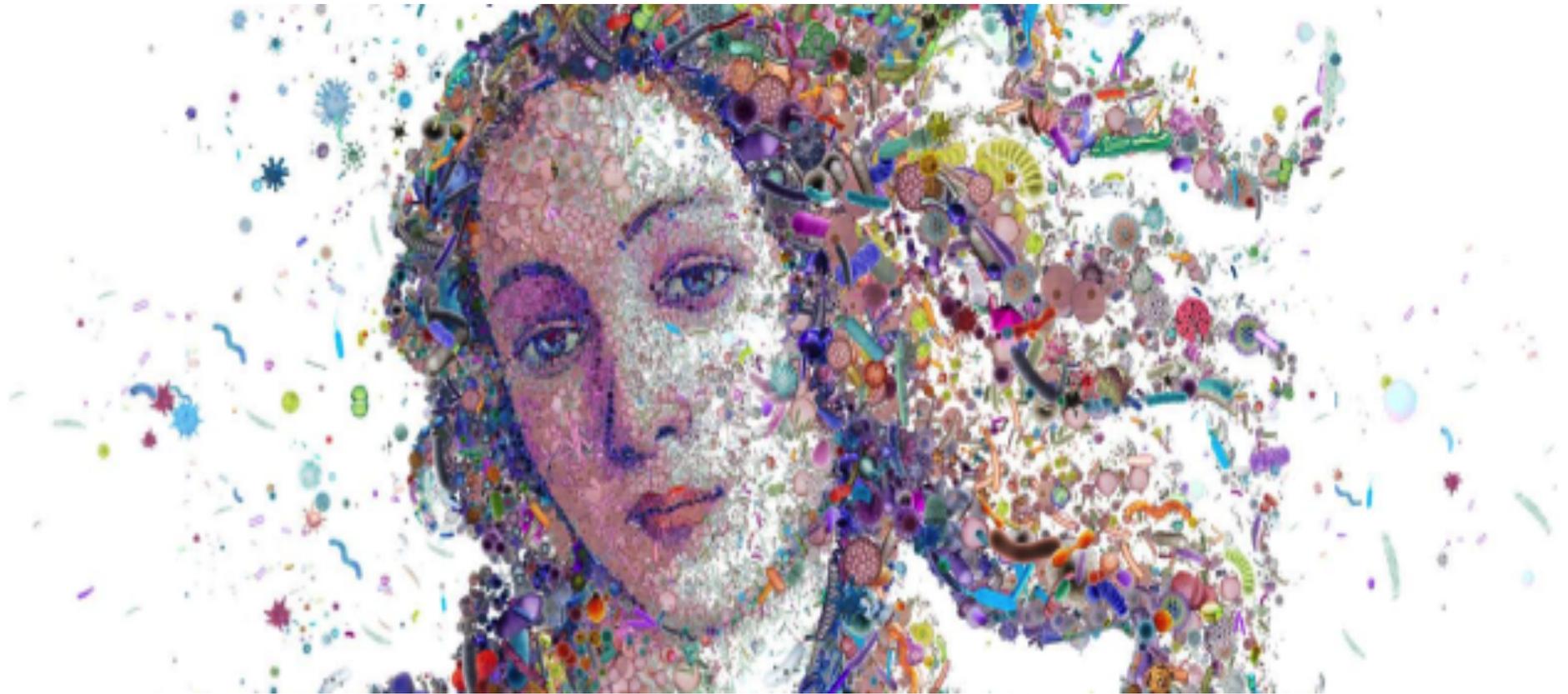


Des symbioses virales ?



Leçon #4
17 janvier 2018
Pr Philippe Sansonetti



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

17 janvier 2018

Leçon#4:

"Des symbioses virales ?"

Séminaire:

"Exploration du virome humain: de la symbiose à la pathologie"

Christelle Desnues

Chargée de Recherche au CNRS

Responsable du Groupe PathoVirome

URMITE, UMR7278, Marseille



Virome humain

Tous virus à la surface ou dans le corps humain = composante virale microbiote humain = virome = métagénome viral

Trois catégories de virus concernés:

Virus "classiques"/eucaryotes infectant les cellules eucaryotes de l'hôte = pathogènes, non pathogènes (passagers ? symbiotes commensaux ? mutualistes ?)

Rétrovirus endogènes = éléments génétiques plus ou moins complets dérivés de rétrovirus intégrés dans le génome

Virus des organismes constitutifs du microbiote de l'hôte = bactériophages, virus infectants archea, levures/champignons, protistes, protozoaires et métazoaires

The virome in mammalian physiology and disease

Herbert W. Virgin, M.D., Ph.D.

Department of Pathology and Immunology, Molecular Microbiology and Medicine, Washington University School of Medicine, Campus Box 8118, 660 South Euclid Avenue, Saint Louis, MO 63110, Phone: 314-362-9223, FAX: 314-362-4096

Herbert W. Virgin: virgin@wustl.edu



Herbert W (Skip) Virgin

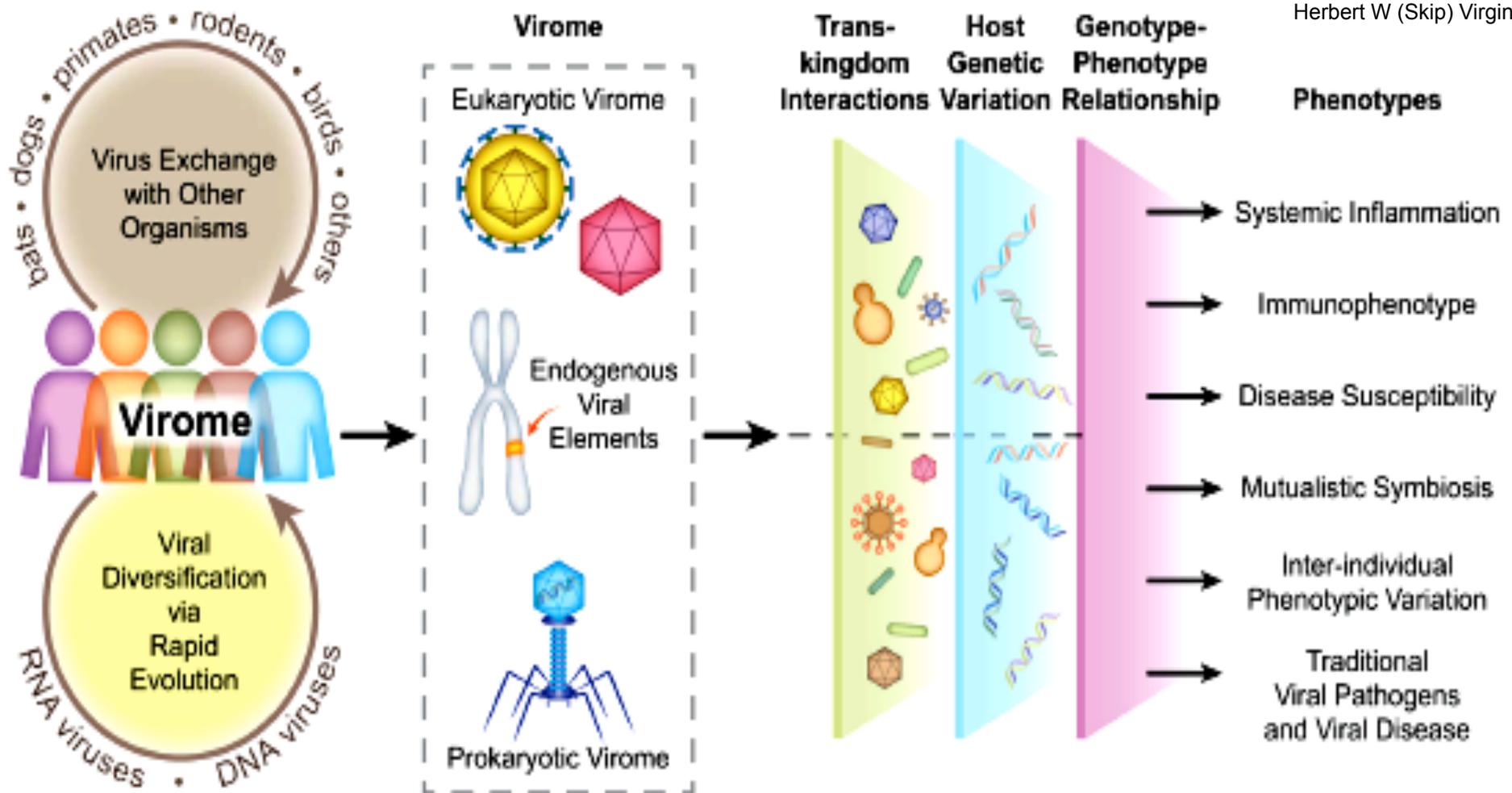


Figure 1. Components of the virome and their relationship to the genotype/phenotype relationship.

Virome humain

Etudes portant sur le virome décalées par rapport à celles portant sur le microbiote bactérien

Pas outils métataxonomique 16S disponibles pour diagnostic des OTU bactériennes

Récemment séquençage profond et bioinformatique ont permis détection non biaisée de séquences identifiées comme virales par mise en évidence d'homologies mêmes très distantes avec des séquences virales connues (Rascovan et coll. 2016. Annu Rev Microbiol; Virgin HW. 2014. Cell; Lecuit M & Eloit M. 2013. Trends Microbiol; Wylie et coll. 2012. Transl Res)

Découverte de nouveaux virus (pathogènes)

Jusqu'à présent = processus long, complexe avec nombreux obstacles techniques, mené par équipes multidisciplinaires associant cliniciens, virologistes moléculaires et immunologistes
Largement "hypothesis driven", biais...

