



# Immunité antivirale

## I. Virus

- Organisation simple et acellulaire.
- Absence d'ADN ou d'ARN ensemble dans le même virion.
- Incapacité à se multiplier indépendamment des cellules et à se diviser comme font les cellules procaryotes et eucaryotes.
- Les virus enveloppés se fixent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques puis pénétration intracellulaire
- Peut disséminer:
  - 1-par voie sanguine: virémie
  - 2-par la cellule infectée
- ♦ Tous les virions, qu'ils soient entourés d'une enveloppe ou non, sont construits autour d'une nucléocapside centrale.
- ♦ La nucléocapside est composée d'un acide nucléique, soit de l'ADN soit de l'ARN, maintenu dans une coque protéique appelée capside.
- ♦ La capside protège le matériel génétique viral et favorise ainsi son transfert éventuel d'une cellule hôte à une autre.

### Diversité génomique des virus

- ♦ ADN monocaténaire (*Parvoviridae*)
- ♦ ADN bicaténaire (*Adenoviridae*, *Baculoviridae*, *Herpesviridae*, *Polyomaviridae* et *Poxviridae*)
- ♦ ARN monocaténaire à polarité négative (*Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* et *Rhabdoviridae*)
- ♦ ARN monocaténaire à polarité positive (*Coronaviridae*, *Flaviviridae* et *Picornaviridae*)

### Etapas d'une infection virale

- Particules virales libres
- Interaction avec un récepteur cellulaire
- Infection cellulaire
- Eventuelle phase de latence
- Expression de protéines virales par la cellule infectée
- Synthèse de nouveaux virions et recrutement de nouvelles cellules

Il est intéressant de rappeler que différents organes semblent avoir des mécanismes distincts de clearance virale:

1. **Mécanisme non-cytolytique**: semble être plus important dans les infections virales

2. **Mécanisme lytique**: prédominant dans la rate

Ceci suggère l'existence des mécanismes effecteurs "tissue-specific" au cours des infections virales

## II. IMMUNITE ANTIVIRALE

Les virus confrontent le S.I. de 02 façons très différentes:

1. Soit comme un **Ag particulaire** complexe (la particule virale)

Ces Ag structuraux externes sont reconnus par les AC, qui peuvent aussi interférer avec l'infectiosité du virion

2. Soit sous forme de cellules infectées exprimant de nouveaux

### Ag membranaires :

La membrane plasmique de cette cellule est le siège de l'assemblage de particules virales, et contient donc tous les Ag. viraux structuraux, qui y sont reconnaissables aussi bien Par les AC que par les lymphocytes T.

1) Une cellule peut percevoir la présence d'une infection virale, soit *via une famille d'hélicases* qui sont des senseurs intracytoplasmiques de la présence de l'ARN double brin produit au cours de la réplication des virus, soit *via certains récepteurs toll-like (TLR) endosomiaux qui s'activent suite à la liaison de ligands extracellulaires qui témoignent de l'infection d'une cellule voisine* (particules virales, acides nucléiques relargués par une cellule infectée...).

2) **L'activation de ces senseurs** induit la production et la sécrétion de l'IFN.

3) **La liaison de l'IFN au récepteur des cellules voisines (non infectées) active une voie de** transduction du signal qui aboutit à l'activation de la transcription de plus de 200 gènes appelés ISG (*IFN-stimulated genes*) qui codent notamment pour une série de protéines dont certaines préparent la cellule à réagir de façon très rapide à l'infection par un virus.

### **A- IMMUNITE INNEE ANTIVIRALE**

L'engagement de ces récepteurs spécifiques active alors plusieurs cascades de signalisation qui aboutissent à la mise en place extrêmement rapide de systèmes de défense très efficaces.

Parmi les récepteurs de l'immunité innée antivirale,

#### **1 Les récepteurs de la famille Toll (TLR, Toll-like receptors)**

ont été particulièrement étudiés, et certains d'entre eux sont clairement impliqués dans la défense contre les infections virales.

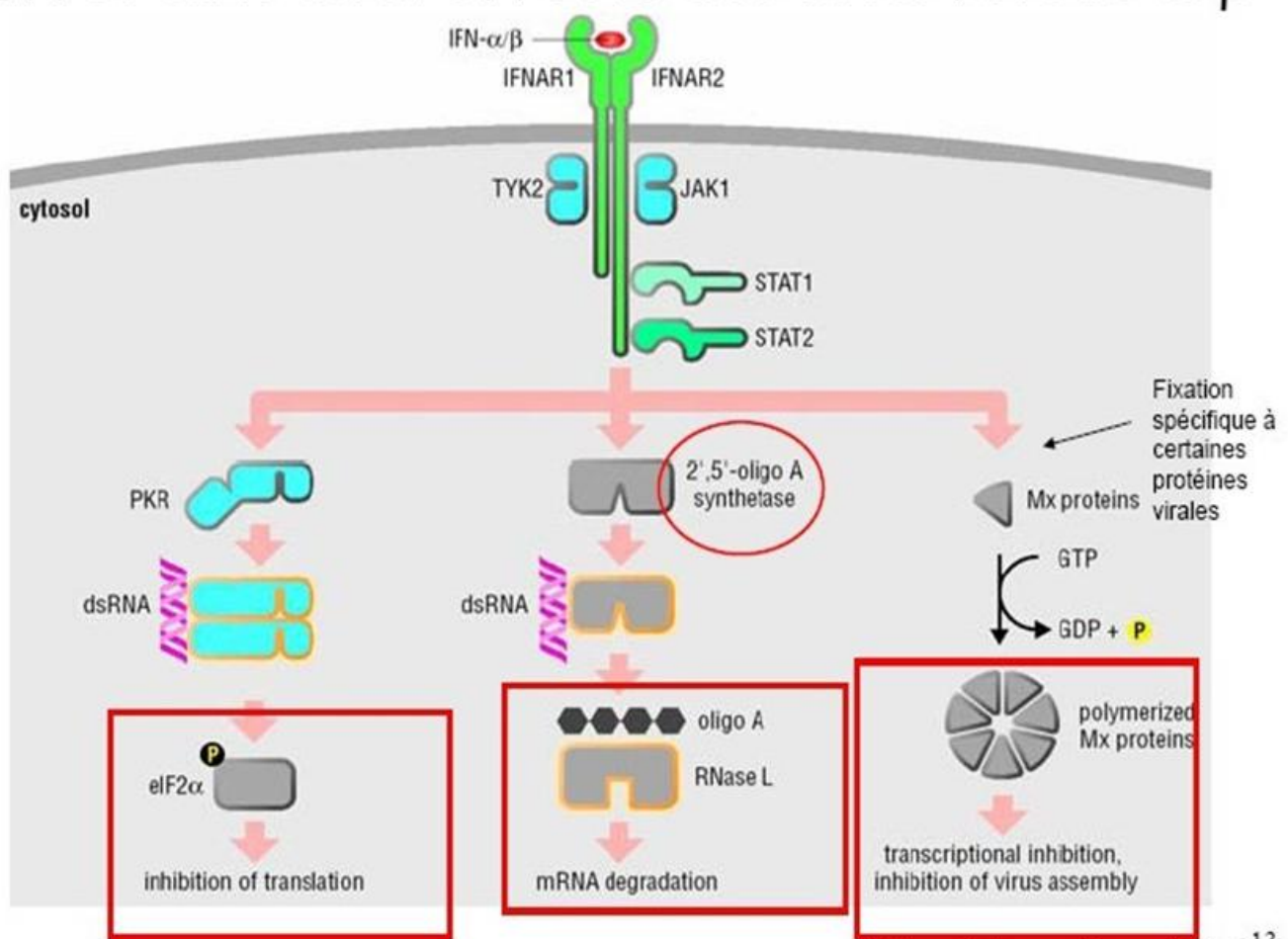
#### **2 Les récepteurs « TLR-indépendants »**

