

Les interférons de type I et leur fonction antivirale

LEROY M., DESMECHT D.

Département de Morphologie et Pathologie,

B43, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

Correspondance : Prof. Desmecht D.

Tél. : +32(0)4/366 40 88 Email : daniel.desmecht@ulg.ac.be

RESUME : Les interférons de type I sont des cytokines appartenant au système immunitaire inné. Ils constituent la première ligne de défense contre l'invasion, la multiplication et la dissémination des organismes pathogènes, notamment des virus. L'entrée du virus dans l'organisme induit, par l'intermédiaire de récepteurs membranaires ou intracellulaire, l'induction de la synthèse des interférons de type I qui sont dès lors à même de stimuler les cellules de manière autocrine et paracrine.

Les interférons sont des polypeptides qui agissent par l'intermédiaire d'un récepteur de surface. Il induisent une cascade d'événements aboutissant à la synthèse de protéines dont certaines possèdent des propriétés antivirales spécifiques. Parmi celles-ci, on distingue la protéine MX, la voie 2'5' oligoadénylate synthétase/ribonucléase L et le système de la protéine kinase R. Récemment, une protéine appelée ISG20 a été incriminée dans l'effet antiviral des interférons de type I.

Face à l'infection virale, les interférons de type I sont capables d'agir à différentes étapes du cycle de multiplication virale. Ils influencent la pénétration, la décapsidation, la transcription des ARNm, la synthèse des protéines virales, la réplication du génome, l'assemblage ou le relarguage des virions.

Ils constituent de ce fait une protection efficace qui de nos jours est mise à profit dans le traitement de certaines maladies d'origine virale et tumorales.

1. INTRODUCTION

Les organismes pluricellulaires ont développé de nombreux mécanismes leur permettant de prévenir ou de limiter l'invasion, la multiplication et la dissémination des agents pathogènes au sein des tissus et de l'organisme. L'immunité innée est la première réponse que l'organisme oppose à l'infection. Elle constitue une réaction rapide, non spécifique et indépendante d'une exposition préalable de l'organisme à l'agent pathogène concerné.

Parmi les mécanismes de défense innés, les interférons (IFNs) jouent un rôle essentiel. Découverts grâce à l'étude approfondie du phénomène dit *d'interférence virale* (Isaacs et Lindenmann, 1957 ; Isaacs *et al.*, 1957 ; Nagano et Kojima, 1958), ils constituent la première ligne de

défense contre les infections virales. Ils confèrent une protection rapide et non spécifique aux cellules infectées et aux cellules proches des cellules infectées.

Les IFNs sont divisés en deux groupes sur base de leurs propriétés physico-chimiques et biologiques, de leur séquence primaire, de leur localisation chromosomique et des récepteurs membranaires spécifiques : les IFNs de type I ou IFNs- α/β et l'IFN de type II ou IFN- γ (Maeyer et Maeyer-Guignard, 1998 ; Stark *et al.*, 1998 ; Walter *et al.*, 1998 ; Sen, 2001). Ils partagent de nombreuses similitudes sur le plan de leurs activités biologiques et notamment de leurs propriétés antivirales. Cependant, leurs modalités d'induction et de transduction et les réponses cellulaires qu'ils évoquent sont très différentes.

Récemment, suite à la découverte des IFNs- λ (IL-28A, IL-28B et IL-29) (Kotenko *et al.*, 2003 ; Sheppard *et al.*, 2003), un troisième groupe, les IFNs de type III, a été ajouté (Bartlett *et al.*, 2005 ; Meager *et al.*, 2005). Ces IFNs partagent de nombreuses similitudes avec les IFNs de type I (Meager *et al.*, 2005), notamment sur le plan des propriétés antivirales (Bartlett *et al.*, 2005 ; Robek *et al.*, 2005).