Au total = rendement assez faible

Glorieuses exceptions:

Découverte du virus de l'hépatite C

Découverte VIH

Découverte KSV8

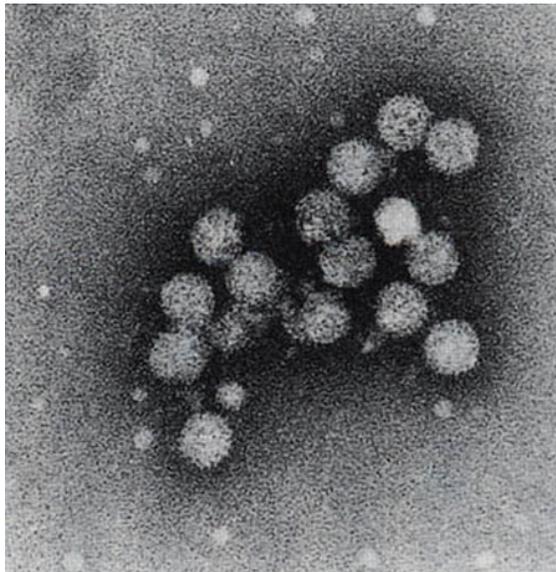
Temps des approches "héroïques"

Liver International 2009; 29(s1): 82-88

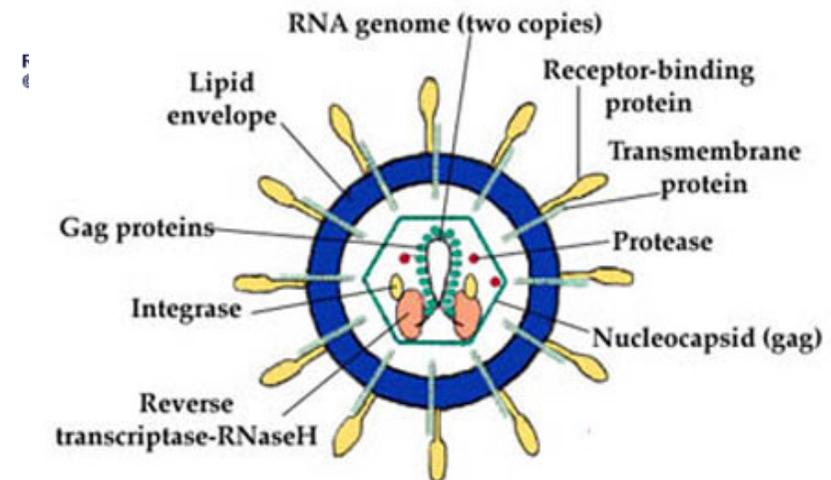
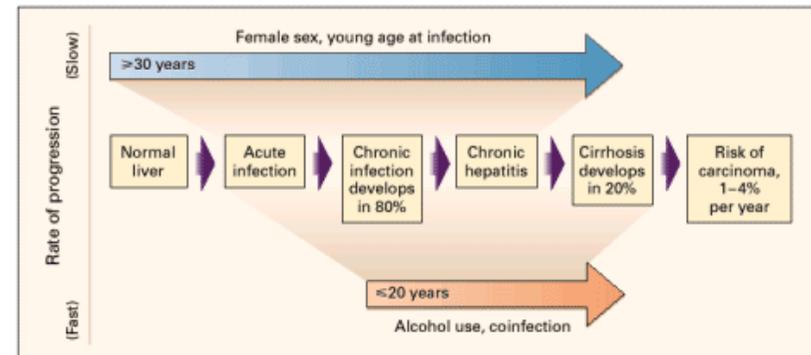
Discovery of the hepatitis C virus

Michael Houghton

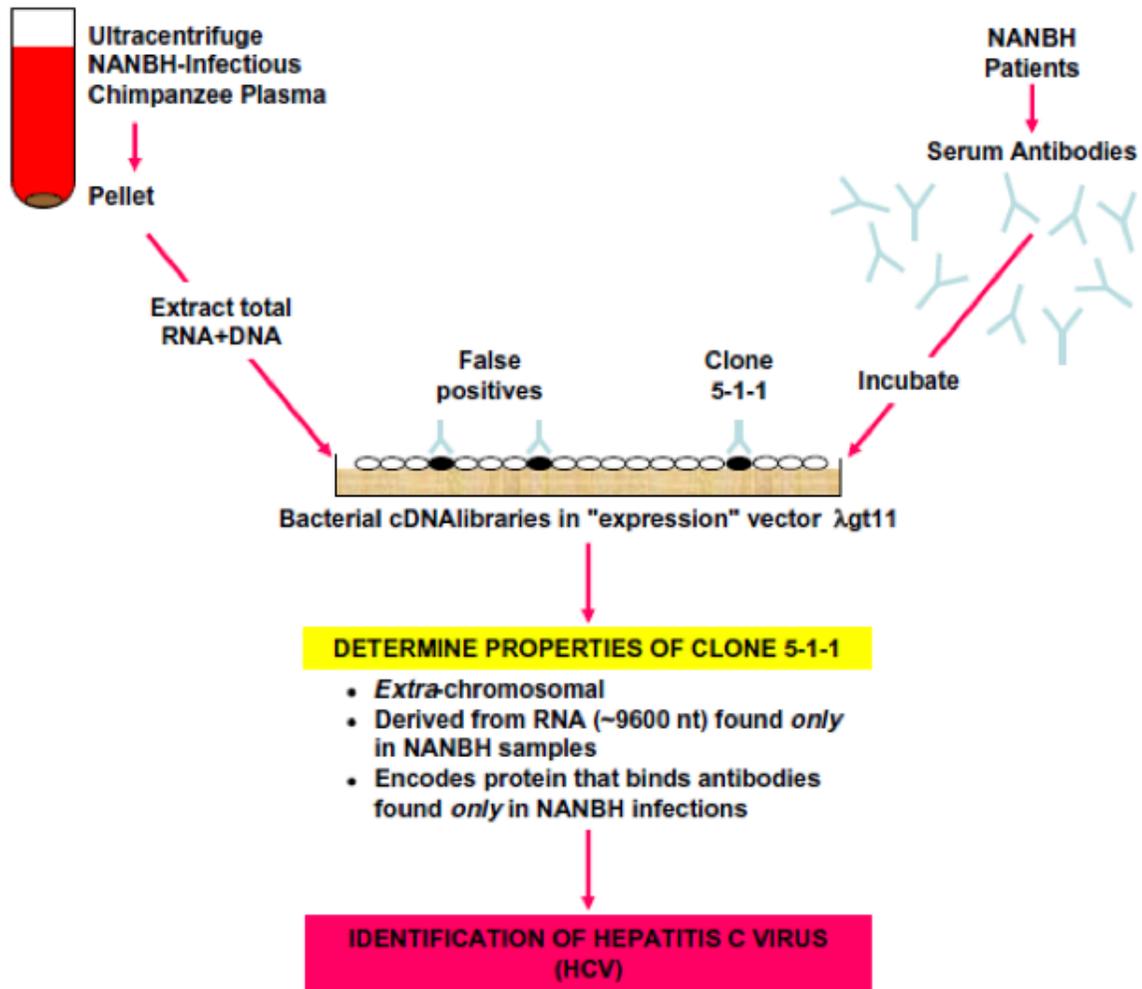
Epiphany Biosciences Inc., San Francisco, CA, USA



Natural History of HCV Infection and Its Variability From Person to Person



Successful Molecular Identification of HCV in 1989



Michael Houghton

Qui-Lim Choo



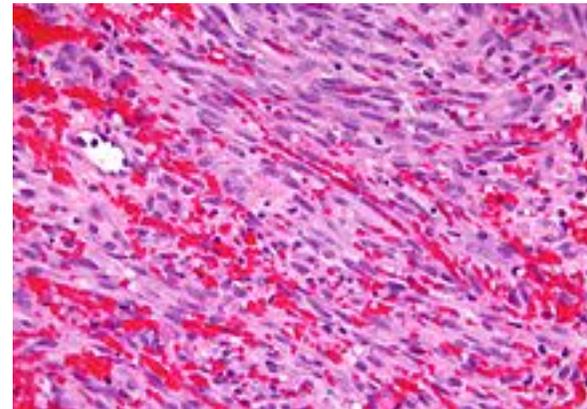
George Kuo

Daniel W. Bradley

- **Clone 81 (overlapping with clone 5-1-1):** not hybridize with human or chimpanzee DNA by Southern blot [clone 5-1-1 and clone 81 are not derived from host genome]
- **Cloned cDNA:** hybridize with infectious chimpanzee liver, but to hybridize with uninfected chimpanzee liver or control
- **Single positive-stranded:** only one strain of Clone 81 could hybridize with infectious chimpanzee liver

Identification of Herpesvirus-Like DNA Sequences in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma

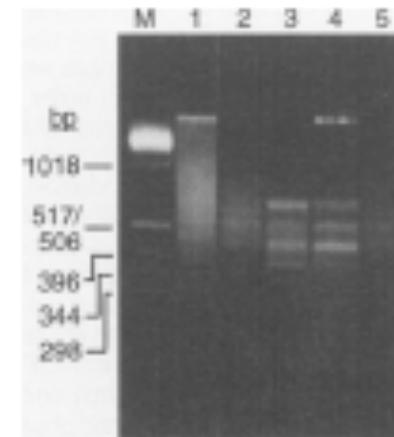
Yuan Chang,* Ethel Cesarman,† Melissa S. Pessin, Frank Lee, Janice Culpepper, Daniel M. Knowles,† Patrick S. Moore



Sarcome de Kaposi

Representational Differential Analysis
RDA

Bam H1



Chang et coll. 1994. Science

Nouvelles approches, nouvelles opportunités

Deux nouveaux groupes de techniques ont changé la donne:

- "DNA arrays" (Berthet et coll. 2006. Microb Biotechnol)
- Séquençage de nouvelle génération = NGS (Cheval et coll. 2011. J Clin Microbiol)

Permettent découverte rapide, non biaisée et sensible de virus pathogènes (ou non...)

Elargissement/renforcement réseaux à interface homme-animal et des cohortes = chances accrues découverte nouveaux virus

On se prend à rêver d'un VIH qui aurait pu être identifié en quelques jours...