Cependant, de nouvelles molécules, impliquées dans des mécanismes de défense immunitaire antivirale « TLR-indépendants », ont été mises en évidence très récemment et font l'objet d'études approfondies.

<b>Protéine</b>	<b>Virus (famille, type de génome)</b>
TLR2	Virus Herpes Simplex-1 (HSV-1, $\alpha$ herpes virus, ARN db)
	Virus de la rougeole (MV, Paramyxovirus, ARN sb -)
	Cytomégalovirus humain (HCMV, $\beta$ herpes virus, ADN db)
	Virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV, Arenavirus, ARN sb + et -)
	Virus varicelle-zona (VZV, $\alpha$ herpes virus, ADN db)
	Virus de l'hépatite C (HCV, Flavivirus, ARN sb +)
TLR3	Virus du Nil Occidental (WNV, Flavivirus, ARN sb +)
	Rhinovirus (RV, Picornavirus, ARN sb +)
	Virus Herpes Simplex -2 (HSV-2, $\alpha$ herpes virus, ADN db)
	Virus Influenza A (Orthomyxovirus, ARN sb -)
	Réovirus (ARN db)
	Cytomégalovirus murin (MCMV, $\beta$ herpes virus, ADN db)
TLR4	Virus respiratoire syncytial (RSV, Paramyxovirus ARN sb -)
	Virus papillome (ADN db)
	Virus coxsackie (Picornavirus, ARN sb +)
	Virus de la stomatite vésiculaire (VSV, Rhabdovirus, ARN sb -)
	Virus de la tumeur mammaire de la souris (MMTV, Rétrovirus, ARN sb +)
TLR7	Virus de la stomatite vésiculaire (VSV, Rhabdovirus, ARN sb -)
	Virus Influenza A (Orthomyxovirus, ARN sb -)
TLR9	Virus Herpes Simplex-1 (HSV-1, $\alpha$ herpes virus, ARN db)
	Virus Herpes Simplex -2 (HSV-2, $\alpha$ herpes virus, ADN db)
	Cytomégalovirus murin (MCMV, $\beta$ herpes virus, ADN db)

RIG-I	Virus de la maladie de Newcastle (NDV, Paramyxovirus, ARN sb -) Virus de la stomatite vésiculaire (VSV, Rhabdovirus, ARN sb -) Virus de l'encéphalomyocardite (ECMV, Picornavirus, ARN sb +) Virus Sendaï (SeV, paramyxovirus, ARN sb -)
MDA5	Virus de la maladie de Newcastle (NDV, Paramyxovirus ARN sb -) Virus de la stomatite vésiculaire (VSV, Rhabdovirus, ARN sb -) Virus de l'encéphalomyocardite (ECMV, Picornavirus, ARN sb +)
IPS-1	Virus de la stomatite vésiculaire (VSV, Rhabdovirus, ARN sb -) Virus Sendaï (SeV, Paramyxovirus, ARN sb -) Virus de l'hépatite C (HCV, Flavivirus, ARN sb +)
PKR	Virus de la stomatite vésiculaire (VSV, Rhabdovirus, ARN sb -) Virus Influenza A (Orthomyxovirus, ARN sb -) Virus coxsackie (Picornavirus, ARN sb +)
LY49H	Cytomégalovirus murin (MCMV, $\beta$ herpes virus, ADN db)

## Effet anti-viral effects des interférons $\alpha/\beta$



© New Science Press Ltd. 2004

La cellule infectée par un virus produit de l'interféron  
 Les cellules non infectées deviennent réfractaires à l'infection

IFN- $\alpha$  (~20) leucocytes (monocytes, macrophages, fibroblastes, c. dendri plasm)

IFN- $\beta$  fibroblastes

→ **activité anti-virale dans toutes les cellules:** protège de nombreux types cell. de l'infection virale

- . Inhibition synthèse protéines virale
- . Blocage de l'initiation de la traduction des protéines virales
- . Inhibition pénétration, bourgeonnement et libération ac nucl viral

→ **activation immunologique**

- . Stimulation activité NK
- . Stimulation synthèse et expression des molécules du CMH I (présentation d'antigène)