Médiateurs incontestables de l'homéostasie cellulaire, les IFNs- α/β sont capables de circonscrire dans une certaine mesure l'infection virale et de limiter sa dissémination (Haller *et al.*, 1998). *In vivo*, ils stimulent les cellules de manière autocrine et paracrine, voire de manière endocrine, et activent un statut antiviral global (figure 1) (Sen, 2001). D'autre part, bien que typiques de l'immunité innée, les

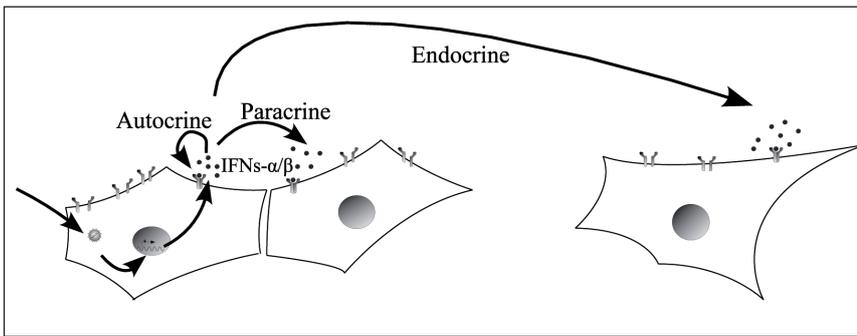


Figure 1 : Stimulation autocrine, paracrine et endocrine des cellules par les IFNs- α/β . Suite à l'infection virale, les cellules synthétisent et excrètent les IFNs- α/β qui vont stimuler, par l'intermédiaire d'un récepteur de surface, la cellule elle-même ainsi que les cellules avoisinantes. Ils vont ainsi y induire un état cellulaire antiviral et limiter la dispersion du virus au sein du tissu.

IFNs de type I interagissent étroitement avec le système immunitaire adaptatif en stimulant et en favorisant le développement d'une réponse appropriée (Price *et al.*, 2000). Ils permettent ainsi au système immunitaire adaptatif d'intervenir de manière plus efficace contre l'agent pathogène (Player et Torrence, 1998).

Depuis maintenant près de 50 ans, les IFNs- α/β ont suscité l'intérêt des chercheurs du fait de leurs propriétés antivirales, mais également du fait de leurs propriétés immunomodulatrices et antitumorales. Ils sont par ailleurs impliqués dans un large spectre d'activités biologiques, par exemple la différenciation, la croissance, la mobilité cellulaire, l'induction du HLA (*Human Lymphocyte Antigen*) ou l'activation des cellules *Natural Killer* (NK) (Pestka *et al.*, 1987 ; Durbin *et al.*, 2000 ; Goodbourn *et al.*, 2000 ; Sen, 2001). Les IFNs de type I sont à ce titre utilisés dans le traitement de certaines maladies virales et de nombreux cancers (Golomb, 1987 ; Quesada et Gutterman, 1987 ; Talpaz *et al.*, 1988 ; Kuzel *et al.*, 1990 ; Gutterman, 1994). Ces dernières années, depuis la découverte de l'IFN- τ , l'IFN a également été impliqué dans le maintien de la gestation (Charleston et Stewart, 1993 ; Spencer et Bazer, 2004).

2. STRUCTURE

2.1. Les interférons des différentes espèces animales

Les IFNs de type I forment une famille de cytokines constituée de nombreux représentants. Chez les mammifères, on y distingue différentes classes qui

varient sur le plan de leur structure protéique primaire et de leurs propriétés sérologiques : l'IFN- α , l'IFN- β , l'IFN- δ , l'IFN- ϵ , l'IFN- κ , l'IFN- ω , l'IFN- τ et l'IFN- ζ (Diaz *et al.*, 1996 ; Pestka *et al.*, 2004 ; Oritani et Kanakura, 2005). A l'inverse, les oiseaux ne possèdent pas une telle variété et à l'heure actuelle, seules des cytokines équivalentes aux IFNs- α et - β ont été identifiées (Schultz *et al.*, 2004).

Les IFNs- α et - β sont présents chez tous les mammifères étudiés à ce jour. L'IFN- ω , identifié initialement chez l'homme (*Homo sapiens*) et dans l'espèce bovine (*Bos taurus*) (Capon *et al.*, 1985 ; Hauptmann et Swetly, 1985), est également présent dans d'autres espèces animales : le porc (*Sus scrofa*) (Mege *et al.*, 1991), le cheval (*Equus caballus*) (Himmler *et al.*, 1986) et le lapin (*Oryctolagus cuniculus*) (Charlier *et al.*, 1993). Les IFNs- α et - ω sont produits de manière prédominante par les leucocytes (Hauptmann et Swetly, 1985 ; Adolf, 1990) et l'IFN- β , par la plupart des cellules de l'organisme et plus particulièrement par les fibroblastes (Raj et Pitha, 1983).