Temps des méthodes génomiques

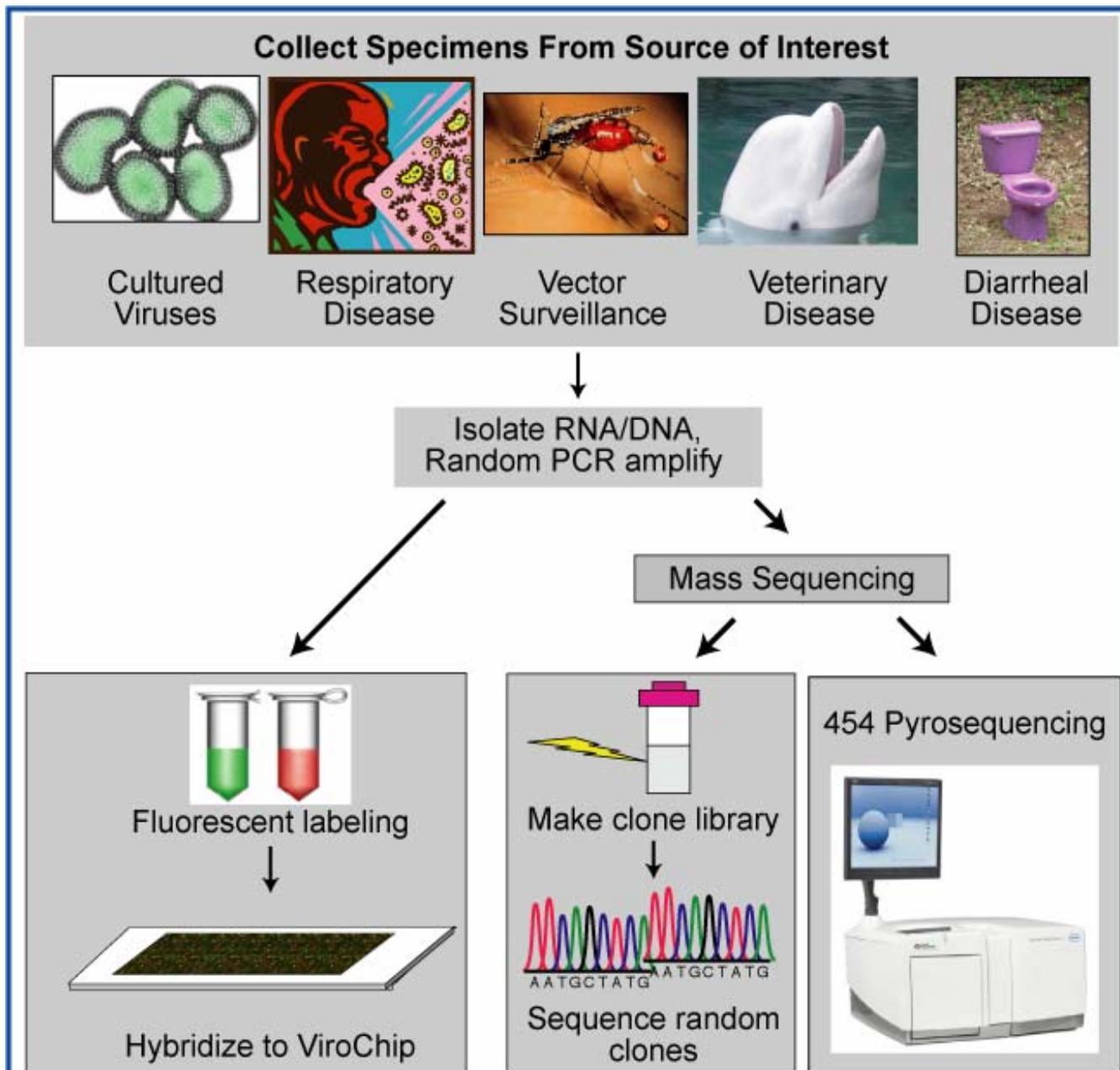


Figure 1. Genomic methodologies for unbiased viral discovery. Nucleic acids purified from any specimen of interest can be analyzed by either by hybridization to a custom pan-viral DNA microarray or by mass sequencing. The pan-

Virome humain: perspective santé/maladie

Virus eucaryotes: potentiel d'affecter la santé humaine
Infections aiguës, contrôlées ou fulminantes/incontrôlées, chroniques/
persistantes, asymptomatiques/latente ou symptomatiques (SIDA) et
maladies d'étiologie indéterminée possiblement virale

Rétrovirus endogènes: certains pourraient causer maladies = Sclérose
Latérale Amyotrophique, Sclérose en plaques, Polyarthrite rhumatoïde)
(Douville et coll. 2011. Ann Neurol; Balada et coll. 2010. Int Rev Immunol;
Christensen T. 2010. J Neuroimmune Pharmacol)

Bactériophages: peuvent aussi affecter santé humaine en altérant structure
et/ou virulence de la composante bactérienne du microbiote

Considérés:

Rétrovirus endogènes: rôle dans développement/pathologie

Virome chez individus sains (latence asymptomatique): neutralité ? symbiose
mutualiste ? parasitisme ? variabilité temporelle ?

Pas bactériophages

Wylie et coll. 2012. Transl Res

**ANNUAL
REVIEWS Further**

Click here to view this article's
online features:

- Download figures as PPT slides
- Navigate linked references
- Download citations
- Explore related articles
- Search keywords

Metagenomics and the Human Virome in Asymptomatic Individuals

Nicolás Rascovan,^{1,2,*} Raja Duraisamy,^{1,2,*}
and Christelle Desnues^{1,2}

¹Faculté de Médecine, Aix Marseille Université, 13385 Marseille, France

²URMITE, UMR63, CNRS 7278, IRD 198, INSERM 1095, 13385 Marseille, France;
email: christelle.desnues@univ-amu.fr

Annu. Rev. Microbiol. 2016. 70:125–41

The *Annual Review of Microbiology* is online at
micro.annualreviews.org

Keywords

human virome, metagenomics, bacteriophages, eukaryotic viruses

Opinion

Cell
PRESS

Human Microbiome

The human virome: new tools and concepts

Marc Lecuit^{1,2,3,4} and Marc Eloit^{5,6}

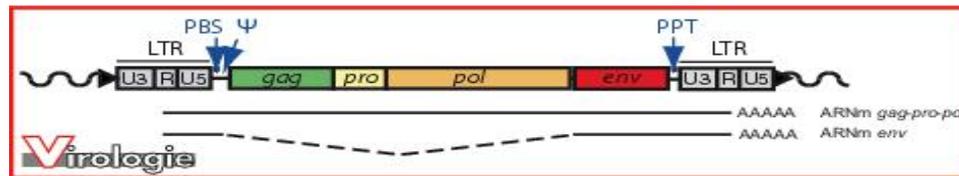
Rétrovirus endogènes

> 8% du génome humain n'est pas humain mais viral...

Séquences génétiques d'origine virale = restes de particules virale disparues = rétrovirus endogènes (ERV) = séquence/organisation génétique très proche ancêtre rétroviral dont ils ont probablement dérivé = rétrotransposons

Transmission verticale

gag (protéines structure du core), pol (réverse transcriptase, intégrase, protéase), env (protéines de capsid virale)



Certains fragments, par leur site d'insertion ou activité biologique résiduelle pourraient être responsables de pathologies autoimmunes ou de cancers

Dans certains cas, les séquences sont (quasi)intactes et pourraient permettre de réactiver un virus ancien...

Rôle dans évolution génome = LTR (solo et associées à provirus +/- complet)

Éléments transcriptionnels dans 5'UTR des gènes ou à distance

(ex: expression amylase salivaire)

Rétrovirus endogènes

Groupe rétrovirus humains endogènes (HERV-K) comprend insertions quasi intactes dans sites variés, beaucoup codent effectivement pour protéines virales

Identification insertions à l'échelle de métagénomomes humains = essentiel
Souvent perdues à l'annotation
Nouvelles techniques dédiées indispensables

Etude de 2500 génomes humains = 19 insertions de HERV-K nouvelles identifiées dont un provirus apparemment intact sans altérations apparentes pouvant modifier sa fonctionnalité

Wildschutte et coll. 2015. PNAS



Discovery of unfixed endogenous retrovirus insertions in diverse human populations

Julia Halo Wildschutte^{a,1}, Zachary H. Williams^{b,1}, Meagan Montesion^b, Ravi P. Subramanian^b, Jeffrey M. Kidd^{a,c}, and John M. Coffin^{b,2}

^aDepartment of Human Genetics, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI 48109; ^bDepartment of Molecular Biology and Microbiology, Tufts University School of Medicine, Boston, MA 02111; and ^cDepartment of Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI 48109

Contributed by John M. Coffin, February 11, 2016 (sent for review November 25, 2015; reviewed by Norbert Bannert, Robert Belshaw, and Jack Lenz)



HEMO

HEMO, an ancestral endogenous retroviral envelope protein shed in the blood of pregnant women and expressed in pluripotent stem cells and tumors

Odile Heidmann^{a,b,1}, Anthony Béguin^{a,b}, Janio Paternina^{a,b}, Raphaël Berthier^{a,b}, Marc Deloger^c,
Olivia Bawa^d, and Thierry Heidmann^{a,b}

Capture de gènes d'enveloppes rétrovirales (> 100 millions d'années) codant syncytines (Human endogenous MER34 ORF) a permis développement tissus syncytiaux = syncytiotrophoblaste, responsable diversité/complexité structures placentaires

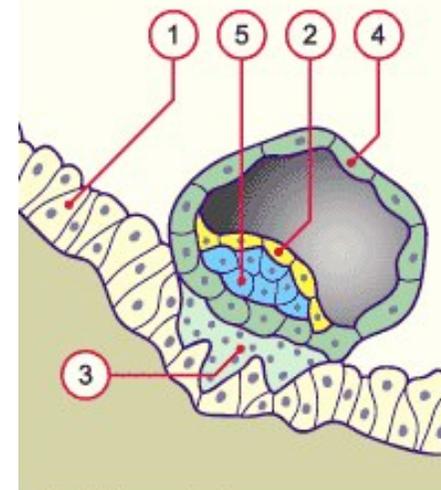
Cellules multinucléées assurant transport materno-foetal des nutriments et protégeant foetus du système immunitaire maternel) (Black et coll 2010. A J Reprod Immunol)

HEMO activement libérée dans sang après clivage promolécule

Hautement exprimée par tissu placentaire, cellules souches et iPS), tumeurs, en particulier ovariennes

Marqueur de "stemness" ?

Cible thérapeutique ?



1 épithélium de la muqueuse utérine
2 hypoblaste
3 syncytiotrophoblaste
4 cytotrophoblaste

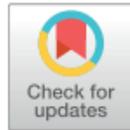
RESEARCH ARTICLE

A human endogenous retrovirus-derived gene that can contribute to oncogenesis by activating the ERK pathway and inducing migration and invasion

Cécile Lemaître^{1,2,3}, Jhen Tsang^{1,2}, Caroline Bireau^{1,2}, Thierry Heidmann^{1,2*}, Marie Dewannieux^{1,2*}

1 CNRS, UMR 9196, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, 2 Université Paris-Sud, Orsay, France, 3 Université Paris Denis Diderot, Sorbonne Paris-Cité, Paris, France

* marie.dewannieux@inserm.fr (MD); heidmann@igr.fr (TH)



Plupart des HERV-K = défectifs ou transcription "silenced", mais certains peuvent produire protéines et pseudo-particules virales

Famille HML2 remarquable = amplification "récente" (<1 million d'années) et plusieurs membres ont conservé séquences codantes intactes induites dans tissus tumoraux: mélanomes, sein, cancers lignées germinales

Protéine Env d'enveloppe = EMT associée capacité invasive/métastatique tumeurs

EMT = oncogène: expression dans lignée cellulaire non tumorale (293T) = transition épithélium-mésenchyme associée à modification nombreux marqueurs moléculaires, en particulier augmentation expression plusieurs facteurs de transcription (ETV4/5, EGR1) et phosphorylation de ERK1/2

Rare avec d'autres Env rétrovirales

Ambiguïtés du concept de virome pour virus "classiques"

Virome =

- **Virus pathogènes en phase aiguë** (Rougeole, Influenza, Dengue, etc...)
- **Virus pathogènes en phase chronique** (HBV, HCV, etc...)
- **Virus pathogènes en phase de latence** = Herpesvirus (HSV1, CMV, EBV)

Symbiotes commensaux/mutualistes/parasitiques ?

Latence = persistance avec +/- immunostimulation sans manifestation inflammatoire (ou autre) en dehors de vraies phases de réactivation ? = mutualisme, parasitisme ?

Latence = neutralité ? = Commensalisme pur ?

