



**HAL**  
open science

## [Self RNA cleavage by RNase L amplifies antiviral innate immunity.]

Catherine Bisbal

► **To cite this version:**

Catherine Bisbal. [Self RNA cleavage by RNase L amplifies antiviral innate immunity.]. médecine/sciences, EDP Sciences, 2008, 24 (1), pp.23-5. inserm-00222862

**HAL Id: inserm-00222862**

**<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00222862>**

Submitted on 13 Jun 2008

**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.

**Le clivage des ARN cellulaires par la RNase L permet l'amplification de la réponse immunitaire innée antivirale.**

### **Self RNA cleavage by RNase L amplifies antiviral innate immunity**

Catherine Bisbal

EA4202-INSERM ERI25 Muscle et Pathologies

CHU Arnaud de villeneuve. 371, av. du Doyen Gaston Giraud

34295 MONTPELLIER cedex 5

[Catherine.Bisbal@igh.cnrs.fr](mailto:Catherine.Bisbal@igh.cnrs.fr)

Tél : 33 (0)4 67 99 61 99 73

Fax : 33 (0)4 67 99 61 99 01

**Mots clef** : Immunité innée- soi/non soi- RNase L- IFN- RNA-Virus- RIG-1/MAD5

Lors d'une infection virale la réponse immunitaire innée est essentielle à la survie cellulaire. Elle permet la production de nombreuses cytokines dont les interférons de type I : IFN $\alpha/\beta$ . L'IFN, identifié il y a 50 ans, joue un rôle central dans la réponse antivirale [1]. D'une part en induisant de façon transcriptionnelle de nombreux gènes qui régulent la synthèse des protéines ou l'apoptose (PKR : double-stranded-RNA-dependent protein kinase R, Mx, 2-5A-synthétase) et d'autre part en faisant le lien avec la réponse immunitaire adaptative en augmentant par exemple la maturation des cellules dendritiques [2].

La réponse innée repose sur la détection précoce du matériel viral (PAMP : Pathogene Associated Molecular Patterns) comme les ARN simple brin ou double brin

provenant du génome viral ou des intermédiaires de réplication des virus. Cette reconnaissance se fait via des récepteurs spécifiques (PRR : Pattern Recognition Receptors) dont la famille des TLR (Toll-like receptors), de localisation extracellulaire et endosomale. La reconnaissance des acides nucléiques viraux par TLR3 (ARN double brin, db), TLR7 et 8 (ARN simple brin, sb), TLR9 (ADN) conduit à la production d'IFN de type I. Récemment, une autre famille de PRRs capables de reconnaître les ARN viraux a été identifiée, la famille des RLH (RIG-1-like helicase) dont RIG-1 (Retinoic Acid-Inducible Gene 1) et MAD5 (Melanoma Differentiation-Associated gene 5) qui sont ubiquitaires et de localisation cytoplasmique. Ces protéines contiennent des domaines de recrutement et d'activation des caspases (CARD) à leur extrémité N-terminale et des domaines RNA hélicases (DEXD/H box) à leur extrémité C-terminale. RIG-1 et MAD5 interagissent avec une autre protéine CARD, ancrée dans la membrane mitochondriale : IPS-1 (Interferon  $\beta$  Promotor Stimulator protein-1). Cette reconnaissance permet, via l'activation des facteurs de transcription IRF 3 et 7 (Interferon Regulatory Factor 3 et 7) et NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor  $\kappa$ B), la production de cytokines dont l'IFN de type I (13 sous types d'IFN $\alpha$  et un IFN $\beta$  chez l'homme) qui peut être produit par tous les types cellulaires.

Depuis la découverte des PRRs de nombreux travaux ont été réalisés pour comprendre comment ce système de surveillance pouvait discriminer entre le «non soi», les ARN viraux et le «soi», les ARN cellulaires [3-5]. Un article récent de Robert Silverman remet en cause l'importance de la discrimination du soi et du non soi dans le déclenchement de la réponse immune innée lors d'une infection virale [6]. R. Silverman et ses collaborateurs, montrent le rôle essentiel joué par une endoribonucléase, la

RNase L dans le déclenchement et l'amplification de la réponse immunitaire innée aboutissant à la production d'IFN $\beta$ .