→ **activité anti-proliférative:**

- . Inhibition croissance cellulaire
- . Diminution réponses cellulaires stade précoce infection

14

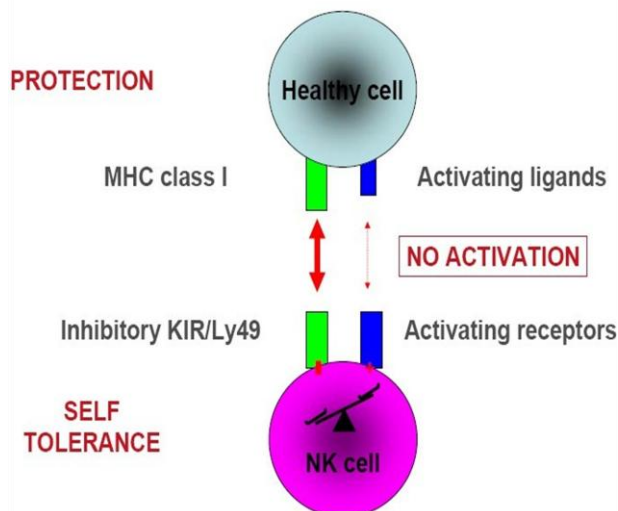
### LES CELLULES NK

Deux voies d'activation de la cellule NK:

-Dépendantes des cytokines

- Reconnaissance

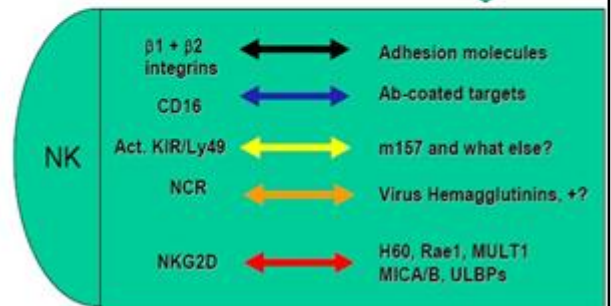
#### Strategies of NK cell recognition



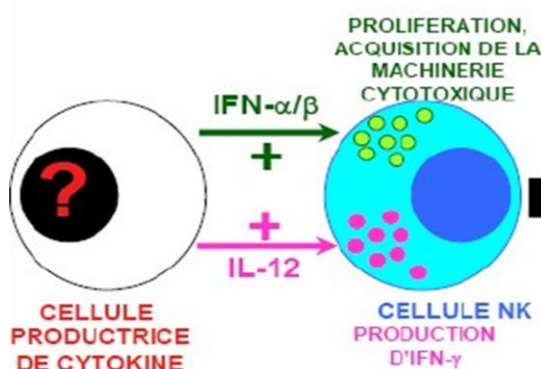
#### Infection virale = stress

Les cellules NK lysent les cellules qui

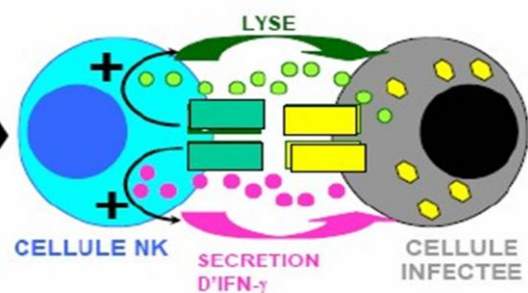
- N'expriment plus / peu le CMH
- Surexpriment des ligands activateurs



#### ACTIVATION DES CELLULES NK DEPENDANTE DES CYTOKINES



#### RECONNAISSANCE & LYSE DES CELLULES INFECTEES





# A – IMMUNITE ADAPTATIVE ANTIVIRALE

## ■ La réponse humorale

### Les anticorps

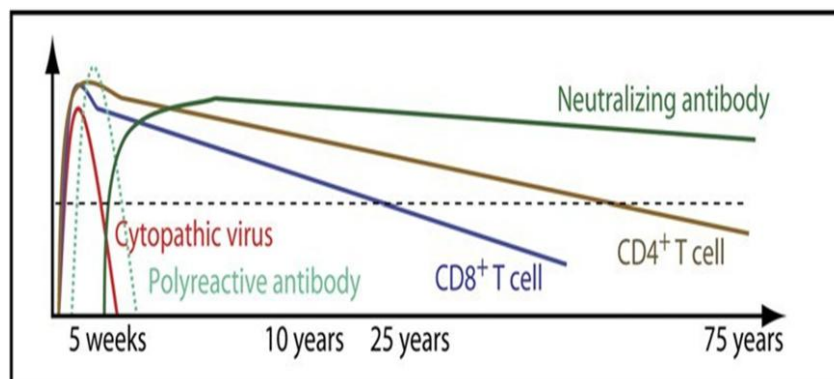
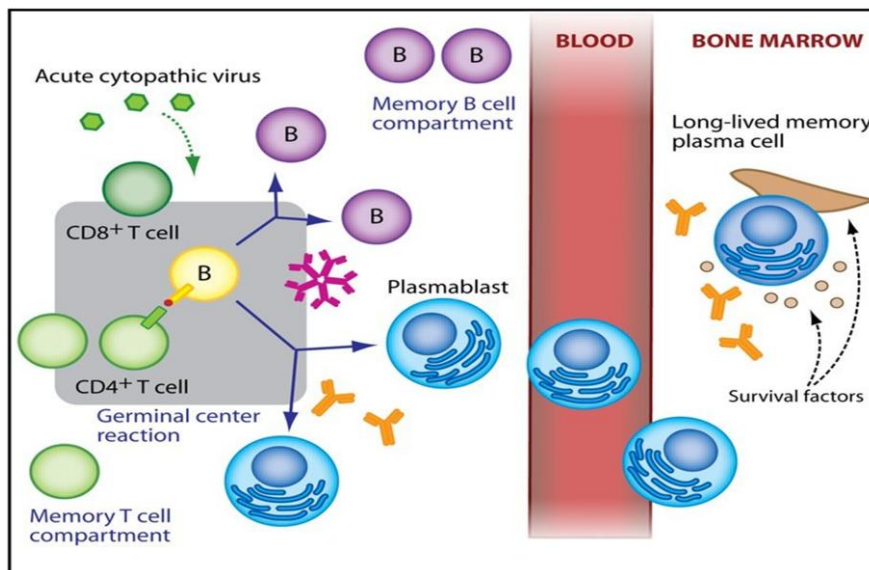
- \* Ils sont dirigés contre protéines structurales et non structurales du virus.
- \* Le rôle de ces anticorps dans le contrôle de l'infection est mal connu.
- \* La production d'anticorps neutralisants est indispensable à la neutralisation des particules virales libres et à l'inhibition de leur pénétration dans les cellules permissives.