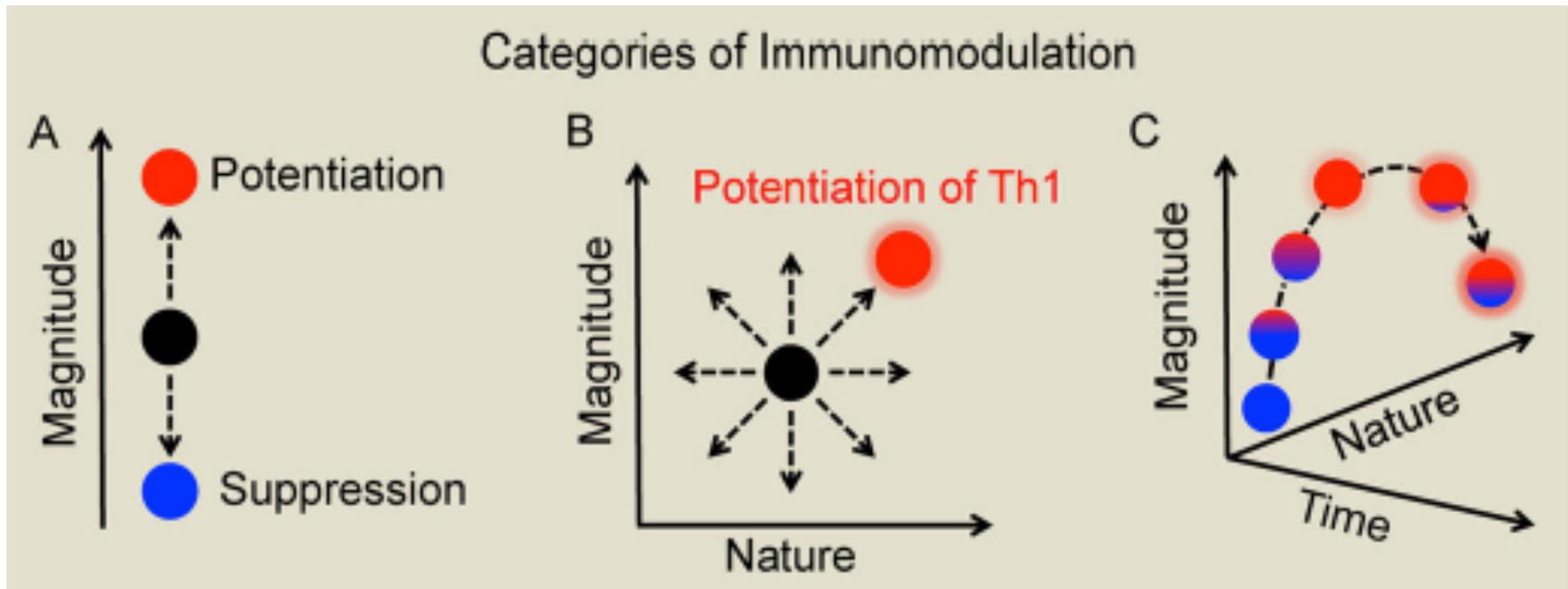
- **Virus latents non pathogènes** (a priori) = Anellovirus, etc...

Vrais symbiotes viraux:

commensaux ? Mutualistes ou parasitiques ?

Pas si différent du microbiotes avec bactéries symbiotes (commensaux, mutualistes), pathobiotés, pathogènes

Virome et immunomodulation



Cadwell K. 2015. Immunity

Figure 1. Categories of viral immunomodulation

The presence of a virus can shift the qualitative and quantitative state of immunity in

Virome cutané humain

Le microbiote cutané - comme au niveau des surfaces muqueuses - joue un rôle de barrière à la colonisation grâce à son organisation en un écosystème stable, robuste et résilient (Nelson et coll.2009. *Pediatr Res*)

Rôle essentiellement rapporté à dizaine d'espèces / genres bactériens prédominants comme *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, Corynébactéries, etc...

La composante virale (virome cutané) est moins bien connue
Composée - comme pour les bactéries - de virus résidents stablement établis et de virus présents transitoirement

Virome cutané humain

Population virale stable définie par approches classiques puis NGS (Foulongne et coll. 2012. PLoS One) = 3 classes

1 – **beta- et gamma-Papillomavirus** humains (HPV) présents dans couches superficielles (Antonasson et coll. 2003. J Gen Virol; Chen et coll. 2008. J Gen Virol)

Diversité interindividuelle et temporelle

Jusqu'à 17 génotypes différents sur un individu

13 nouvelles souches récemment identifiées chez gamma-HSV par NGS (Foulongne et coll. 2012. PLoS One)

Groupe des gamma-HSV bien plus large qu'anticipé et inventaire loin d'être complet

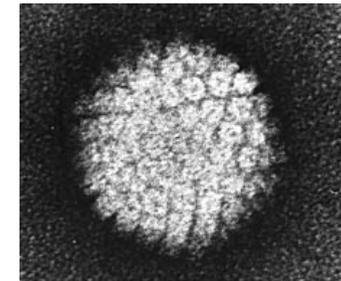
2 – **Polyomavirus** (Dalianis T & Hirsch HH. 2013. Virology) incluant

Virus de Merkel = tumorigène (Feng et coll. 2008. Science) MCPyV

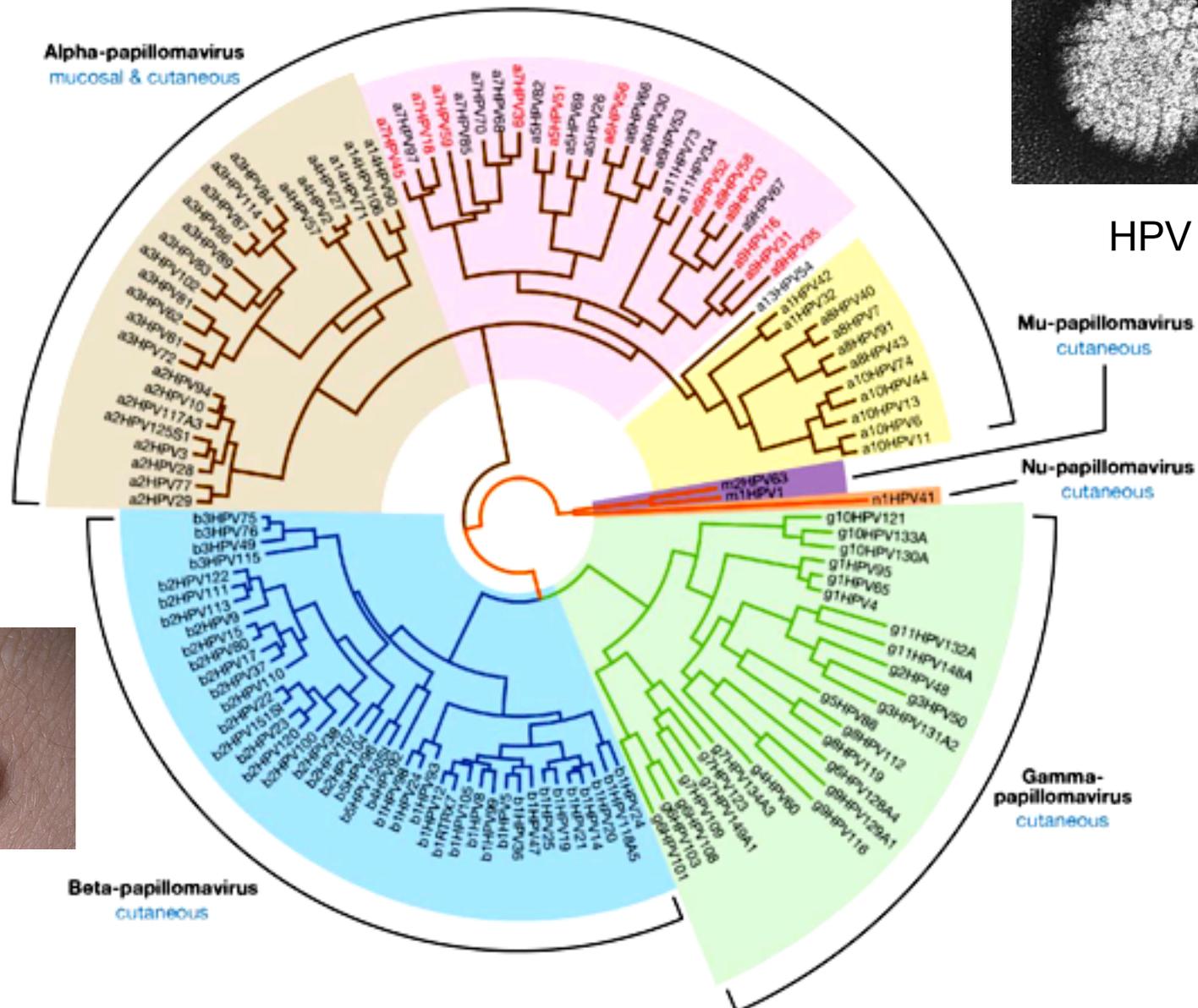
Polyomavirus humains 6, 7 et 9 (HPyV_{6,7,9}) récemment décrits (Feltkamp et coll. 2012. J Gen Virol)

3 – **Circovirus** présents dans peau et selles chez homme et primates = passagers cutanés transitoires ? (Li et coll. 2010. J Gen Virol)

Virome cutané humain: le monde des papillomavirus



HPV



Verrues

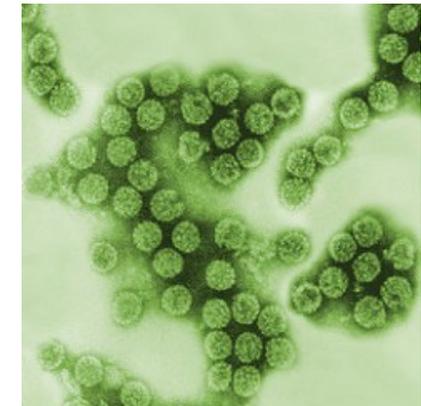
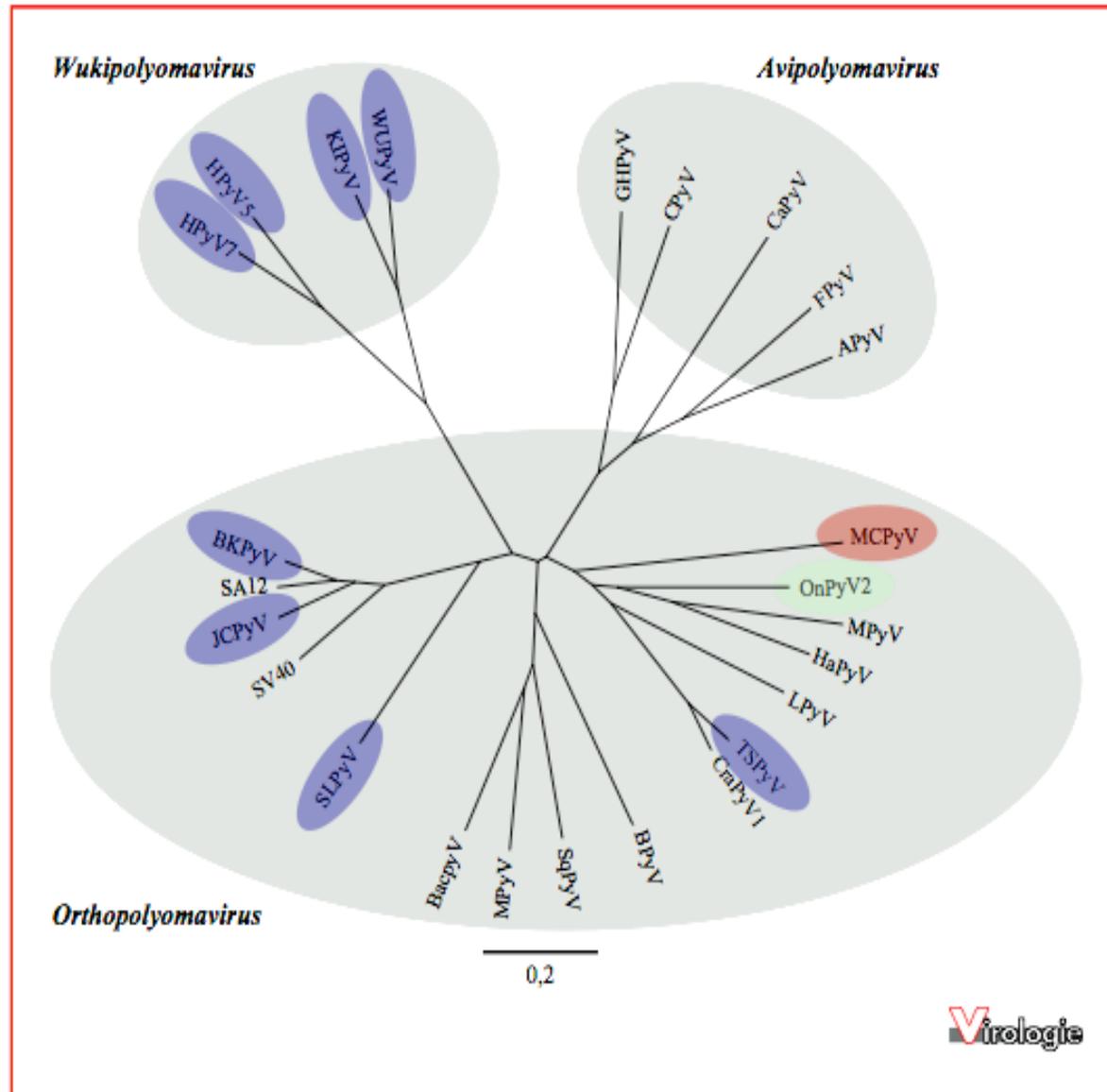
Beta-papillomavirus
cutaneous

