

Immunosuppression induite par les Herpèsvirus

Brigitte Autran

Hôpital de la Salpêtrière, Paris

Les herpèsvirus, et notamment ceux des groupes β et γ , induisent une immunosuppression. La raison en paraît peut-être trop simple : en effet, ils cohabitent avec les primates depuis tellement longtemps qu'ils ont dû s'adapter au système immunitaire et plus particulièrement à la réponse immunitaire spécifique médiée par les lymphocytes T et restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité.

Les virus ont choisi des systèmes d'évasion au système immunitaire en se focalisant sur le CMH.

Le CMV

Le CMV, comme les autres virus de cette famille, est capable de bloquer la présentation d'antigène par le CMH de classe I mais, également, l'expression à la surface des cellules, des molécules HLA de classe I et de classe II. On sait maintenant que le CMV interagit aussi avec des molécules HLA atypiques dont on commence seulement à comprendre les fonctions dans le système immunitaire.

Les constituants du virus

Certains composants du CMV sont cependant la cible du système immunitaire, comme la protéine du tégument pp65. L'enveloppe, également très immunogène, code pour de nombreuses cibles (gB, gH...) dont on découvre progressivement l'intérêt dans une perspective vaccinale.

La protéine US-28 se comporte comme un chémorécepteur qui interagit avec les propriétés de chimio-attraction du système immunitaire. Enfin, les glycoprotéines de membrane (US-10, US-2, US-11...) se lient aux molécules du CMH de classe I et II.

Le CMV a des phases de réactivation et des phases de latence, avec des cycles de réplication comportant trois phases : les phases très précoces, précoces retardées et retardées. Les protéines du virus sont produites à différentes phases de ce cycle et interagissent avec la réponse immunitaire ; elles sont aussi appelées des immuno-évasines car elles confèrent aussi au CMV la propriété d'échapper au système immunitaire et d'induire une immunosuppression, essentiellement au bénéfice du CMV lui-même.^[1] Mais, des signaux, envoyés à d'autres composants de la réponse immunitaire, pourront favoriser des infections associées (HHV6).

L'action du CMV sur le système immunitaire

Le CMV infecte notamment les *cellules présentatrices de l'antigène* qui présentent les antigènes aux lymphocytes avec la participation des molécules de classe I ou II du CMH. Les molécules de classe II présentent essentiellement des antigènes exogènes, adsorbés par la CPA alors que les molécules HLA de classes A, B et C présentent des antigènes produits dans le cytosol par les cellules. Les protéines adsorbées à la surface des CPA ne pénètrent jamais dans le cytosol et remontent à la surface des cellules.

Le virus bloque la capacité d'expression des molécules de classe II à la surface des cellules et sont capables d'inhiber la présentation de l'antigène aux lymphocytes CD4.

Le système d'entrée dans les molécules de classe I constitue l'une des cibles majeures du système d'immuno-évasion mis en jeu par le CMV. Les polypeptides d'origine virale sont récupérés par le protéasome et dégradés en petits fragments peptidiques. Ces derniers sont activement transportés

dans le cytosol jusqu'au réticulum endoplasmique par un système de transport (les « molécules TAP ») où les molécules de classe I se chargeront de ces peptides.

Huit glycoprotéines du CMV (US-2, US-8, US-11...) possèdent toutes un domaine (ER) qui leur permet de pénétrer dans le réticulum endoplasmique. US-2 et US-11 vont induire la dislocation des molécules de classe I, chargées d'antigène, pendant la période précoce de réplication virale du CMV. US-3 et US10 bloquent les molécules de classe I dans le réticulum et empêchent le transport vers l'appareil de Golgi et la surface de la cellule). Ce phénomène survient durant la phase « immédiate précoce » (*immediate early*) de la réplication virale. US-6 bloque le système de transport depuis le cytosol et semble avoir lieu au cours des phases tardives de la réplication virale. Il semble y avoir une action concertée de ces différentes molécules pour ne pas permettre aux molécules de classe I d'exporter les antigènes de CMV produits dans la cellule infectée vers la surface cellulaire.

L'action du CMV peut avoir pour effet d'empêcher également l'expression de molécules issues d'autres agents pathogènes présents en même temps, ou de molécules produites par la cellule infectée.

Les autres mécanismes d'évasion du CMV

De nombreux travaux ont confirmé que le CMV a également développé des mécanismes d'évasion permettant à l'antigène de ne pas être présenté par les molécules de classe II, faisant encore intervenir, notamment, l'US-2 et l'US-3.^[2-4] Les molécules de classe II ne sont pas correctement exportées vers la membrane car plusieurs mécanismes rentrent en jeu.

La dynamique de l'expression des molécules virales a été étudiée notamment chez des transplantés du poumon.^[5] Les protéines US-3 et US-10 apparaissent de façon très précoce au cours de l'infection, avant même que l'antigène pp-65 ne soit détectable et en même temps que l'ARN IE1. Cela signifie qu'elles bloqueront le démarrage de la réponse immunitaire et explique pourquoi des receveurs négatifs de donneurs positifs ne seront pas capables de développer une réponse immunitaire efficace contre le CMV.

Ce mécanisme immunosuppresseur est durable (les ARN de ces immuno-évasines sont détectables après la guérison clinique) et paralyse la réponse du système immunitaire dirigée contre le CMV et d'autres agents infectieux.

Autres mécanismes d'action

D'autres mécanismes permettent au CMV d'interagir avec le système immunitaire, essentiellement dans la cellule dendritique et avec d'autres molécules participant à la présentation de l'antigène.