Cette grande diversité de classe n'est pas présente chez toutes les espèces. Ainsi, l'IFN- ω n'a pas été identifié dans l'espèce canine (*Canis familiaris*) (Himmler *et al.*, 1987). L'IFN- δ n'a été identifié que chez le porc et chez l'homme (Mege *et al.*, 1991 ; Lefèvre et Boulay, 1993 ; Whaley *et al.*, 1994). La production est assurée par le trophoblaste embryonnaire entre le 14 et le 20^e jour de gestation chez le porc et durant le premier trimestre de la grossesse chez la femme

(Lefèvre et Boulay, 1993 ; Whaley *et al.*, 1994). L'IFN- τ est produit par le trophoblaste embryonnaire des ruminants à l'implantation. Il a été découvert initialement chez le mouton (*Ovis aries*) sous le nom de protéine trophoblastique 1 (oTP-1) (Godkin *et al.*, 1984) et ensuite chez les bovins (bTP-1) (Helmer *et al.*, 1987). L'analyse de la séquence protéique déduite de la séquence d'ADN complémentaire (ADNc) le classait déjà en 1987 dans la classe des IFNs- α/β (Imakawa *et al.*, 1987). L'IFN- τ a ensuite été identifié chez d'autres ruminants : la chèvre (*Capra hircus*) (Gnatek *et al.*, 1989), le cerf (*Cervus elaphus*) (Demmers *et al.*, 1999) et la girafe (*Giraffa camelopardalis*) (Liu *et al.*, 1996). L'IFN- ϵ a été identifié chez l'homme et la souris (*Mus musculus*) mais reste néanmoins faiblement caractérisé. Chez la souris, il est produit par les ovaires et l'utérus (Hardy *et al.*, 2004). L'IFN- ζ (limitine) a été découvert récemment chez la souris au travers de ses propriétés antiprolifératives et pro-apoptotiques (Oritani *et al.*, 2000). Il partage de nombreuses caractéristiques des IFNs de type I (Oritani *et al.*, 2003) et possède notamment de puissantes propriétés antivirales, immunomodulatrices et anti-tumorales (Oritani et Tomiyama, 2004 ; Oritani et Kanakura, 2005). L'IFN- κ est exprimé uniquement par les kératinocytes humains (LaFleur *et al.*, 2001), alors que chez la souris son homologue est exprimé dans l'utérus, les plaques de Peyer, les ovaires, le foie et les macrophages péritonéaux (Vassileva *et al.*, 2003). Bien qu'induit par l'infection virale, l'IFN- κ humain ne confère qu'une faible protection contre les virus, mais, par contre, joue un rôle de premier plan dans la régulation du système immunitaire local ou systémique (LaFleur *et al.*, 2001 ; Nardelli *et al.*, 2002) (tableau I).

2.2. Organisation génomique

Les IFNs- α/β sont rassemblés sur un seul locus chromosomique. Les techniques d'analyse de liaison, de cytogénétique et d'hybridation *in situ* ont permis de localiser les gènes concernés au niveau de la partie distale du petit bras du chromosome 9, en position p21-22, chez l'homme (Meager

Tableau I : Différentes classes d'interférons de type I

<i>Interféron</i>	<i>Cellules productrices</i>	<i>Espèces animales</i>	<i>Propriétés</i>
INFs- α	Leucocytes	Toutes	Antivirales Immunomodulatrices Antiprolifératives Pro-apoptotiques
IFN- β	Fibroblastes Toutes	Toutes	Antivirales Immunomodulatrices Antiprolifératives Pro-apoptotiques
IFN- ω	Leucocytes	Toutes sauf canis familiaris	Antivirales Immunomodulatrices Antiprolifératives Pro-apoptotiques
IFN- τ	Trophoblaste	Biongulés	Maintien de la gestation
IFN- ϵ	Ovaires Utérus	Homo sapiens Mus musculus	
IFN- δ	Trophoblaste	Homo sapiens Sus scrofa	
IFN- κ	Kératinocytes	Homo sapiens	Immunomodulatrices
	Ovaires, utérus, foie, macrophages péritonéaux	Mus musculus	
IFN- ζ		Mus musculus	Antivirales Immunomodulatrices Antiprolifératives Pro-apoptotiques

Chez les mammifères, on distingue différentes classes d'interférons de type I suivant l'espèce, dont la production est assurée par différents types cellulaires. Tous ne possèdent pas des propriétés antivirales. Certains jouent des rôles plus particuliers comme par exemple le maintien de la gestation pour les IFNs- τ chez les biongulés.