Lorsque le virus a pénétré ces cellules, les réponses humorales peuvent contribuer à limiter la transmission virale de cellule à cellule. Leur effet sur les virus intra-cellulaires est lié à la cytotoxicité dépendante du complément et à la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC).

Il reste très modeste par rapport à l'effet des réponses cellulaires.

### Infection virale ou vaccination:

- 1) Lymphocytes B1 ==> différenciation en plasmoblastes producteurs d'IgM polypécifiques dans des sites extra-folliculaires indépendamment du help T
  - 2) Parallèlement ==> activation des T CD4 et CD8 dans le centre germinatif
- CD4+ rentre en contact avec le lymphocyte B naïf:
  - plasmocytes à longue durée de vie: produisant de grandes quantités d'Ac neutralisants de classe IgG dans la moelle osseuse (survivent dans des niches dans la MO)
  - lymphocytes mémoires (survivent probablement dans des niches OL IIaires)



### Durée de la R.I. dirigée contre un virus cytopathique ( vaccin)

Plusieurs études ont montré que la durée de vie des plasmocytes à longue durée de vie est supérieure à celles des T CD4 et des CD8.

La notion de durée de vie des Pl à Lg Du Vie n'est pas une propriété intrinsèque du plasmocyte mais tributaire des conditions de survie au sein de la niche : molécules d'adhésion, composants cellulaires, facteurs solubles ....

### Réponse humorale: Anticorps neutralisants

Plusieurs types de mécanismes

– Antagonisme de récepteurs viraux intervenant dans l'adhésion aux cellules épithéliales ou aux cellules cibles

– Activation du complément et lyse des virions enveloppés

– Agglutination et opsonisation avec facilitation de la phagocytose

\*La réponse humorale est généralement inutile lors d'une primo- infection virale : le temps nécessaire à l'obtention de titres élevés d'anticorps est trop long

\*... par contre, l'obtention d'un titre élevé d'anticorps spécifiques (par exemple IgA) après une première infection ou un vaccin peut être protectrice

### Plasmacytoid dendritic cells (pDCs):

Représentent une sous population des DC Présente dans le sang et dans organes lymphoïdes Fonction principale: production de l'INF type I à un stimuli microbien

pDCs meurent rapidement par apoptose à moins qu'elles soient sauvées par l' IL-3,

de l'INF type I, ou facteurs induisant la sécrétion de de l'INF type I

expriment le CD4, CMH II, mais pas les molécules spécifiques de lignées T, B, NK, mono. pDCs expriment aussi les BDCA-2, une lectine membranaire spécifique, , CD123,

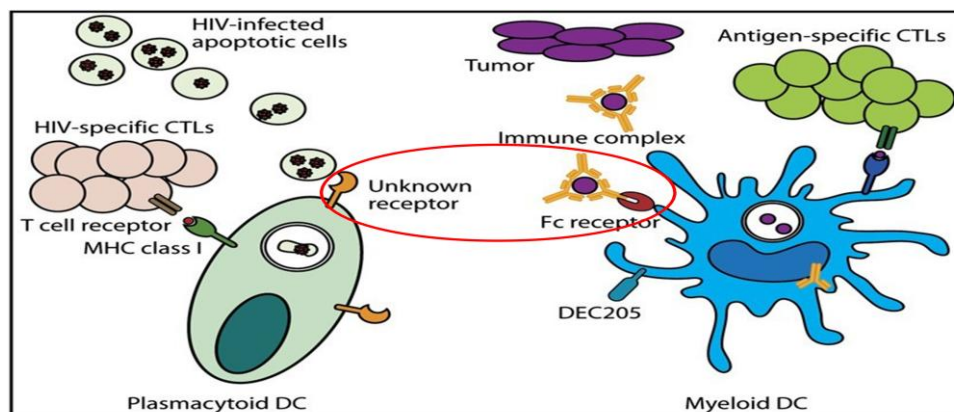
la chaîne  $\alpha$  de l'IL-3 receptor, et la neuropilin-1 (BDCA-4).