Le CMV bloque *in vitro* le processus de maturation et la capacité de présentation des antigènes des cellules dendritiques directement infectées.^[6] Moutaftsi *et al.* ont également constaté une diminution d'expression de CD40, de CD80 et de CD86.^[6] Cette infection empêche encore l'activation des cellules dendritiques par un lipopolysaccharide d'origine bactérienne. En diminuant la présentation d'antigène, le CMV pourrait aussi réduire certains phénomènes de rejet via le blocage des interleukines.

Enfin, l'infection des cellules dendritiques se traduit par une limitation des capacités de prolifération et de cytotoxicité des lymphocytes T-CD4 et T-CD8 vis-à-vis d'autres antigènes.

A distance, le CMV est capable d'induire un blocage de l'activité inductrice des interférons sur l'expression des molécules de classe I et de classe II^[7] amplifiant encore les phénomènes précédents. Le CMV diminue sans doute aussi l'activité antivirale des interférons.

L'IL-10 virale produite par le virus est capable de mimer les effets de l'IL-10 humaine : inhibition de la prolifération des lymphocytes T, diminution des cytokines proinflammatoires, diminution de l'expression des molécules de classe I et II du CMH.^[8]

CMV et cellules NK

Les cellules NK sont capables d'agir dans les premières minutes d'une infection virale avant même l'activation des cellules T. A des phases extrêmement précoces de l'infection, US-2 et US-11 sont

capables de déclencher une activité de type NK^[9] tandis que l'UL-40 sera capable d'envoyer un très puissant signal négatif pour l'activité NK.^[10,11]

L'action sur les chimiokines

Les lymphocytes T sont capables de pénétrer dans les tissus grâce aux chimiokines. Le CMV échappe aux lymphocytes T en produisant des protéines (CMV UL-33, UL-78, US-27, et surtout US-28) qui ont des structures très proches de ces chimiokines et homologues de certains récepteurs.^[12,13] L'US-28 du CMV est capable de lier une série de chimiokines et de bloquer leur activité chimioattractive sur les lymphocytes T, en particulier. Elle peut également bloquer l'IL-8 qui est une chimiokine très importante pour les polynucléaires.

Le système immunitaire reste inefficace vis-à-vis d'une infection par le CMV chez des patients très immunodéprimés bien que les taux d'antigènes produits soient importants, notamment en phase précoce d'antigénémie.^[14] Il semble bien que les CD8 et CD4 soient incapables de produire des cytokines et notamment le TNF- α , essentiel pour la cytotoxicité.

Conclusion

Ces très nombreuses interférences entre le CMV ou les autres herpès virus et le système immunitaire limitent les capacités de réponse de l'hôte, essentiellement via les complexes du CMH. Le CMV peut également avoir des effets immunosuppresseurs à distance et qui amplifieront les premières interactions.

Références

1. Reddehase MJ. Antigens and immunoevasins: opponents in cytomegalovirus immune surveillance. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 831-44
2. Tomazin R, Boname J, Hegde NR, et al. Cytomegalovirus US2 destroys two components of the MHC class II pathway, preventing recognition by CD4+ T cells. *Nat Med.* 1999; 5: 1039-43
3. Hegde NR, Tomazin RA, Wisner TW, et al. Inhibition of HLA-DR assembly, transport, and loading by human cytomegalovirus glycoprotein US3: a novel mechanism for evading major histocompatibility complex class II antigen presentation. *J Virol* 2002; 76: 10929-41
4. Johnson DC, Hegde NR. Inhibition of the MHC class II antigen presentation pathway by human cytomegalovirus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 269: 101-15
5. Greijer AE, Verschuuren EA, Dekkers CA, et al. Expression dynamics of human cytomegalovirus immune evasion genes US3, US6, and US11 in the blood of lung transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 184(3): 247-55
6. Moutafsi M, Mehl AM, Borysiewicz LK, et al. Human cytomegalovirus inhibits maturation and impairs function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2002; 99: 2913-21
7. Miller DM, Cebulla CM, Sedmak DD. Human cytomegalovirus inhibition of major histocompatibility complex transcription and interferon signal transduction. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 269: 153-70
8. Spencer JV, Lockridge KM, Barry PA, et al. Potent immunosuppressive activities of cytomegalovirus-encoded interleukin-10. *J Virol* 2002; 76: 1285-92
9. Falk CS, Mach M, Schendel DJ, et al. NK cell activity during human cytomegalovirus infection is dominated by US2-11-mediated HLA class I down-regulation. *J Immunol* 2002; 169: 3257-66
10. Wang EC, McSharry B, Retiere C, et al. UL40-mediated NK evasion during productive infection with human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 7570-5
11. Braud VM, Tomasec P, Wilkinson GW. Viral evasion of natural killer cells during human cytomegalovirus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 269: 117-29
12. Beisser PS, Goh CS, Cohen FE, et al. Viral chemokine receptors and chemokines in human cytomegalovirus trafficking and interaction with the immune system. CMV chemokine receptors. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 269: 203-34
13. Randolph-Habecker JR, Rahill B, Torok-Storb B, et al. The expression of the cytomegalovirus chemokine receptor homolog US28 sequesters biologically active CC chemokines and alters IL-8 production. *Cytokine* 2002; 19: 37-46
14. Ozdemir E, St John LS, Gillespie G, et al. Cytomegalovirus reactivation following allogeneic stem cell transplantation is associated with the presence of dysfunctional antigen-specific CD8+ T cells. *Blood* 2002; 100: 3690-7