

NOUVELLE

La mitophagie : une stratégie du virus d'Epstein-Barr pour échapper à l'immunité innée

Damien Glon, Marion Lussignol, Audrey Esclatine

Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Institut de biologie intégrative de la cellule (I2BC), 5 rue Jean-Baptiste Clément, 91198 Gif-sur-Yvette, France.
audrey.esclatine@universite-paris-saclay.fr

> Les virus ont développé différentes stratégies pour échapper à l'immunité cellulaire afin d'assurer leur survie au cours de l'évolution. Les virus de la famille des *Herpesviridae* en sont un bon exemple : ces virus persistent à vie dans l'organisme hôte grâce à leur faculté à entrer dans une phase de latence dans les cellules qu'ils infectent. Sous l'effet de divers stress, ces virus peuvent ensuite se réactiver et reprendre un cycle productif. Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un γ -herpesvirinae ubiquitaire, car on estime qu'environ 90 % de la population mondiale a développé des anticorps contre ce virus. L'EBV infecte principalement les cellules épithéliales de l'oropharynx ainsi que les lymphocytes B. Il est l'agent causal de la mononucléose infectieuse, et peut également être responsable de certains cancers, comme le lymphome de Burkitt ou le carcinome du nasopharynx.

La protéine BHRF1 (*BamHI right forward 1*), codée par l'EBV, est un homologue de Bcl-2, une protéine impliquée dans divers processus cellulaires, comme

l'apoptose ou l'autophagie [1]. La première fonction connue de BHRF1 est sa capacité à bloquer l'apoptose, en relation avec sa localisation mitochondriale [2], mais nous avons récemment montré, avec nos collaborateurs, que BHRF1 perturbe aussi la dynamique et le fonctionnement des mitochondries [3]. Les mitochondries sont des organites dynamiques qui subissent des processus de fission et de fusion afin de former un réseau et de maintenir leur homéostasie [4]. Lorsque le réseau mitochondrial est altéré, certaines fonctions mitochondriales le sont également. Les mitochondries jouent un rôle important lors de l'induction de l'immunité innée antivirale [5]. La protéine virale BHRF1, en agissant sur les mitochondries, est capable d'inhiber cette immunité [3].

BHRF1 perturbe l'organisation des mitochondries pour former des mito-agrésomes

Lorsque la protéine BHRF1 est exprimée dans des cellules épithéliales, elle

entraîne d'importantes modifications de la longueur des mitochondries et de leur organisation dans la cellule. En effet, BHRF1 induit la fragmentation des mitochondries par un processus de fission impliquant, entre autres, la protéine Drp1 (*dynamamin-related protein 1*) [6]. BHRF1 induit également l'agrégation des mitochondries à proximité du noyau, sous la forme de structures appelées mito-agrésomes (*Figure 1*). Cette agrégation des mitochondries est aussi observée en contexte infectieux, lorsque le cycle productif de l'EBV est réactivé dans des cellules épithéliales ou des lymphocytes B infectés par le virus de manière latente.

Les mito-agrésomes permettent l'induction de la mitophagie

L'autophagie est un mécanisme, conservé chez tous les organismes eucaryotes, qui permet la dégradation de constituants cellulaires, tels que des protéines de longue durée de vie et des organites. Elle se déroule en plusieurs

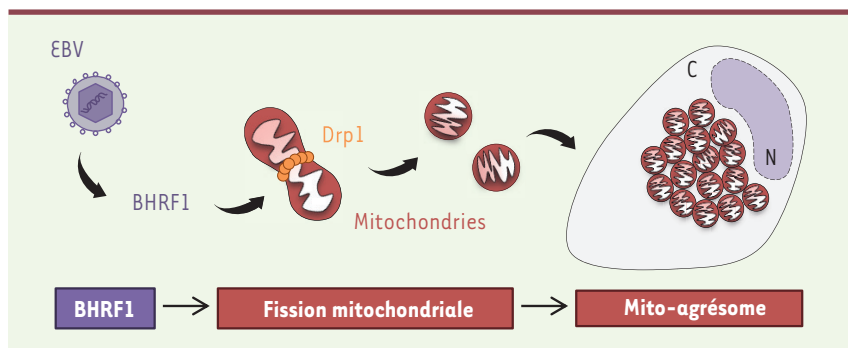


Figure 1. BHRF1 induit la formation de mito-agrésomes. BHRF1, une protéine codée par l'EBV, se localise au niveau des mitochondries pour en modifier l'organisation. Cette protéine virale induit tout d'abord la fragmentation des mitochondries en recrutant et activant Drp1. Elle entraîne ensuite l'agrégation des mitochondries à proximité du noyau, formant ainsi des mito-agrésomes. N : noyau ; C : cytoplasme.