Il était connu que lors d'une infection virale, les ARN db viraux activent les 2-5A-synthétases induites par l'IFN $\alpha/\beta$ . Ces 2-5A-synthétases polymérisent l'ATP en une série d'oligoadénylates de liaison phosphodiester 2', 5' et triphosphorylé en 5' : le 2-5A (Fig. 1). Le 2-5A très instable peut être dégradé par la 2-5A phosphodiesterase (2-5A-PDE) et des phosphatases. La RNase L activée par le 2-5A clive les ARN viraux en 3' des séquences simple brin UpUp et UpAp, ce qui empêche leur traduction et bloque le cycle de production des virus. L'activation de la RNase L par le 2-5A peut être inhibée par RLI (Ribonuclease L Inhibitor)/ABCE1, lui-même induit par certains virus [7-8]. L'équipe de R. Silverman a récemment apporté une nouvelle pièce au puzzle de la réponse cellulaire antivirale : il montre que si lors de l'infection virale la RNase L clive aussi les ARN cellulaires, ce qui était connu, cette activité n'est pas un « effet secondaire » du à une mauvaise régulation de son activité mais est un maillon essentiel de la réponse immunitaire innée. Les produits de dégradation des ARN cellulaires vont, au même titre que les ARN viraux, activer la voie IPS-1 via RIG-1 et MAD5 et permettre la production d'IFN $\beta$  qui à son tour va induire les différents acteurs de la réponse innée en une boucle d'amplification (Fig.2). Bien que les petits ARN produits par la RNase L contiennent des phosphates à leur extrémité 3' et non 5', ils sont reconnus par RIG-1. La présence de phosphates en 5' des ARN viraux avait été décrite comme un des moyens pour la cellule de distinguer les ARN viraux de ses propres ARN qui ont leur extrémité 5' inaccessible, car associée à des protéines comme les ARNr, ou modifiée comme les ARNm cellulaires avec le 7-methyl-guanosine de la coiffe [3-4]. Les cellules

MEF (Murine Embryonic Fibroblasts) *RNase L*<sup>-/-</sup> produisent sept fois moins d'IFN $\beta$  que des cellules contrôles après infection par le virus Sendai ou après traitement par de l'ARNdb synthétique : le poly(I) :poly(C). Cette faible production d'IFN qui conduit à une grande sensibilité à l'infection virale est aussi observée *in vivo*, chez la souris *RNase L*<sup>-/-</sup>. La reconnaissance par RIG-1 et MAD5 des produits de dégradation des ARN cellulaires permet aussi de « *by passer* » l'ARN viral. Dès l'entrée du virus, les ARN viraux sont reconnues par RIG-1 et MAD5 ce qui permet l'induction d'IFN $\alpha/\beta$  qui induit les 2-5A-synthétases qui produisent le 2-5A qui active la RNase L qui peut cliver les ARN cellulaires qui vont alors à leur tour activer la production d'IFN $\alpha/\beta$ . Le système est enclenché en une boucle de réactions et peut fonctionner maintenant indépendamment des virus qui ont développé de nombreuses stratégies pour contrecarrer chaque étape de la réponse antivirale de la cellule [9]. Comme l'inhibition de l'activation des voies RIG-1 et MAD5 en piégeant les ARN viraux, les rendant inaccessibles pour les PRRs [10].

Les résultats de R. Silverman soulèvent aussi la question de l'identification des mécanismes régulant la RNase L, car son hyper activation ou son activation hors infection pourrait mener à de graves pathologies. La découverte de cette voie de production des IFN $\alpha/\beta$  peut ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, avec la recherche d'activateurs de la RNase L.

## **Bibliographie.**

[1] Isaacs ALindenmann J. Virus Interference. I. The Interferon. *Proc R Soc Lond B Biol*

*Sci* 1957; 147: 258-67.

[2] Stetson DB and Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity* 2006; 25: 373-81.

[3] Pichlmair A, Schulz O, Tan CP *et al.* RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. *Science* 2006; 314: 997-1001.

[4] Hornung V, Ellegast J, Kim S *et al.* 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science* 2006; 314: 994-97.

[5] Marques JT, Devosse T, Wang D *et al.* A structural basis for discriminating between self and nonself double-stranded RNAs in mammalian cells. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 559-65

[6] Malathi K, Dong B, Gale M, Jr. *et al.* Small self-RNA generated by RNase L amplifies antiviral innate immunity. *Nature* 2007; 448: 816-19.

[7] Bisbal C, Martinand C, Silhol M *et al.* Cloning and characterization of a RNase L inhibitor. A new component of the interferon-regulated 2-5A pathway. *J Biol Chem* 1995; 270: 13308-17.

[8] Martinand C, Montavon C, Salehzada T *et al.* RNase L Inhibitor Is Induced during Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection and Down Regulates the 2-5A/RNase L Pathway in Human T Cells. *J Virol* 1999; 73: 290-96.

[9] Katze MG, He Y and Gale M. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nature Reviews Immunology* 2002; 2: 675-87.

[10] Xiang Y, Condit RC, Vijaysri S *et al.* Blockade of interferon induction and action by the E3L double-stranded RNA binding proteins of vaccinia virus. *J Virol* 2002; 76: 5251-59.

**Légende des figures.**

**figure 1:** Schéma du 2-5A trimère.

**figure 2:** Modèle résumant les connaissances actuelles sur l'activation de la RNase L lors d'une infection virale et amenant à la production d'IFN.