### **→ Cross - présentation**

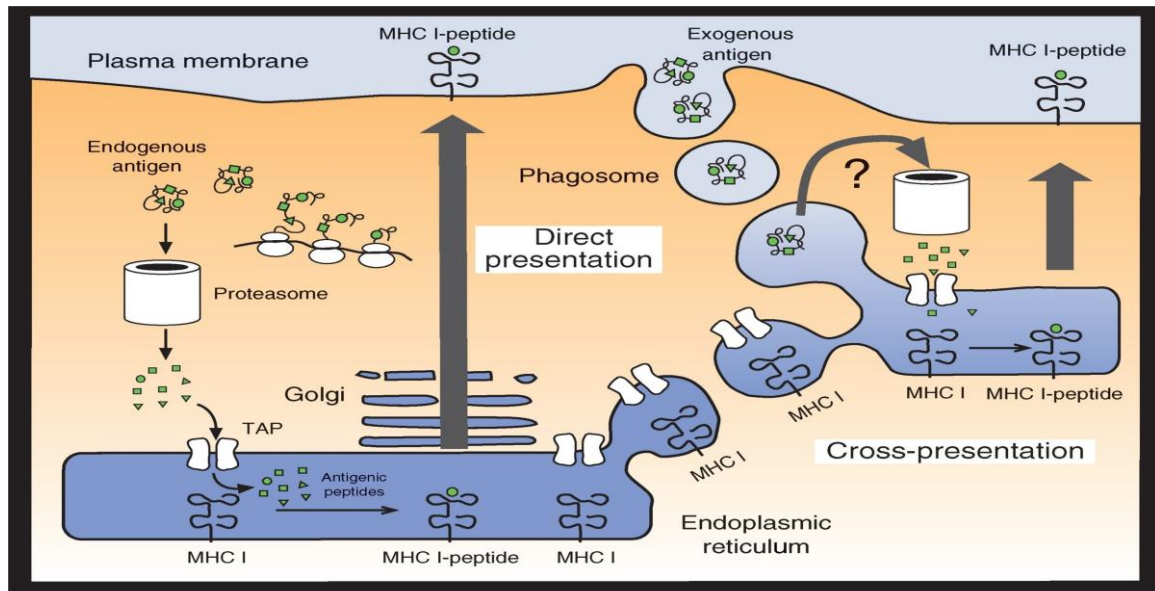
La cross-présentation est une fonction spécialisée des DC myéloïdes permettant

L'induction d'une réponse cellulaire CD8 + T contre les Ag exogène qui ne sont pas directement produits dans leur cytoplasme.

Chez l'homme , on considérait les plasmacytoid DCs (PDCs) comme étant incapable de faire la Cross-présentation



Fonction spécialisée de la crossprésentation des sous population de DC: pDC (HIV) et mDC (tumeur)



**Présentation directe et présentation croisée**

*L'interaction entre des cellules dendritiques migratrices et résidentes (DCs) et activation de T-cellule pendant une infection virale*

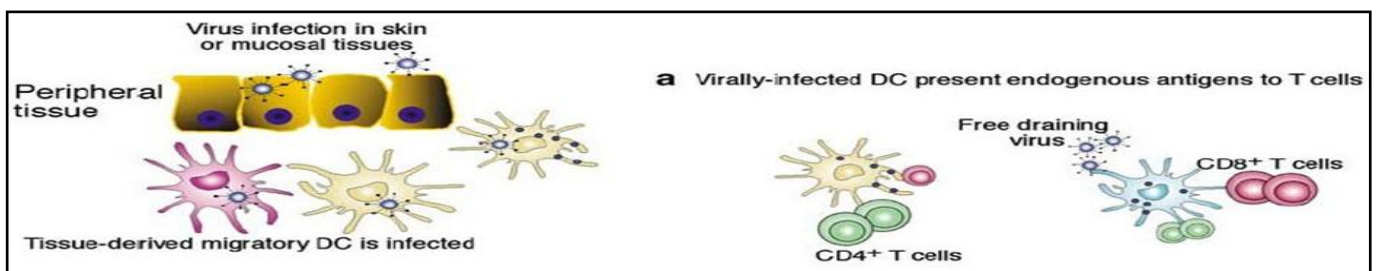
**a) Pendant une infection virale,**

-Le tissu périphérique les DCs résidentes peuvent devenir infecté sans interférer avec leur migration ou la capacité de présentation d'antigène. Ces DCs produisent dans les Ag viraux endogènes et vont les présenter dans les MHC I et II pour la présentation aux T CD

+ et CD4 +.

-Les lymphatiques afférents peuvent infecter les DCs résidentes des ganglions lymphatiques.

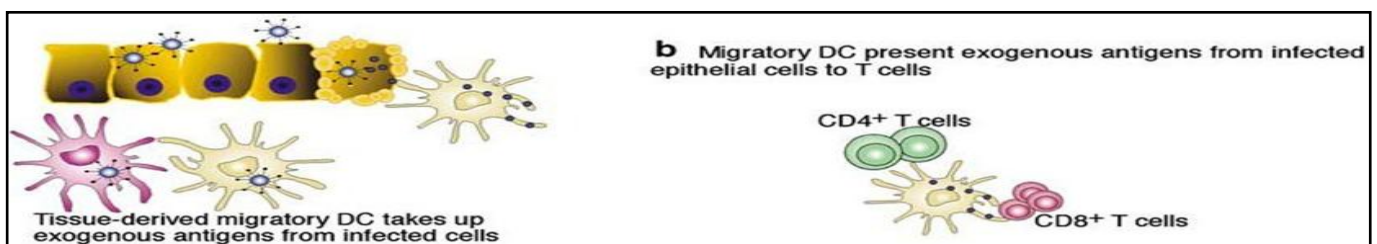
**NB:** En général, les DC migrants présentent préférentiellement leurs antigènes sur la classe MHC II molécules à CD4 + T des cellules, tandis que les DC résidentes CD8a lymphoïde- résidentes DCs présentent l'antigène via MHC I aux cellules T CD8 +



**b) Les DC migratoires ne sont pas suffisamment infectées:**

-Si cellules épithéliales bourrées de virus → mort de la cellule par apoptose

-Si cellules épithéliales infectées et vivantes: sécrétions d'Ag viraux, pris en charge par les DC migratoires → OL IIaires: présentation aux T par cross-présentation