étapes, et implique des vésicules à double membrane (autophagosomes) capables d'englober des portions de cytoplasme, qui seront dégradées à la suite de la fusion de l'autophagosome avec le lysosome (→). Des protéines de la famille Bcl-2 sont connues pour

(→) Voir le numéro thématique *Autophagie*, m/s n° 3, mars 2017, pages 213-340

moduler l'autophagie. La plupart l'inhibent, comme Bcl-2 ou Bcl-X_L, en interagissant avec le régulateur bécline 1, tandis que d'autres l'activent, comme BAD, Bim ou PUMA [1]. BHRF1, qui possède deux domaines d'homologie à Bcl-2, stimule l'autophagie, entraînant une importante accumulation de vésicules autophagiques [3]. Cette induction de l'auto-

phagie est nécessaire pour la formation des mito-agrésomes. L'homéostasie mitochondriale implique le processus autophagique, notamment pour dégrader des mitochondries surnuméraires ou endommagées [7]. Cette dégradation sélective des mitochondries est appelée mitophagie [8]. Certaines études ont montré que la fission mitochondriale ainsi que la formation de

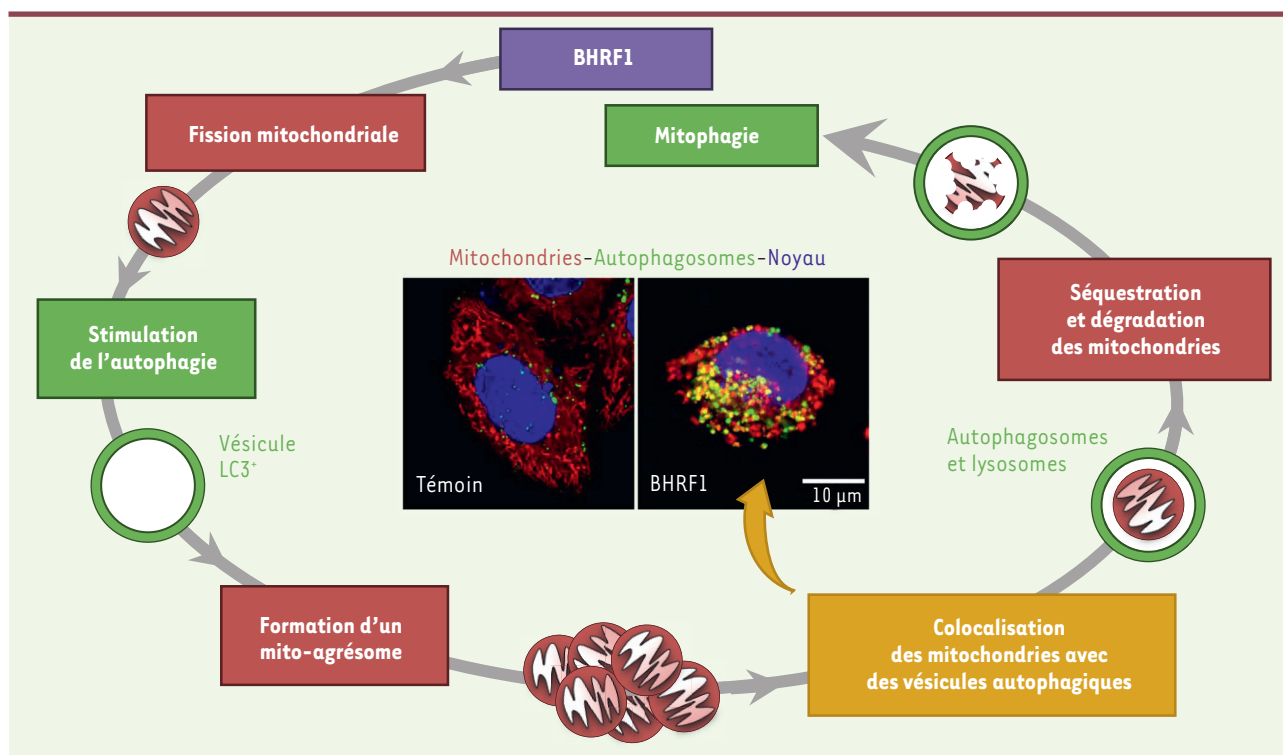


Figure 2. BHRF1 induit la mitophagie. À la suite de la fission mitochondriale, BHRF1 stimule l'autophagie en accumulant des autophagosomes (vésicules LC3⁺), ce qui est nécessaire à la formation des mito-agrésomes. Dans ces mito-agrésomes, une partie des mitochondries est contenue dans des vésicules qui ont un pH acide. En microscopie confocale, on observe que certaines mitochondries sont colocalisées avec des autophagosomes (marquage jaune sur la photo ; échelle = 10 μm) et des lysosomes. Les mitochondries sont donc contenues dans des vésicules autophagiques. De plus, cette séquestration des mitochondries est suivie de la dégradation d'une partie d'entre elles.

mito-agrésomes facilitaient l'induction de la mitophagie [9, 10]. Compte tenu de l'impact de BHRF1 sur les mitochondries et l'autophagie, une potentielle activation de la mitophagie par BHRF1 a été explorée. Grâce à des sondes fluorescentes sensibles au pH, on peut observer qu'une partie des mitochondries, sous forme de mito-agrésomes induits par BHRF1, est présente dans des compartiments qui ont un pH acide et identifiés comme étant des vésicules autophagiques (autophagosomes et lysosomes). Certaines de ces mitochondries sont dégradées, confirmant l'induction de la mitophagie par BHRF1 (Figure 2).

Inhibition de la réponse antivirale par BHRF1