et al., 1979a ; 1979b ; Owerbach *et al.*, 1981 ; Pitha *et al.*, 1982). Le locus chromosomique des IFNs- α/β a également été identifié dans d'autres espèces, sur le chromosome 4 (position C4) chez la souris (van der Korput *et al.*, 1985), 8q15 chez les bovins (Ryan *et al.*, 1992 ; Iannuzzi *et al.*, 1993a ; Ryan *et al.*, 1993), 2p15 chez le mouton (*Ovis aries*), 8q15 chez la chèvre (Iannuzzi *et al.*, 1993b) ou encore 3q15 chez le buffle de rivière (*Bubalus bubalis*) (Iannuzzi *et al.*, 1993a).

Contrairement aux gènes des IFNs- γ et - λ (Sen, 2001 ; Kotenko *et al.*, 2003 ; Sheppard *et al.*, 2003) et à la plupart des gènes connus, les gènes des IFNs- α/β ne présentent pas de séquence intronique (Nagata *et al.*, 1980 ; Houghton *et al.*, 1981). Cette particularité n'est pas seulement propre à l'homme, mais concerne toutes les espèces animales.

Les IFNs- α sont codés par de nombreux gènes. On en recense 13 chez l'homme et 14 chez la souris (Bekisz *et al.*, 2004 ; Chen *et al.*, 2004 ; van Pesch *et al.*, 2004). Le nombre exact de gènes IFNs- α n'est pas encore connu dans toutes les espèces animales, mais des évidences existent pour assigner plusieurs gènes IFNs- α chez les autres espèces animales, notamment 5-10 gènes chez les bovins (Capon *et al.*, 1985 ; Velan *et al.*, 1985 ; Ryan et Womack, 1993) et environ 12 chez le rat (*Rattus norvegicus*) (Dijkema *et al.*, 1984). Ces gènes présentent une grande homologie de séquence, variant de 85 à 95 % au sein d'une même espèce (Goeddel *et al.*, 1981 ; van Pesch *et al.*, 2004).

A l'inverse l'IFN- β est exprimé au départ d'un seul gène chez la plupart des espèces animales étudiées (Tavernier *et al.*, 1981 ; Vodjdani *et al.*, 1988 ; van Pesch *et al.*, 2004).

L'espèce bovine fait exception à la règle puisque des expériences d'hybridation *in situ* et de « Southern blotting » ont permis d'identifier 5 à 6 gènes dont au moins trois codent pour une protéine active (Capon *et al.*, 1985 ; Leung *et al.*, 1984). Les gènes codant pour les autres IFNs- α/β sont quant à eux présents en nombre variable. Chez l'homme et la souris, tous les gènes autres que ceux codant pour les IFNs- α sont présents en un seul exemplaire, alors de leur nombre peut varier de un à plusieurs exemplaires dans les autres espèces animales.

2.3. Organisation protéique

Les IFNs- α présentent une identité de séquence supérieure à 80 % chez une même espèce animale. Elle varie par contre de 55 à 65 % entre les différentes espèces animales et présente seulement une identité de 35 % et 50-60 % avec l'IFN- β et l'IFN- ω , respec-

tivement, au sein d'une même espèce animale. Il existe également une identité de séquence moyenne entre les IFNs- β des différentes espèces animales, celle-ci variant de 48 % entre l'homme et la souris à plus de 60 % entre la bête bovine et le porc. Elle est par ailleurs très grande entre les différents IFNs- β bovins puisqu'elle atteint plus de 80 %.

Les IFNs- α/β sont des protéines d'une masse moléculaire variable de 18 à 25 kDa chez l'homme (Rubinstein *et al.*, 1981 ; Hobbs et Pestka, 1982) et de 18 à 36 kDa chez la souris (Knight, 1975 ; Higashi *et al.*, 1983). Chez l'homme, les IFNs- α sont composés de 188 (IFN- α_2) à 189 acides aminés alors que les IFNs- α murins sont composés de 188-190 acides aminés (à l'exception de l'IFN- α_4 murin qui en compte 186). Cependant, les 23 premiers acides aminés génèrent un peptide signal composé de résidus hydrophobes qui seront éliminés au cours de la maturation de la protéine. Dans l'espèce bovine, les IFNs- α présentent la même organisation : 189 acides aminés dont les 23 premiers forment, par comparaison avec l'homme et la souris, un peptide signal. Les protéines matures possèdent par conséquent 165-166 (homme), 166-167 (souris) et 166 (bovin) acides aminés (Velan *et al.*, 1985). De la même manière, la protéine mature de l'IFN- β murin est une protéine de 161 acides aminés alors que son équivalent humain est composé de 166 acides aminés.