Mu-papillomavirus
cutaneous

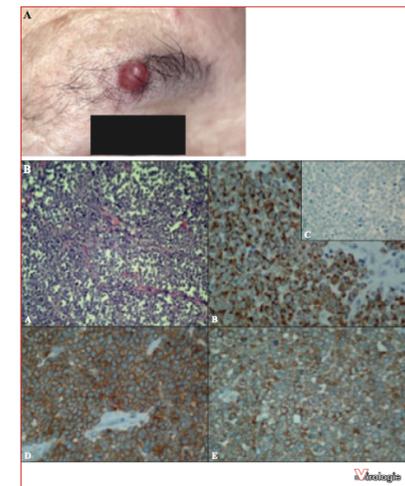
Nu-papillomavirus
cutaneous

Gamma-papillomavirus
cutaneous

Polyomavirus



Polyomavirus



Tumeur de Merkel

Figure 2. Représentation phylogénétique des polyomavirus. Arbre phylogénétique incluant 25 génomes de polyomavirus dont le génome complet a été séquencé. L'alignement Clustalw a été réalisé grâce à une méthode de neighbor joining. Les polyomavirus se répartissent en trois genres, un genre regroupant les polyomavirus aviaires

Virome intestinal humain

Excrétion persistante ou intermittente de virus entériques = fait établi (Witse et coll. 2006. J Clin Microbiol)

Enterovirus humains et Parechovirus (HPEV) excrétés régulièrement par large proportion enfants < 5 ans sans évidence de maladie associée (Kolehmainen et coll. 2012. J Clin Virol)

Virus passagers en transit ou membres "attitrés" du virome humain ?

Nombreux virus de plantes (Zhang et coll. 2006. PLoS Biol) et virus animaux (Chu et al. 2012. J Clin Virol) retrouvés dans selles humaines

A l'évidence passagers en transit pour virus des plantes

Situation moins claire pour virus animaux non humains

- en transit avec aliments carnés ? (mammifères, volaille, poissons)
- compatibles ou en adaptation à une situation de commensalisme, supposant capacité de réplication au sein de cellules humaines (entérocytes ou autres) ?

Virome intestinal humain

Etude longitudinale prolongée (sur selles deux enfants...) utilisant NGS montre excrétion permanente de virus = enfants en bonne santé (Kapusinazky et coll. 2012. J Clin Microbiol):

Anellovirus = Torque teno virus (TTV), Minivirus TT-like (TTMV),
Picobirnavirus
Bocavirus (HBoV-1)
Adenovirus groupes C & F
Aichi virus
Astrovirus & Rotavirus

Autres virus entériques communs non retrouvés: Norovirus, Coronavirus, Cardiovirus, Cosavirus, Salivirus et Sapovirus, bien que souvent détectés dans les selles dans d'autres études

Nécessité d'élargir ces études, comme pour les études de métagénomique bactériennes afin d'approcher "panvirome" humain (pédiatrique)

"Top 5" du portage asymptomatique = Adenovirus, Anellovirus, Picobirnavirus, Parechovirus, Bocavirus humains

Virome dans compartiment systémique

Chez sujets en bonne santé: peu de virus retrouvés dans le plasma à l'exception des **Anellovirus**

Couramment considérés comme non pathogènes

Caused virémies persistantes

Peuvent être identifiés dans plus de 70 % population planète (Okamoto et coll. 2009. Curr Top Microbiol Immunol)

Echantillons plasma enfants <3 ans fébriles/non fébriles étudiés par PCR ciblée et NGS (Wylie et coll. 2012. PLoS One):

- non fébriles: pas de séquences virales autres qu'Anellovirus

- fébriles: 70% fièvres inexplicées = séquences virales autres qu'Anellovirus:

Les plus représentés:

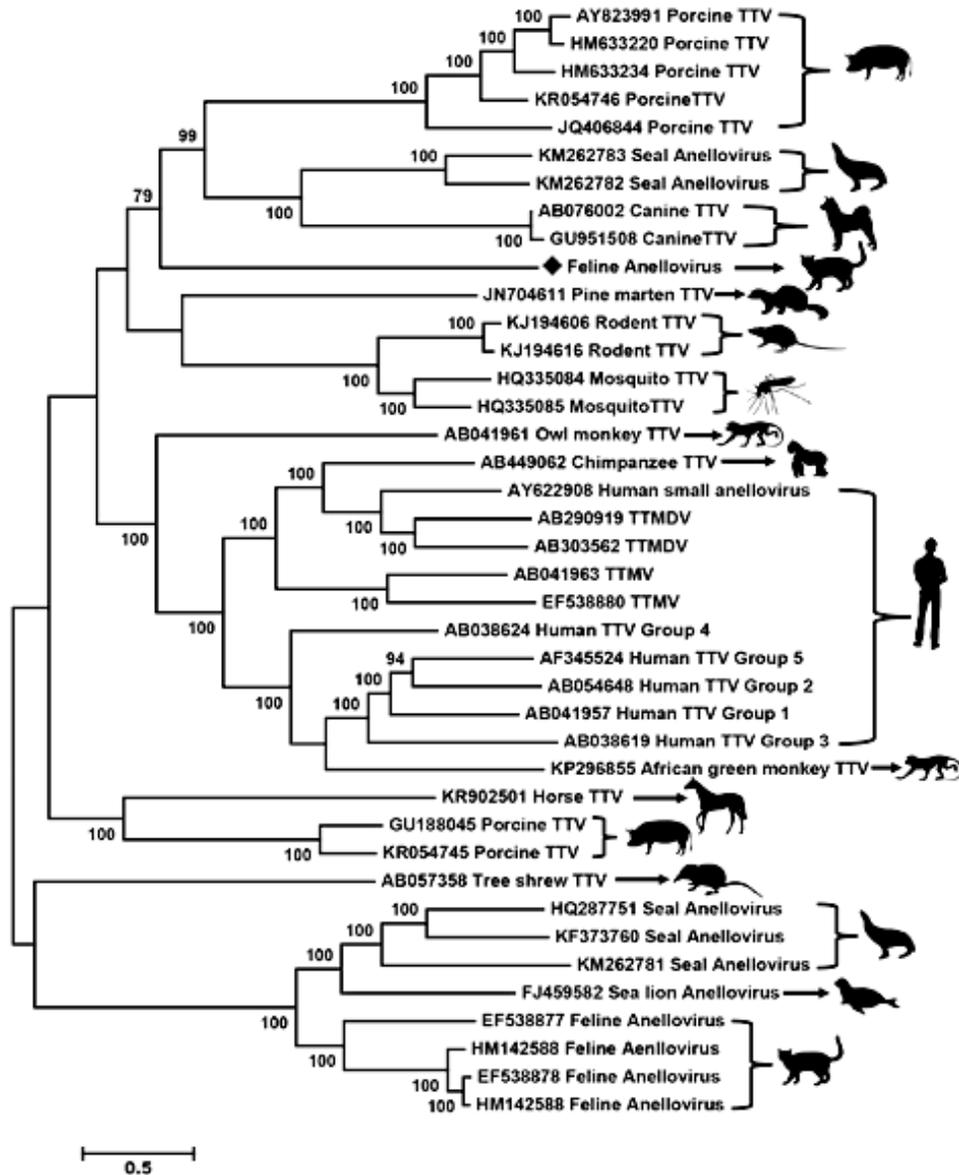
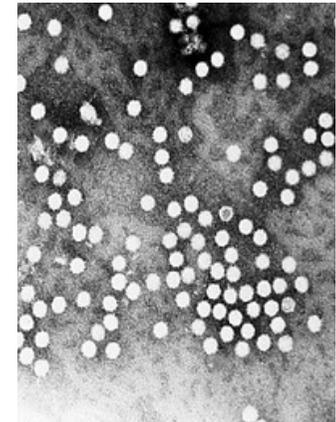
Entérovirus

Rhinovirus

Roséolovirus

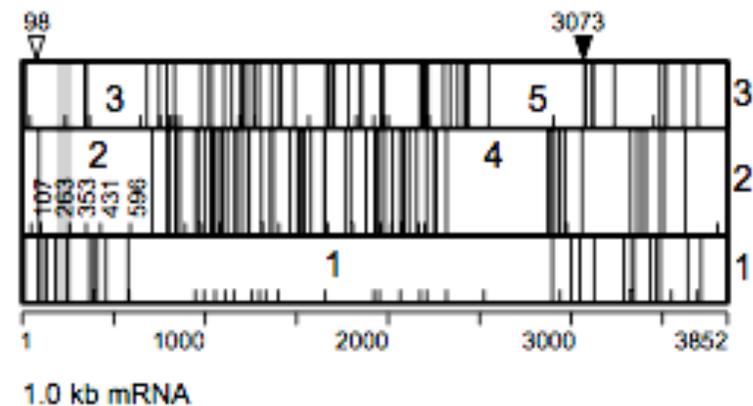
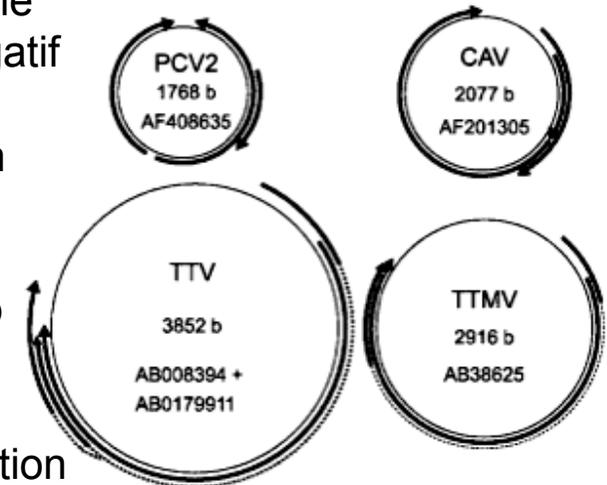
Anellovirus

Alphatorquevirus = Torque teno virus 1-29 (TTV)
 Betatorquevirus = Torque teno mini virus (TTMV)



Virus à ADN simple
 brin circulaire négatif
 (2-3,9 kb), non
 enveloppé, 30 nm
 diamètre

2 ORF en overlap
 partiel codant 5-7
 protéines par
 initiation transcription
 alternative



2567* 3074 Frame 3
ORF5

Latence Anellovirus: commensalisme, mutualisme, parasitisme ?