Les mitochondries possèdent à leur surface des récepteurs MAVS (*mitochondrial antiviral signaling*) qui sont indirectement impliqués dans la détection des infections virales. Ainsi, ces récepteurs MAVS peuvent être activés à la suite de la détection par l'hélicase RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1*) de la présence d'ARN viraux dans le cytoplasme de la cellule. Après son activation, MAVS induit une cascade de signalisation qui aboutit à la synthèse d'interférons (IFN), cytokines aux propriétés antivirales [11]. Ainsi, les mitochondries sont des organites pivots dans l'établissement de la réponse immunitaire innée.

La séquestration des mitochondries dans des vésicules autophagiques et leur dégradation sont autant d'éléments suggérant que BHRF1 pouvait altérer la réponse cellulaire induite par l'EBV. Cette hypothèse a été testée, notamment en mesurant le niveau de la réponse IFN grâce à un système rapporteur permettant d'évaluer l'activation du promoteur du gène codant l'IFN- β . Nous avons ainsi pu montrer que BHRF1 bloque l'initiation de la réponse IFN. De plus, cet effet inhibiteur dépend à la fois de l'autophagie et de la fission mitochondriale (Figure 3).

La protéine BHRF1 joue donc un rôle important dans l'infection par l'EBV en lui permettant d'échapper aux

défenses immunitaires innées de la cellule infectée. Cette découverte étaye l'hypothèse selon laquelle BHRF1 pourrait participer à la tumorigenèse associée aux infections par EBV. En effet, l'expression de BHRF1 au cours de la période de latence a été associée à une plus grande résistance des cellules aux traitements anti-tumoraux [12]. Compte tenu des propriétés antiprolifératives des IFN de type I et II [13], BHRF1, en inhibant la production de l'IFN- β (appartenant aux IFN de type I) pourrait favoriser le développement de cancers.

Détruire pour survivre : une stratégie commune à différents virus

Plusieurs autres études ont révélé comment différents virus modulent la dynamique et le devenir des mitochondries afin de contrecarrer l'immunité innée. Le virus de l'hépatite C, notamment, induit d'importantes modifications mitochondriales dans les cellules qu'il infecte afin de réduire la défense antivirale et améliorer sa réplication [14]. La protéine non structurale PB1-F2 du virus de la grippe A induit la dégradation de MAVS par mitophagie pour atténuer l'immunité innée [15]. L'ensemble de ces découvertes suggère que la dégradation des mitochondries induite à la suite d'une infection virale constituerait un mécanisme proviral, car elle permettrait d'atténuer les défenses innées de la cellule et d'assurer la persistance virale. \diamond

Mitophagy: a strategy of the Epstein-Barr virus to evade innate immunity

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont été réalisés grâce à des financements provenant du CNRS, de l'université Paris-Saclay, du DIM MALINF Région Île-de-France, et de l'agence nationale de la recherche (ANR-14-CE14-0022).