La grande variabilité de masse moléculaire observée sur gel de polyacrylamide (SDS-PAGE) provient des modifications post-traductionnelles de N-glycosylation subie de manière différentielle par l'IFN- β et certains IFNs- α . En effet, lorsque les cellules sont cultivées en présence d'inhibiteurs de la glycosylation ou lorsque les protéines sont incubées en présence d'une N-glycosidase, les plus hauts poids moléculaires disparaissent au profit d'une protéine de 18 kDa, proche de la taille calculée sur base de la séquence peptidique (Fujisawa *et al.*, 1978). L'analyse de la séquence protéique de l'IFN- β murin fait apparaître trois sites de N-glycosylation sur les asparagines 29, 69 et 76 (Higashi *et al.*, 1983). La variation moindre de

la masse moléculaire de son équivalent humain s'explique par la présence d'un seul site de N-glycosylation sur l'asparagine 80 (Higashi *et al.*, 1983 ; Karpusas *et al.*, 1997).

Contrairement aux IFNs- β , les IFNs- α ne subissent pas systématiquement la N-glycosylation. Chez l'homme, seul l'IFN- α_{14} est N-glycosylé et l'IFN- α_2 est O-glycosylé. Chez la souris par contre, la plupart des IFNs- α sont N-glycosylés, à l'exception de l'IFN- α_{6T} et de l'IFN- α_{14} . Cette variabilité du taux de glycosylation selon l'IFN considéré suscite des questions relatives à son rôle biologique. Elle ne semble pas modifier profondément leur activité naturelle (Fujisawa *et al.*, 1978). Cependant, et notamment pour l'IFN- β humain, elle joue un rôle important dans la solubilité et la stabilité de la protéine, celle-ci formant des agrégats en l'absence de glycosylation (Conradt *et al.*, 1987).

L'analyse de la structure primaire et de la structure cristalline de certains IFNs- α et de l'IFN- β identifie des résidus cystéines dont certains sont impliqués dans la formation de ponts disulfures. Cette particularité a été mise en évidence entre les résidus Cys-1 et Cys-98 d'une part et Cys-29 et Cys-138 de l'IFN- α humain (Wetzel, 1981 ; Wetzel *et al.*, 1981) et de l'IFN- τ ovin (Radhakrishnan *et al.*, 1999) d'autre part. Le premier pont disulfure de l'IFN- β humain n'influence pas son activité antivirale alors que le second y est impliqué de manière essentielle (Morehead *et al.*, 1984). L'IFN- β humain présente trois résidus cystéines en positions 17, 31 et 141. Par analogie à l'IFN- α , il a été suggéré qu'il pourrait y avoir formation d'un pont disulfure entre les résidus Cys-31 et Cys-141. La mutation Cys-17 vers une sérine n'affecte d'ailleurs pas ses propriétés antivirales (Mark *et al.*, 1984). Par contre, la substitution de la cystine 141 pour une tyrosine abolit de manière significative ses propriétés biologiques. Cette hypothèse fut confirmée par la réalisation et l'analyse de la structure cristalline de l'IFN- β humain (figure 2) (Karpusas *et al.*, 1997). La formation de ponts disulfures intervient également dans les propriétés des IFNs- α et - β porcins puisque le traitement au

β -mercapthoéthanol réduit fortement leur activité antivirale (Weingartl et Derbyshire, 1990). Les IFNs- α des rongeurs possèdent un résidu cystéine supplémentaire, en position 86, dont le rôle dans l'activité biologique est essentiel puisque la mutation vers une sérine ou une tyrosine abolit son activité antivirale (Spanjaard *et al.*, 1989). Cependant, l'analyse de la structure cristalline de l'IFN- τ ovin, possédant cette même cystéine en position 86, suggère qu'elle n'est pas impliquée dans la formation d'un pont disulfure (Radhakrishnan *et al.*, 1999). L'IFN- τ murin échappe à cette règle puisqu'il ne présente qu'un seul résidu cystéine (Higashi *et al.*, 1983). Les interactions intramoléculaires assurent par conséquent la stabilité de la structure tridimensionnelle de la protéine (Senda *et al.*, 1992).