Pas de système de culture = incertitudes sur biologie interaction cellules et hôte

ORF1 = capsid ?

+ autres ORF probables =

Effecteur inhibant NF-kappa B ?

Effecteur facilitant persistance virale ?

Effecteur induisant apoptose dépendante de P53 ?

Epidémiologie

Distribution globale dans la population générale, prévalence >90%

Séropositivité pour VP1 = 100% (Ott et coll. 2000 J Gen Virol)

Initialement suspectés d'être transmis par transfusion, mais plus global (mère-enfant)

Rôle symbiose à long terme persistance Anellovirus ?

Neutre = commensalisme simple

Favorable = mutualiste = immunostimulation ?

Défavorable = parasitique = hépatites, maladies respiratoires, hémopathies autoimmunité, immunosénescence ? (Reddy et coll. 2013. Curr Opin Rheumatol)

Bases latence Anellovirus

Virémie dépendante état immunitaire inné et adaptatif hôte (Maggi et coll. 2011. Clin Vaccine Immunol; Moen et coll. 2003. J Med Virol)

Echappement TTV et TTMV chez sujets sains ?

Variabilité du virus:

Contrairement aux virus ADN double-brin (HPV et HPYV), virus ADN simple-brin hautement variables (Biagini P. 2009. Current Top Microbiol Immunol) = 29 espèces de TTV / 5 génogroupes, 12 espèces TTMV / 15 espèces TTMDV

Génome très petit: 1,2 – 2,9 kb

Variabilité sérotypique intense sans affecter capacités infection/réplication ? (Biagini P. 2009. Curr Top Microbiol Immunol)

95 % des enfants suivis prospectivement séroconvertissent pour l'ensemble de ces espèces (McElvaniaTeKippe et coll. 2012. PLoS One)

Persistance = persistance réelle ou réinfections permanentes par des virus ubiquitaires ?

Virome dans compartiment systémique

Virus retrouvés à fréquence croissante avec âge = Herpesvirus (virus ADN)

Herpes simplex 1, 2 (HSV-1, 2)

Virus Epstein-Barr (EBV)

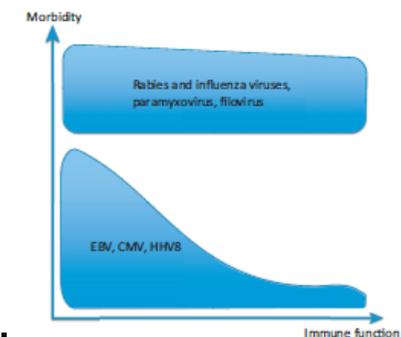
Cytomegalovirus (CMV)

HHV-6, 8

Surveillance-PCR chez sujets sains, fébriles +/- immunodéprimés: détection possible de chacun de ces virus dans les tissus, voire le sang. Virus leucotropes (Zumla A. 2000. Mandell, Douglas, Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases)

Essentiel de bien caractériser situations:

- Latence avec ADN viral dans les cellules
- Cycle productif particules virales asymptomatique
- Cycle productif particules virales avec symptômes cliniques: lymphomes et sarcomes (EBV, HHV8), encéphalites (HSV, CMV, EBV, HHV6), syndrômes inflammatoires digestifs (CMV, HHV6)



Rôle du microbiote ? (Caldwell et coll. 2010. Cell; Kuss et coll. 2011. Science)

Virome latent et santé

Hypothèse: virus parfaitement adaptés à leur hôte =
cliniquement silencieux

Equilibre idéal avec hôte = absence de contre-sélection =
persistance et transmission facilitée

Situation plus complexe ?

Possibilité que certains des virus reconnus comme associés à portage asymptomatique chez l'homme jouent un rôle jusqu'à présent ignoré sur sa santé comme microbiote bactérien, dans domaines en rapport avec potentiel d'interférence qu'ont les virus avec la physiologie des mammifères:

- Maturation/modulation des réponses immunitaires
- Maturation du système nerveux et modulation activités cognitives comportement...
- Autres ?

Virome latent et santé

Sujet largement ouvert:

La plupart des HPV sont considérés comme des commensaux de la peau ne causant pas de lésions significatives = réplication et excrétion chroniques asymptomatiques (symbiose avec conséquence à sens unique, la peau n'assurant que la réplication et la diffusion des virus excrétés)

Hypothèse récente = mutualisme: certains beta-HPV pourraient activement participer à prolifération kératinocytes durant processus de réparation de blessures cutanées (Lazareczyk et coll. 2009. Microbiol Mol Biol Rev)

Virome latent et santé: protection anti-infectieuse

GBV-C



Certaines infections virales chroniques sont capables de moduler les réponses immunitaires et de protéger contre une "tierce-infection"

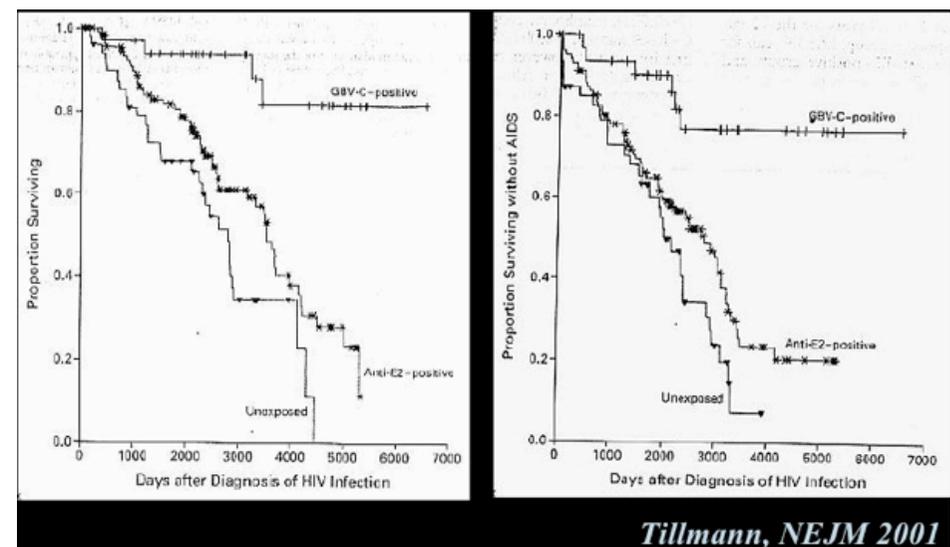
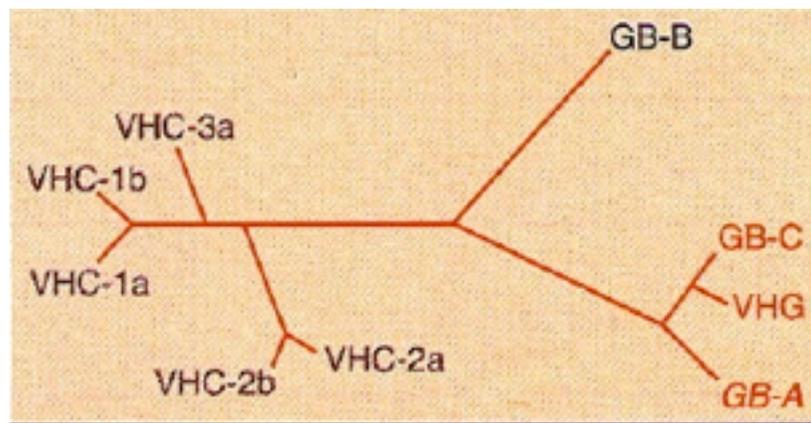
GBV-C (GB Virus type C) = Virus Hépatite G, Flavivirus lymphotrophique (parenté avec HCV) ayant équivalents chez les primates du Nouveau Monde (GBV-A & GBV-B)

Retrouvé chez 1-4% des individus en Europe et 20 % dans les pays à bas revenus

Pas d'effet sur évolution hépatite C si co-infection (Bralet et coll. 1997.

Gastroenterology)

Aucune maladie associée à GBV-C mais plusieurs études ont montré effet bénéfique sur pronostic patients VIH+ (Tillmann et coll. 2001. *New Engl J Med*; Williams et coll. 2004. *New Engl J Med*)



Virome latent et santé: protection anti-infectieuse, GBV-C & VIH

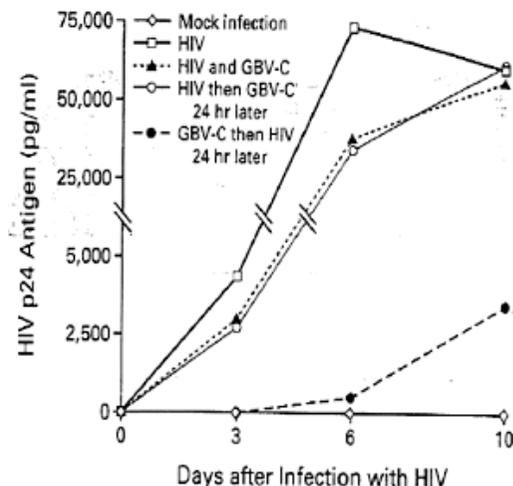
Données épidémiologiques soutenues par observation inhibition réplication VIH dans lymphocytes CD4+ infectés par GBV-C

Mécanismes = probablement multifactoriels (Bhattarai et coll. 2012. Trends Microbiol):

Diminution expression récepteur entrée VIH dans lymphocytes

Inhibition réplication VIH

Activation réponses innées: biais Th1, diminution apoptose lymphocytes, interférence avec expansion lymphocytes CD4+ en présence d'IL-2



Williams et coll. 2004. New Engl J Med

Retour sur latence Herpesvirus humains

Herpes simplex virus 1 & 2 (HSV1, HSV2)

Virus Varicelle Zona (VZV)

Cytomegalovirus humain (HCMV),

Herpesvirus humains 6 & 7 (HHV6, HHV7)

Virus Epstein Barr (EBV)

Herpesvirus du Sarcome de Kaposi (KSHV).