LIENS D'INTÉRÊT

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

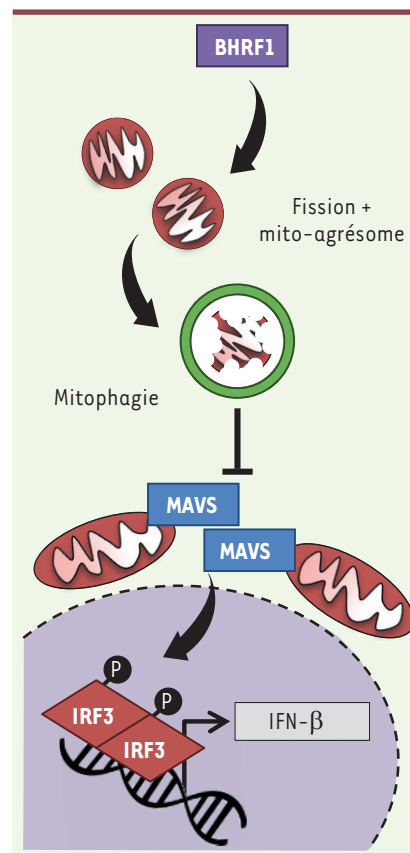


Figure 3. La mitophagie induite par BHRF1 est à l'origine de l'inhibition de la réponse interféron. La présence du récepteur MAVS à la surface des mitochondries en fait des organites essentiels dans le déclenchement de l'immunité innée. En induisant la mitophagie, BHRF1 réduit cette défense antivirale car la séquestration des mitochondries ainsi que leur dégradation limitent l'activité de MAVS, qui n'est alors plus en mesure d'activer le facteur de transcription IRF3 (*interferon regulatory factor 3*). Ce dernier ne parvient donc plus au noyau cellulaire, et ne stimule plus la transcription du gène codant IFN- β .

RÉFÉRENCES

- Levine B, Sinha S, Kroemer G. Bcl-2 family members. *Autophagy* 2008 ; 4 : 600-6.
- Henderson S, Huen D, Rowe M, et al. Epstein-Barr virus-coded BHRF1 protein, a viral homologue of Bcl-2, protects human B cells from programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 8479-83.
- Vilmen G, Glon D, Siracusano G, et al. BHRF1, a BCL2 viral homolog, disturbs mitochondrial dynamics and stimulates mitophagy to dampen type I IFN induction. *Autophagy* 2020 ; may 13 : 1-20.

RÉFÉRENCES

4. Liesa M, Palacín M, Zorzano A. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease. *Physiol Rev* 2009 ; 89 : 799-845.
5. Arnoult D, Soares F, Tattoli I, et al. Mitochondria in innate immunity. *EMBO Rep* 2011 ; 12 : 901-10.
6. Chang CR, Blackstone C. Dynamic regulation of mitochondrial fission through modification of the dynamin-related protein Drp1. *Ann NY Acad Sci* 2010 ; 1201 : 34-9.
7. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018 ; 19 : 121-35.
8. Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell* 2014 ; 157 : 65-75.
9. Burman J, Pickles S, Wang C, et al. Mitochondrial fission facilitates the selective mitophagy of protein aggregates. *J Cell Biol* 2017 ; 216 : 3231-47.
10. Randow F, Youle RJ. Self and non-self: How autophagy targets mitochondria and bacteria. *Cell Host Microbe* 2014 ; 15 : 403-11.
11. Vazquez C, Horner SM. MAVS Coordination of antiviral innate immunity. *J Virol* 2015 ; 89 : 6974-7.
12. Watanabe A, Maruo S, Ito T, et al. Epstein-Barr virus-encoded Bcl-2 homologue functions as a survival factor in Wp-restricted Burkitt lymphoma cell line P3HR-1. *J Virol* 2010 ; 84 : 2893-901.
13. Bekisz J, Baron S, Balinsky C, et al. Antiproliferative properties of type I and type II interferon. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010 ; 3 : 994-1015.
14. Kim S-J, Syed GH, Siddiqui A. Hepatitis C virus induces the mitochondrial translocation of Parkin and subsequent mitophagy. *PLoS Pathog* 2013 ; 9:e1003285.
15. Wang R, Zhu Y, Ren C, et al. Influenza A virus protein PB1-F2 impairs innate immunity by inducing mitophagy. *Autophagy* 2020 ; Feb 11 : 1-16.