L'analyse de la structure cristalline a également révélé que l'IFN- α_{2b} (Radhakrishnan *et al.*, 1996) et l'IFN- β (Karpusas *et al.*, 1997) forme des homodimères stabilisés par la fixation d'un atome de zinc, alors que l'IFN- τ se trouve sous forme monomérique (Radhakrishnan *et al.*, 1999). Elle a également permis d'identifier une structure tridimensionnelle centrale conservée composée de 5 hélices α communes aux IFNs- β humain (Karpusas *et al.*, 1997) et murin (Senda *et al.*, 1992 ; 1995), et à l'IFN- τ ovin (figure 2) (Radhakrishnan *et al.*, 1999).

3. MODALITÉS D'INDUCTION

L'infection virale stimule fortement la production des IFNs- α/β (figure 3) (Pestka *et al.*, 1987 ; Stark *et al.*, 1998 ; Samuel, 2001), ce qui suppose l'existence d'un système cellulaire de détection des agents infectieux. Cette induction est contrôlée au niveau transcriptionnel et un taux d'expression basal est requis pour atteindre des niveaux d'expression élevés (figure 3) (Tovey *et al.*, 1987 ; Gresser, 1990).

3.2. Détection de l'infection

La reconnaissance virale est assurée par des récepteurs membranaires ou intracellulaires capables de détecter des motifs moléculaires conservés ; il s'agit des *Pattern recognition recep-*

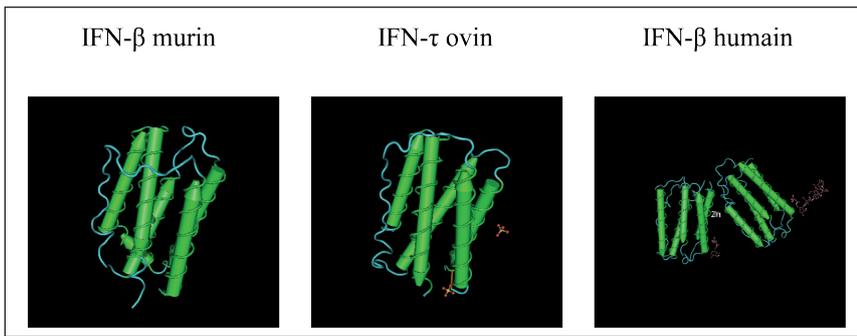


Figure 2 : Représentation de la structure cristalline de l'IFN- β murin et humain, et de l'IFN- τ ovin. Ils présentent une structure commune constituée de cinq hélices α . L'IFN- β se trouve sous forme dimérique dont le lien est assuré par un atome de zinc tel que représenté pour l'IFN- β humain. L'IFN- τ ovin se trouve sous forme monomérique.

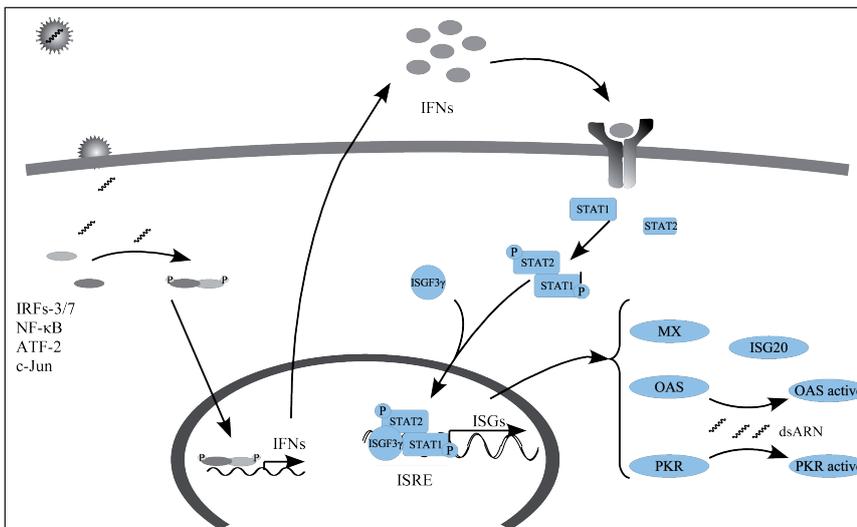


Figure 3 : Représentation schématique de la stimulation des cellules lors de l'infection virale et de la synthèse des protéines dont l'expression est sous la dépendance des IFNs de type I. Lors de l'infection virale, les récepteurs cellulaires TLRs, PKR, RIG-1 stimulent par l'intermédiaire de l'activation de facteurs de transcriptions tels que les IRFs-3 et -7, NF- κ B, ATF-2 et c-Jun, la synthèse des IFNs de type I. Ces derniers sont excrétés et agissent sur des récepteurs de surface pour induire une cascade d'événements aboutissant à la synthèse de protéines dont certaines possèdent des propriétés antivirales comme la protéine MX, l'ISG20, la PKR ou encore l'OAS.