Virus divisés en 3 sous-familles (α , β , γ) sur base de similarités génétiques et biologiques

Bien qu'un adulte héberge en général plusieurs de ces virus, maladies sévères qui peuvent leur être attribués = rares en absence de déficits immunitaires congénitaux ou acquis

3 phases: infection aiguë (primo-infection), latence, réactivation(s)

Virome latent et santé: protection anti-infectieuse, gamma-herpes murin et tiers-pathogènes

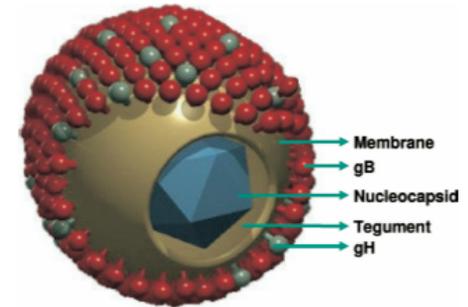


FIG. 2. Virtual three-dimensional model of HCMV showing various components of the virus. (Adapted from <http://www.biografix.de/> with permission.)

Infection chronique de la souris par virus Herpes de profil similaire aux infections humaines par EBV et CMV activent système immunitaire inné et protègent contre infection par "tiers pathogènes, y compris bactériens = *Listeria monocytogenes* et *Yersinia pestis* (Barton. 2007. Nature)

Humains tous en contact avec des Herpesvirus multiples, surtout durant enfance et l'adolescence

Suite à guérison primo-infection, ces virus établissent état de latence

Latence persiste toute la vie, généralement vue comme symbiose parasitaire avec réactivations virales et maladies pouvant s'y rapporter (lymphomes, cancers, maladies inflammatoires intestinales, oculaires, etc...)

Autres situations:

Protection souris contre Plasmodium (Haque et coll. 2004. Clin Exp Immunol)

Protection contre Adenovirus type 1 (Nguyen et coll. 2008. Virology)

LETTERS

Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection

Erik S. Barton^{1†}, Douglas W. White^{1,5}, Jason S. Cathelyn², Kelly A. Brett-McClellan¹, Michael Engle³, Michael S. Diamond^{1,2,3}, Virginia L. Miller^{2,4} & Herbert W. Virgin IV^{1,2}

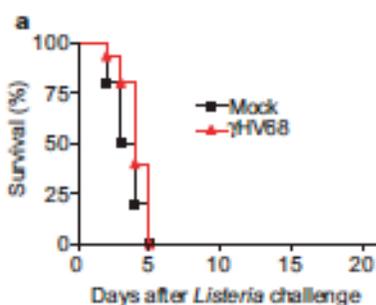
Souris infectées de façon latente par un gamma-Herpesvirus 68 (proche EBV humain) ou un Cytomégalovirus murin (proche CMV humain) sont rendues résistantes à infection par *Listeria monocytogenes* ou *Yersinia pestis*. Protection induite par latence virale non spécifique = innée impliquant production prolongée Interféron-gamma et activation systémique macrophages.

Latence virale active niveau immunité innée, permettant protection contre infection subséquente.

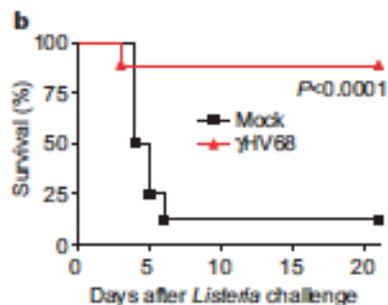
Possibilité réglage de l'immunité systémique, y compris contre les autoantigènes et les allergènes du fait du biais de production de cytokines maintenu par l'infection virale latente.

Virome latent et santé: protection anti-infectieuse, gamma-herpes murin et Listeria

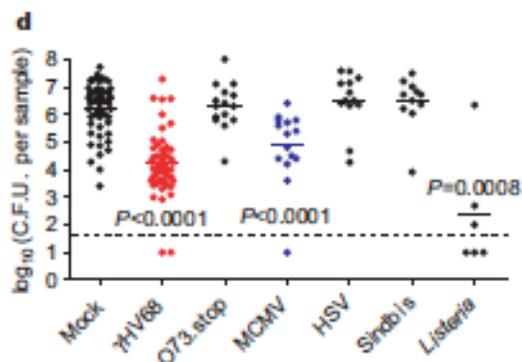
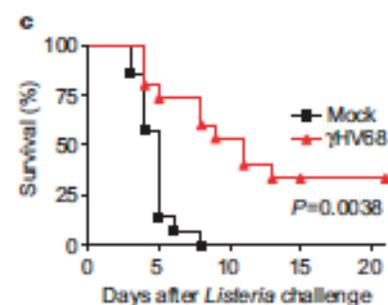
+ 1 semaine
post inoculation virus



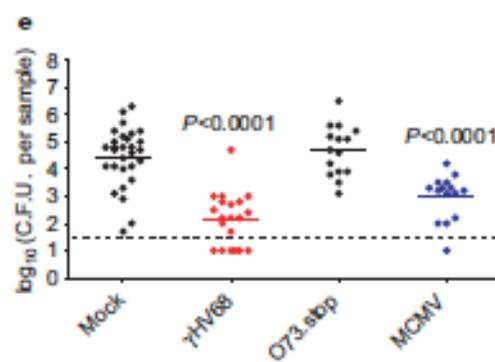
+ 4 semaine



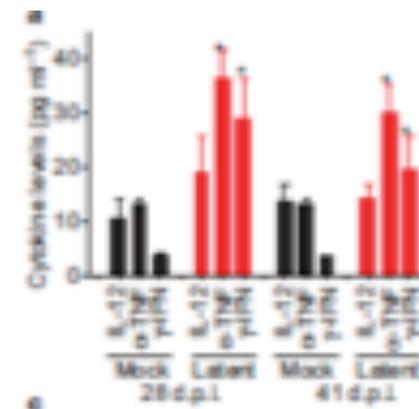
+ 12 semaine



Rate



Foie



Confirmé par Yager et coll. 2009. Viral Immunol

Symbiose mutualiste ou simplement guérison tardive ?

Débat important:

Yager et coll montrent que la protection croisée contre *L. monocytogenes* dure 5 mois, (2 mois de plus que celle observée par Barton et coll), mais cesse au bout de 6,5 mois après infection par HV68...

Deux questions essentielles (Barton et coll. 2009. *Viral Immunol*):

1 – Est-ce qu'une protection croisée temporaire, contemporaine de la phase aiguë et disparaissant, en dépit de l'entrée en latence du virus peut être considérée comme une symbiose mutualiste au sens où il ne s'agit pas d'un événement circonstanciel, mais d'un processus qui a pesé dans l'évolution de l'espèce concernée, lui permettant de résister à certain pathogènes

2 – L'effet de protection croisée disparaît-il totalement après l'entrée en latence ou se poursuit-il sur un mode plus atténué ou différent non pris en compte par les modèles expérimentaux ?

Des réponses ?

1 – Est-ce qu'une protection croisée temporaire, contemporaine de la phase aiguë et disparaissant, en dépit de l'entrée en latence du virus peut être considérée comme une symbiose mutualiste au sens où il ne s'agit pas d'un événement circonstanciel, mais d'un processus qui a pesé dans l'évolution de l'espèce concernée, lui permettant de résister à certains pathogènes ?

Permanence du processus n'entre pas dans la définition de la symbiose, même si intuitivement on peut considérer que la longueur du processus par rapport à la durée de vie de l'individu a plus de chance d'impacter sur son aptitude (fitness)/reproduction/évolution/durée de vie

Les infections à Herpesvirus surviennent essentiellement au cours de l'enfance et de l'adolescence, ces virus sont nombreux, la primo-infection est le plus souvent latente

Formes cliniques sévères rares hormis susceptibilité génétique ou immunosuppression
Argumentaire possible considérant ce groupe de virus ADN double brins comme un "collectif symbiotique" (> 8 virus) offrant une protection croisée anti-infectieuse à la période la plus importante dans la reproduction de l'espèce

2 – L'effet de protection croisée disparaît-il totalement après l'entrée en latence ou se poursuit-il sur un mode plus atténué ou différent non pris en compte par les modèles expérimentaux ?

Expériences citées répondent NON, mais sont-elles à la hauteur de la complexité de la question. Challenge IP par *L. monocytogenes* contre un seul virus du "collectif"
histoire scientifique de l'impact positif ou négatif de la latence virale reste à écrire...

Impact latence Herpesvirus sur système immunitaire

Suite à découverte progressive Herpesvirus, absence symptômes et réplication virale détectable, faible expression de gènes viraux durant la latence virale = phase était simplement silencieuse ? (quiescente)

Réponse anti-virale au repos se résumait à présence de lymphocytes T mémoire prêts à répondre si réactivation ?

Concept de quiescence immunologique en regard de latence virale remis en question:

Ni le virus en latence, ni les réponses de l'hôte à ce virus ne sont réellement quiescentes durant latence

Méthodes très sensibles (qPCR) montrent que trois sous-familles Herpesvirus produisent virions infectieux aux surfaces épithéliales/muqueuses de manière quasi continue chez des sujets a priori sains (Hadinoto et coll. 2009. PLoS Pathogens; Tronstein et coll. 2011. JAMA)

Latence maintenant vue comme phase marquée par entrée permanente, de faible niveau, de cellules infectées dans un cycle de réplication virale
Réactivations à bas bruit vs vraie phases de réactivation

Profil immunologique phase latence Herpesvirus

Surtout étudiée pour HSV1, HCMV, EBV (Ducmann et coll. 2005. Viral Immunol; Callan MF. 2004. Microbes Infect; Moss P & Kahn N. 2004. Human Immunol)

Réponse cellulaire T durant la latence virale considérable:

10-20 % lymphocytes mémoire CD4+ et CD8+ circulants chez adulte sain = spécifiques HCMV (Sylvester et coll. 2005. J Exp Med)

5-10% lymphocytes mémoire CD8+ chez porteurs sains EBV (Callan MF. 2004. Viral Immunol)

x2 dans tissu lymphoïde amygdales

Moins spectaculaire pour HSV1

Ces cellules montrent potentiel rapide de réactivation en présence Herpesvirus respectifs avec rapide induction cytokines (IFN-gamma et autres) et induction puissantes réactions cytotoxicité (Haller et coll. 2007. Blood)

En absence restimulation antigénique *ex vivo*, signes d'exposition antigénique récente = prolifération spontanée (Belz et coll. 2001. J Virol)

Profil immunologique phase latence Herpesvirus

En dépit absence de symptômes cliniques, période de latence virale (HCMV, EBV) marquée par intense activité interaction virus-hôte résultant en génération large pool de lymphocytes CD4+ et CD8+ hautement fonctionnel se maintenant pour la vie

Large compartiment lymphocytes T essentiel pour contrôler réactivation virale dont risque est permanent

Offre donc aussi possibilité de maintien d'une immunité hétérologue (Welsch et coll. 2010. Immunol Rev)

Profil immunologique phase latence Herpesvirus

Infection IN par Herpesvirus

Humain = HSV1 (pas d'alpha-herpesvirus murin)

Murins = MCMV et MHV68

Respectivement équivalents HCMV et EBV

Infection résolue après 1 mois = latence

Souris sacrifiées, rate prélevée (analyse réponses systémiques), **transcriptome global**