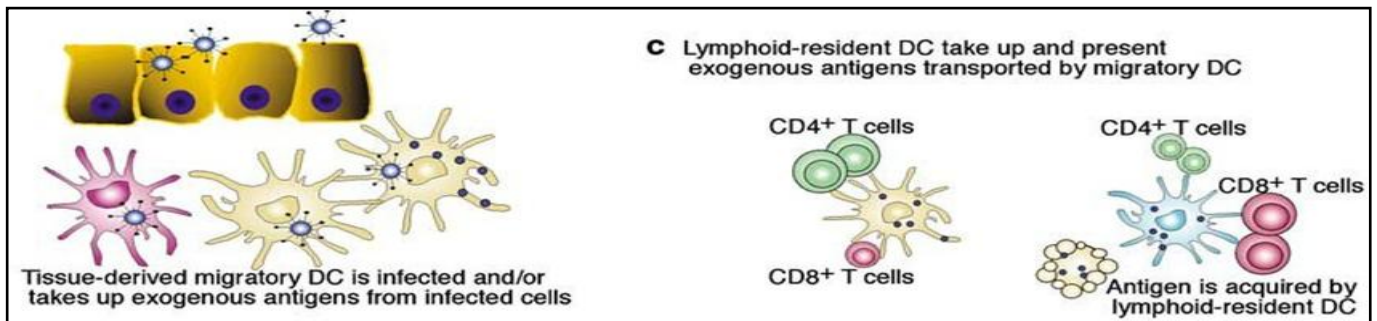
### c) Les DC migratoires sont suffisamment infectées:

infectées d'une manière directe ou indirecte (phagocyté trop d'Ag exogènes issus de cell. epith.) s DC migratoires vont migrer pour atteindre les OL IIaires:

Continue à jouer le rôle de CPA : Présenter l'Ag aux lymphocytes T

Joue le rôle de cellules infectées source d'Ag: ce sont les les DC résidant les OL II qui vont phagocyter ces Ag Ag pour la cross-présentation aux T CD8+

Ag peut provenir de DC vivantes, des corps apoptotiques de DC mortes ou par voie lymphatique Mode de présentation???



## ■ Réponse cellulaire

\*La clairance virale spontanée semble associée à une réponse CD4-positif forte et maintenue, surtout dirigée contre des épitopes des protéines virales non structurales

. En particulier, la reconnaissance d'un épitope immunodominant semble associée à une évolution favorable de l'infection

\*La clairance virale spontanée est d'autant plus probable que la réponse CD4- positive est de type Th1, c'est-à-dire que sont produits de l'IL-2 et de l'interféron- $\gamma$ , cytokines capables d'activer à la fois les réponses CTL et les cellules NK

\*A l'inverse, les malades chez qui l'infection évolue vers la persistance développent une réponse CD4-positif quantitativement plus faible, principalement de type Th2, caractérisée par la production préférentielle d'IL-4 et d'IL-10, ou Th0

### ❖ CD8

\*les épitopes immunodominants semblent principalement localisés sur les protéines virales structurales, capsid et enveloppe.

\*La vigueur de la réponse cytotoxique semble inversement corrélée à la charge virale au cours de l'infection

L'action des CTL sur la clairance virale pourrait être le résultat de la lyse des cellules infectées par apoptose et/ou de l'action de certaines cytokines, telles que l'interféron- $\gamma$  ou le TNF- $\alpha$ , capables d'inhiber la réplication intracellulaire du virus, le granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), ou l'IL-8.



# Modes d'induction des réponses lymphocytaires T CD8 antivirales

Quels sont les mécanismes permettant l'activation des LT anti-viraux versus la tolérance ou l'induction de LT régulateurs?

Importance des signaux de dangers = rôle de l'immunité innée

Théorie des 3 signaux =

- 1) complexe MHC-peptide
- 2) signaux de co-stimulation (CD80, CD86)
- 3) aide des LT CD4 ou cytokines pro-inflammatoires (IL-12 ou IFN- $\alpha/\beta$ )

Particularité des réponses T CD8 antivirales:

Possibilité d'induction indépendante des LT CD4 mais dépendante des IFN- $\alpha/\beta$

## Fonctions effectrices des lymphocytes T CD8 antiviraux

### 1) Effets antiviraux directs

#### Cytotoxicité

Perforine/granzyme

Fas/fasL

autres systèmes ligand/récepteur de la famille du TNF

#### Inhibition de la réplication virale

Production d'interféron gamma



































Production d'autres facteurs solubles

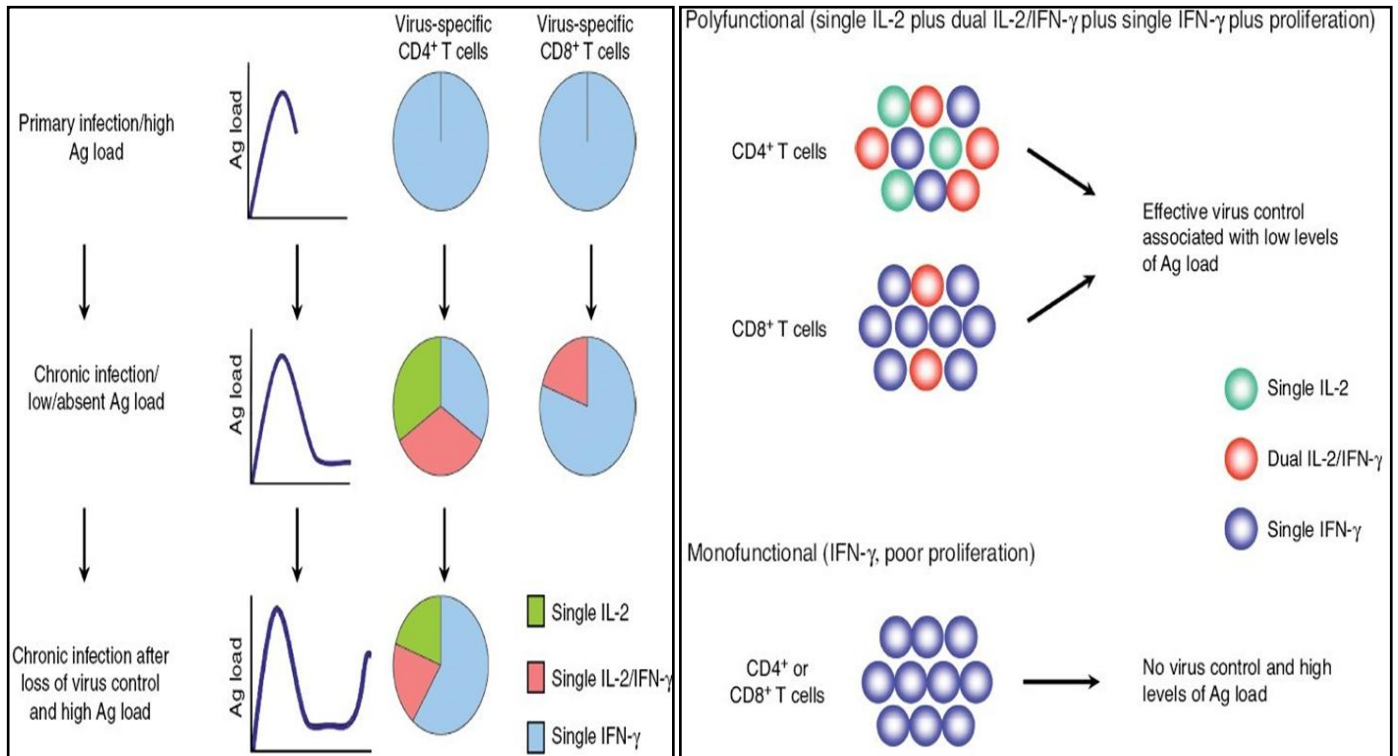
### 2) Effet immunorégulateurs

Recrutement de cellules immunitaires sur le site inflammatoires par production d'interféron-gamma et de chimiokines

Activation des macrophages par production d'interféron-gamma

Immunomodulation pour éviter l'emballement de la réponse immunitaire et l'immunopathologie

A CD4 <sup>+</sup> T cells				B CD8 <sup>+</sup> T cells			
	Single IL-2	Dual IL-2/IFN- $\gamma$	Single IFN- $\gamma$		Dual IL-2/IFN- $\gamma$	Single IFN- $\gamma$	
Primary infection				Primary infection			
HIV-1	0%	0%	 100%	HIV-1	0%	 100%	
CMV	0%	0%	 100%	CMV	0%	 100%	
Chronic infection				Chronic infection			
CMV	 40%	 30%	 30%	CMV	 20%	 80%	
EBV	 50%	 30%	 20%	EBV	 20%	 80%	
HCV	 30%	 40%	 30%	HCV	 30%	 70%	
HSV	 50%	 20%	 30%				
HIV-1				HIV-1			
— Progressive (uncontrolled virus)	0%	0%	 100%	— Progressive (uncontrolled virus)	0%	 100%	
— Non-progressive (controlled virus)	 30%	 30%	 40%	— Non-progressive (controlled virus)	 20%	 80%	
— Antiviral therapy (controlled virus)	 40%	 20%	 40%	— Antiviral therapy (controlled virus)	 10%	 90%	



### III– MECANISME D’ECHAPPEMENT

#### **La cellule devient permissive:**

- \* Les adénovirus ont développé un mécanisme original pour inhiber les réponses antivirales relayées par les interférons
- \* Ceux-ci induisent la phosphorylation d’un facteur d’initiation de la synthèse protéique, eIF-2, qui empêche la synthèse des protéines virales et cellulaires.
- \* Une autre protéine de l’adénovirus, E1A, bloque la transcription des gènes antiviraux induits par les interférons de type 1 ou par l’IFN $\gamma$

#### **l’inhibition des mécanismes de l’inflammation.**

- \* Les Poxvirus produisent des *serpine like proteins* capables d’inhiber l’enzyme permettant le clivage du précurseur de l’IL-1 $\beta$ .

le virus de la vaccine code pour une glycoprotéine soluble homologue au récepteur de l’IL-1

#### **inhiber les mécanismes de la présentation antigénique ou interférer avec les fonctions ou l’homéostasie des cellules du système immunitaire:**

un grand nombre de protéines virales vont interférer avec les médiateurs solubles ou membranaires de la réponse immunitaire (cytokines, chimiokines et ligand des récepteurs membranaires exprimés sur les cellules effectrices, CD40, Fas ou CD95), inhiber les mécanismes

#### **Lyse de la cellule T par apoptose**

En effet, dans les cellules T infectées par le VIH, l’expression du complexe CD95/ CD95L est augmentée, ce qui entraîne une augmentation de la lyse cellulaire *via* le système Fas

#### **Séquestration:**

- \* les virus vont retenir les molécules du complexe majeur d’histocompatibilité (séquestration) à l’intérieur de la cellule ou provoquer la sur-expression de la molécule Fas-L.

Virus	Inhibition observée	Cause de l'inhibition
EMCV	Pas d'activité RNase L dans les cellules infectées sans pré-traitement à l'IFN	Induction d'un inhibiteur de la RNase L: RLI/ABCE1. RLI inhibe la fixation du 2-5A par la RNase L
Poliovirus	Pas d'activité RNase L	Une structure de l'ARNm viral inhibe la RNase L
Réovirus	Pas d'activation de l'OAS (pas de synthèse de 2-5A)	Séquestration de l'ARNdb par la protéine virale $\sigma 3$
Virus influenza A	Pas d'activation de l'OAS (pas de synthèse de 2-5A)	Séquestration de l'ARNdb viral par la protéine virale NS1
Virus de l'hépatite C (HCV 1b)	Limitation de l'activité nucléase de la RNase L	Mutations silencieuses de l'ARN viral au niveau des séquences UU et UA
Virus de l'immuno-Déficiência humaine 1 (HIV1)	Pas d'activation de l'OAS  Pas d'activation de la RNase L	La protéine virale TAT empêche l'activation de l'OAS par la séquence d'ARNdb virale TAR en s'y fixant Induction d'un inhibiteur de la RNase L: RLI/ABCE1.
Virus de la vaccine	- Pas d'activation de l'OAS (pas de synthèse de 2-5A) - Inhibition de l'activation de la RNase L	- Séquestration de l'ARNdb par la protéine virale E3L - synthèse d'analogues inactifs du 2-5A, dégradation du 2-5A
Herpes simplex virus 1 et 2 (HSV1, HSV2)	Pas d'activation de la RNase L	Synthèse d'analogues inactifs du 2-5A
Virus simien 40 (SV40)	Pas d'activation de la RNase L	Synthèse d'analogues inactifs du 2-5A