Patterns complexes d'induction et de répression de gènes = latence pas situation biologiquement neutre

Induction gènes prolifération cellulaire

(cohérent avec prolifération *ex vivo*)

Seul MHV68 produit – seul ou en association –

pattern indiquant inflammation et réponse immunitaire

Surtout IFN-gamma

Mutant ORF73 cause infection aiguë, mais incapable

de soutenir infection latente = perte signatures

Difficile de généraliser

White et coll. 2012. Immunol Rev

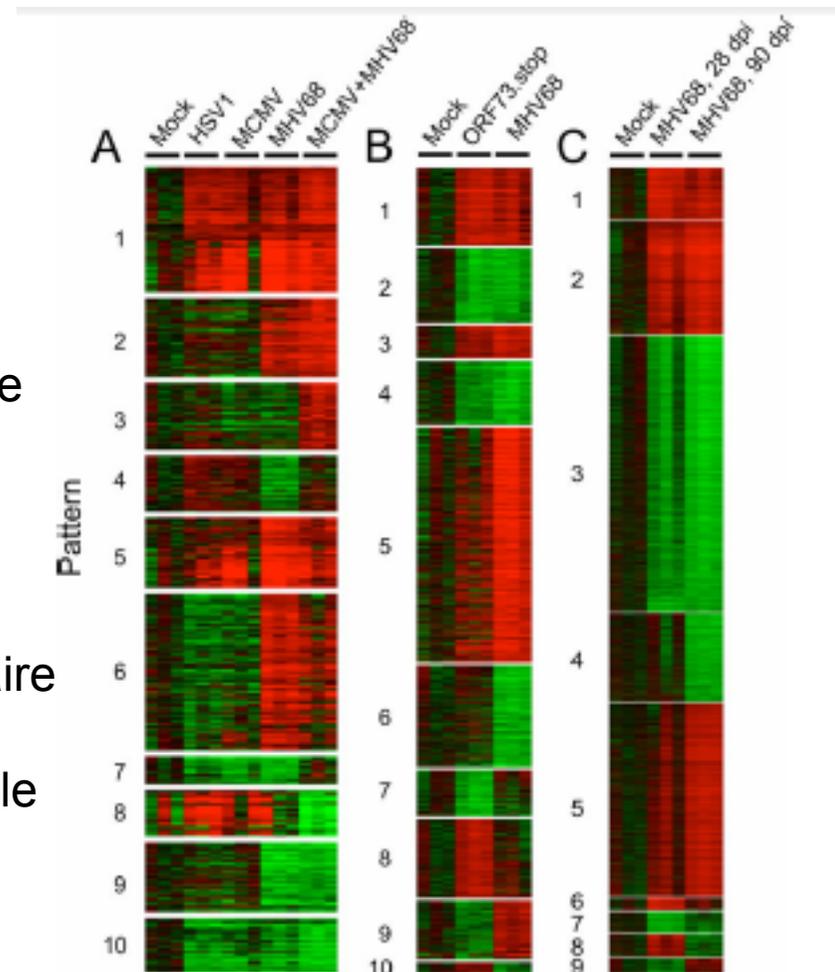


Fig. 1. Effects of herpesvirus infection on host transcription. Wildtype (C57BL/6/J) mice were infected with HSV1, MCMV, MHV68, latency-deficient MHV68 mutant (ORF73.stop), or both MCMV and MHV68 combined. All infections were performed with 1×10^5 plaque forming units of virus, administered intraperitoneally. Twenty-

Modèle de "symbiose collective mutualiste"

Equivalent holobiotte homme/mammifères-bactéries ?

Unité de sélection = homme/mammifère-collectif herpesvirus ?

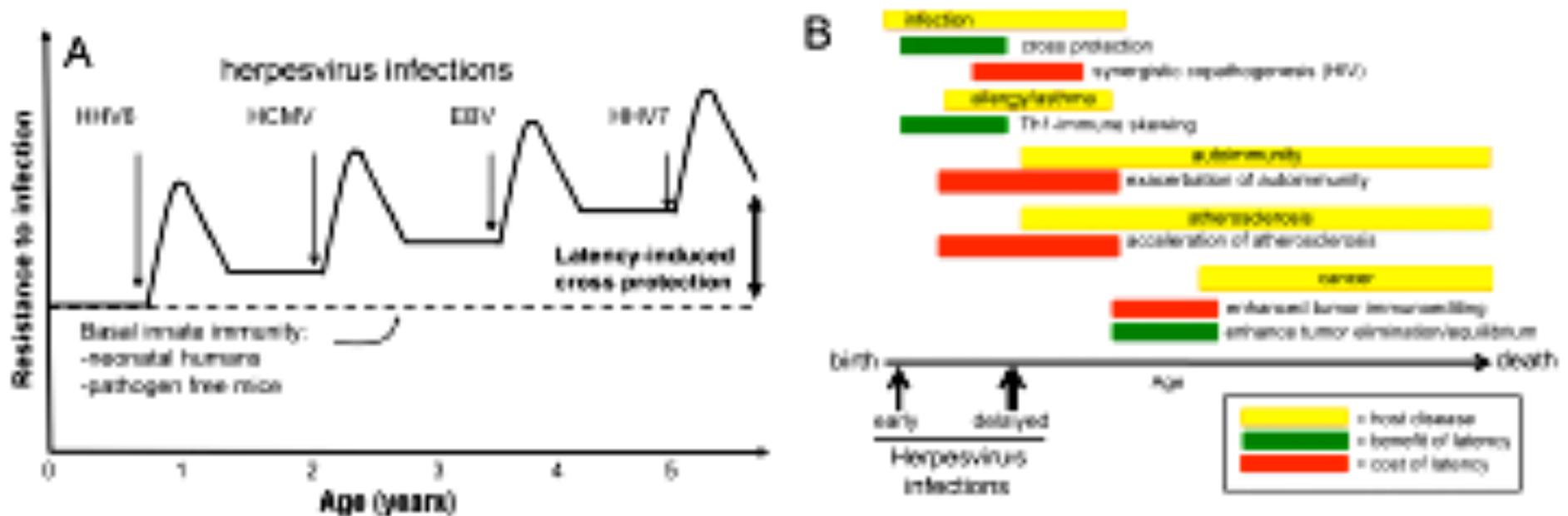


Fig. 4. Age-dependent outcomes in herpesvirus immunomodulation

(A) Herpesvirus latency as a mutualistic symbiosis to promote cross protection from secondary infection. This hypothesis postulates that all organisms are born with

Trained Immunity: A Memory for Innate Host Defense

Mihai G. Netea,^{1,*} Jessica Quintin,¹ and Jos W.M. van der Meer¹

¹Department of Medicine and Nijmegen Institute for Infection, Inflammation, and Immunity, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

*Correspondence: m.netea@aig.umcn.nl

DOI 10.1016/j.chom.2011.04.006

Immune responses in vertebrates are classically divided into innate and adaptive, with only the latter being able to build up immunological memory. However, although lacking adaptive immune responses, plants and invertebrates are protected against reinfection with pathogens, and invertebrates even display transplant rejection. In mammals, past “forgotten” studies demonstrate cross-protection between infections independently of T and B cells, and more recently memory properties for NK cells and macrophages, prototypical cells of innate immunity, have been described. We now posit that mammalian innate immunity also exhibits an immunological memory of past insults, for which we propose the term “trained immunity.” Understanding trained immunity will revolutionize our view of host defense and immunological memory, and could lead to defining a new class of vaccines and immunotherapies.

Virome: pour le meilleur... et pour le pire HCMV et sénescence du système immunitaire

Réponse spécifique aux Herpesvirus médiée par lymphocytes T varie avec âge
Portion croissante population lymphocytes CD8+ (moins pour lymphocytes CD4+) dirigée contre CMV

Chez certains sujets âgés, > 40 % du répertoire cellules T spécifique du CMV
= **"inflation mémorielle"**

Lymphocytes T CMV-spécifiques présentent signes différenciation terminale mais demeurent capables de réactivation en présence antigènes viraux, sont cytotoxiques, produisent IFN-gamma et TNF-alpha et contrôlent la réactivation du CMV, même chez personnes très âgées (Libri et coll. 2011. Immunology; Snyder et coll. 2008. Immunity)

Cependant ces lymphocytes (CD28-CD57+) sont hypofonctionnels et submergent lymphocytes T naïfs dont disponibilité permettrait reconnaissance nouveaux antigènes (Khan N. 2007. Arch Immunol Ther Exp; Pawelec et coll. 2010. J Comp Pathol; Gress et coll. 2009. J Clin Invest)

Virome: pour le meilleur... et pour le pire HCMV et sénescence du système immunitaire

Présence d'un grand nombre de ces cellules corrèle avec:

- Une réponse diminuée à l'infection par EBV (Khan et coll. 2004. J Immunol)
- Une mauvaise réponse au vaccin contre la grippe (Trzonkowski et coll. 2003. Vaccine)

Cependant, "inflation mémorielle" au CMV peut débuter très tôt – dès l'enfance – et pour autant ne semble pas altérer la réponse aux infections (vaccin rougeole et enterotoxine B staphylococcique) (Miles et coll. 2008. Immunology)

Lien entre inflation mémorielle au CMV et immunosénescence demeure à démontrer

N'est au mieux qu'un élément de l'immunosénescence

Virome: pour le meilleur... et pour le pire
EBV et maladies inflammatoires/autoimmunes, cancer,
athérosclérose et asthme/atopie

Etudes épidémiologiques complexes du fait de la grande
prévalence de l'infection EBV dans la
population générale

Des corrélations ont été établies entre infection latente par EBV
et des maladies inflammatoires/autoimmunes comme
lupus érythémateux disséminé et sclérose en plaques
Si liens réels, complexité, susceptibilité génétique ?

Même chose pour EBV-oncogénèse et EBV-athérogénèse

Inversement, l'infection EBV pourrait avoir un effet protecteur
contre asthme et atopie

Futur du virome...

Virus amis, ennemis... ou les deux ?

Catalogage du virome des mammifères

Nécessité connaître diversité et prévalence virus présents dans et sur hôte
Séquençage profond" = métaviromique = approche la plus adaptée compte tenu exhaustivité et de abaissement coûts

Développer méthodes de culture *in vitro* de ces virus (ex: Anellovirus incultivables) afin de progresser dans expérimentation

Etablir modèles *in vitro* d'infection nécessitant innovation en cultures cellulaires, approches 3D comme organoïdes

Ces systèmes peuvent être complexifiés en ajoutant d'autres "acteurs": bactéries, cellules immunitaires, etc...

Etablir/améliorer modèles animaux infection (murins) afin d'identifier nouvelles propriétés virales en rapport avec modulation immunité, oncogénèse, sénescence: modèles (MNV, MCMV, MNV, etc...)

Tenter adapter à modèles murins des virus commensaux (ex: virus ADN simple brin)

Développer études systémiques, multiparamétriques sur cohortes sujets sains ou patients afin de dégager, en complément des études expérimentales, les complexes en interaction: virus, bactéries, gènes, environnement