***Différentes stratégies des virus pour inhiber la voie 2-5A/RNase L***

Echappement INF			
	Cibles	Virus	Mécanismes
Inhibition de la synthèse d'IFN-I	TLR	Hépatite B (VHB)	La protéine precore (Ag Hbe) inhibe l'expression de TLR2
	RLH	Grippe Paramyxovirus	NS1 interagit avec RIG-I et bloque son activation La protéine V interagit avec MDA5 et bloque la transduction du signal
		Poliovirus	Le poliovirus induit la dégradation de MDA5 via le protéasome et la voie des caspases
	Adaptateurs des TLR/RLH	Vaccine	A46R interagit, via un domaine TIR, avec les adaptateurs MyD88, Mal, TRIF et TRAM pour inhiber la signalisation des TLR
		Hépatite C (VHC)	La protéase NS3/4A clive les adaptateurs TRIF et Cardif, en aval respectivement de TLR3 et des RLH
	IRAK, TRAF	Hépatite A (VHA) Vaccine	Le précurseur 3ABC de la protéase 3Cpro clive Cardif A52R inhibe l'activation de la voie NF- $\kappa$ B en réponse à de nombreux TLRs en interagissant avec IRAK2 et TRAF6
	TBK1	Hépatite C (VHC) Borna (BDV)	NS3/4A inhibe l'interaction entre TBK1 et IRF-3 La phosphoprotéine P est un compétiteur d'IRF-3 pour la phosphorylation par TBK1
		Rage	La protéine P empêche la phosphorylation d'IRF-3 par TBK1. Par ailleurs, elle interagit avec les STAT activés et les retient dans le cytoplasme
	IRF	Papillomavirus humain 16 (HPV-16)	E6 fixe et inactive la fonction d'IRF-3
		Herpès simplex 1 (HSV-1)	ICP0 séquestre IRF-3 dans des corps nucléaires
		Hantavirus NY-1	La glycoprotéine G1 inhibe la phosphorylation d'IRF-3 par TBK1
		Herpès bovin (BHV)	ICP0 interagit avec IRF-3 et l'adresse au protéasome pour être dégradé
		Ebola Thogoto	VP35 inhibe l'activation d'IRF-3 par TBK1/IKK $\epsilon$ ML empêche la dimérisation d'IRF-3 et le recrutement du co-activateur CBP
		Rotavirus	NSP1 interagit avec IRF-3 et IRF-7 et les adresse au protéasome pour être dégradés
		Epstein-Barr (EBV)	BZLF-1 interagit avec IRF-7 et inhibe sa fonction transactivatrice
		Herpès humain 8 (HHV-8)	Le HHV-8 code pour des homologues viraux des IRF (vIRF)



	Cibles	Virus	Mécanismes
Inhibition globale	Transcription	Fièvre de la vallée du Rift (RVFV)	La protéine NSs supprime la transcription cellulaire en agissant sur le facteur TFIID
	Traduction	Fièvre aphteuse (FMDV)	La protéine L clive le facteur d'initiation de la traduction eIF4G
Inhibition de la réponse à l'IFN-I	IFNAR	Vaccin	Les protéines B18R et B8 fixent les IFN ("virocepteurs") et empêchent ainsi l'activation des récepteurs IFNAR
		Rage	P interagit avec les STAT activés et les retient dans le cytoplasme
	PKR	Hépatite C (VHC)	La protéine de capsid induit l'expression de SOCS-3 qui inhibe l'activation de STAT1
		Paramyxovirus	Les protéines C et V des paramyxovirus agissent à de multiples niveaux sur la fonction des STAT : inhibition de la phosphorylation, dégradation, séquestration et blocage de la translocation nucléaire
		Dengue	NS4A et NS4B inhibent l'expression et l'activation de STAT2
		Hépatite C (VHC)	E2 agit comme pseudosubstrat de la PKR
		Herpes simplex 1 (HSV-1)	La protéine $\gamma$ 34.5 déphosphoryle le facteur eIF2 $\alpha$ , substrat de la PKR
		Vaccin	K3L est un homologue du facteur eIF2 $\alpha$ et agit ainsi comme pseudosubstrat de la PKR
		Immunodéficience humaine (VIH)	Tat agit comme pseudosubstrat de la PKR

## Echappement NK

Virus	Immunoévasin	Receptor	Mode of action
<i>MHC I homologues</i>			
HCMV	gpUL18	LIR-1	Binds to inhibitory receptor LIR-1
MCMV	m144	Unknown	Possible ligand for inhibitory receptors
RCMV	ORF r144	Unknown	Unknown
MCV	MC080R	Unknown	Unknown
<i>Regulators of MHC I expression</i>			
HCMV	US6	—	Prevents peptide loading into MHC I molecules
HCMV	US2, US11	—	Differentially target MHC I for degradation
HCMV	US3, US10	—	Retain HLA molecules in ER
HCMV	gpUL40	—	Maintains HLA-E expression on the cell surface by providing leader sequence for loading to HLA-E
MCMV	m04	Ly49P	Binds to MHC I in ER and rescues their expression on the cell surface
MCMV	m06	—	Targets MHC I for lysosomal degradation
MCMV	m152	—	Causes retention of MHC I in ER-cis-Golgi intermediate compartment
HIV	p24 aa14-22a	—	Binds to HLA-E and stabilizes it
HIV	Nef	—	Downmodulates HLA-A and HLA-B by accelerating their endocytosis but spares HLA-C and HLA-E
KSHV	K3	—	Downregulates all four allotypes (A,B,C and E) by rapid endocytosis
KSHV	K5	—	Downregulates HLA-A and HLA-B by rapid endocytosis, HLA-C is affected only weakly, while HLA-E is unaffected
<i>Homologues of non-classical MHC I molecules</i>			
RCMV	RCTL	NKR-P1B	Ocil (Clr-b) homologue, binds to inhibitory NKR-P1B receptor