tors (PRRs). Parmi ceux-ci, on distingue les récepteurs « Toll-like » (TLR), présents dans la membrane cytoplasmique et qui transmettent les signaux de détection depuis le compartiment extracellulaire (TLR4) ou endosomal (TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9). Certains récepteurs sont également présents dans le cytoplasme comme la protéine kinase R dépendante de l'ARN bicaténaire (PKR) et le gène inducible par l'acide rétinolique (RIG-1) (Perry *et al.*, 2005).

De nombreuses études sont menées pour élucider les voies exactes de stimulation des IFNs- α/β et les schémas présentés à l'heure actuelle ne sont pas complets. Néanmoins, ils permettent de mieux comprendre les mécanismes cellulaires de détection

d'une infection virale.

3.1.1. Récepteur « Toll-like 3 »

Le récepteur TLR3 est activé par la fixation de l'ARN bicaténaire (dsARN) issu du génome de certains virus ou produit lors de la multiplication virale. Il est également activé par son équivalent synthétique, l'acide polyinosinique-polycytidylique (poly I/c) (Alexopoulou *et al.*, 2001). Il est présent en surface ou dans les compartiments endosomiaux des cellules dendritiques (DC) et fibroblastiques ainsi que des cellules épithéliales pulmonaires (Matsumoto *et al.*, 2002 ; 2003 ; Guillot *et al.*, 2005). Cependant, l'activation du récepteur se produit dans le compartiment endosomal

(Matsumoto *et al.*, 2003 ; Takeda et Akira, 2005). Il induit l'activation des facteurs de transcription 3 et 7 de régulations des IFNs (IRF-3 et IRF-7) et des facteurs de transcription nucléaire κ B (NF- κ B) et des facteurs de transcription ATF-2 et c-Jun (figures 4 et 5) (Jiang *et al.*, 2003 ; Schröder et Bowie, 2005).

Lors de la stimulation du TLR3, le facteur « Toll-interleukin-1 receptor-resistance- (TIR) domain-containing adaptator inducing IFN- β » (TRIF) est activé et recrute à son tour différents facteurs dont la « TANK-binding kinase-1 » (TBK-1). Ce dernier est responsable de la phosphorylation et de l'activation des facteurs de transcription IRF-3 et IRF-7. Indépendamment de TRIF, l'activation de TLR3 induit la phosphorylation de deux résidus tyrosine et le recrutement de la phosphatidyl-inositol 3-kinase (PI3K). Celle-ci, au travers de la voie de signalisation PI3K/Akt est également responsable de l'activation du facteur de transcription IRF-3. Bien que non essentielle, cette voie contribue à l'activation maximale de l'IRF-3 (figure 4) (Barton et Medzhitov, 2003 ; Perry *et al.*, 2005).

Par l'intermédiaire des facteurs TRIF, « receptor interacting protein 1 » (RIP-1) et « Tumor necrosis factor receptor-associated factor-6 » (TRAF-6), TLR3 engendre également l'activation du complexe IKK, lui-même responsable de la dégradation du facteur inhibiteur de NF- κ B (I κ B) et de la libération de NF- κ B et de sa translocation vers le noyau (figure 5) (Cusson-Hermance *et al.*, 2005 ; Li et Qin, 2005). Cette dernière voie est également responsable de l'activation de la « mitogen-activated protein kinase p38 » (MAPK p38) et de la « c-Jun n-terminal kinase » (JNK) (Perry *et al.*, 2005).

3.1.2. Récepteur « Toll-like 4 »

Le récepteur TLR4 est activé par le lipopolysaccharide (LPS) bactérien, par la fixation de la protéine de fusion F du virus respiratoire syncytial (RSV ; *Paramyxoviridae*, *Pneumovirus*), ainsi que par d'autres glycoprotéines virales (Kurt-Jones *et al.*, 2000 ; Haynes *et al.*, 2001 ; Perry *et al.*, 2005). Une fois activé, il

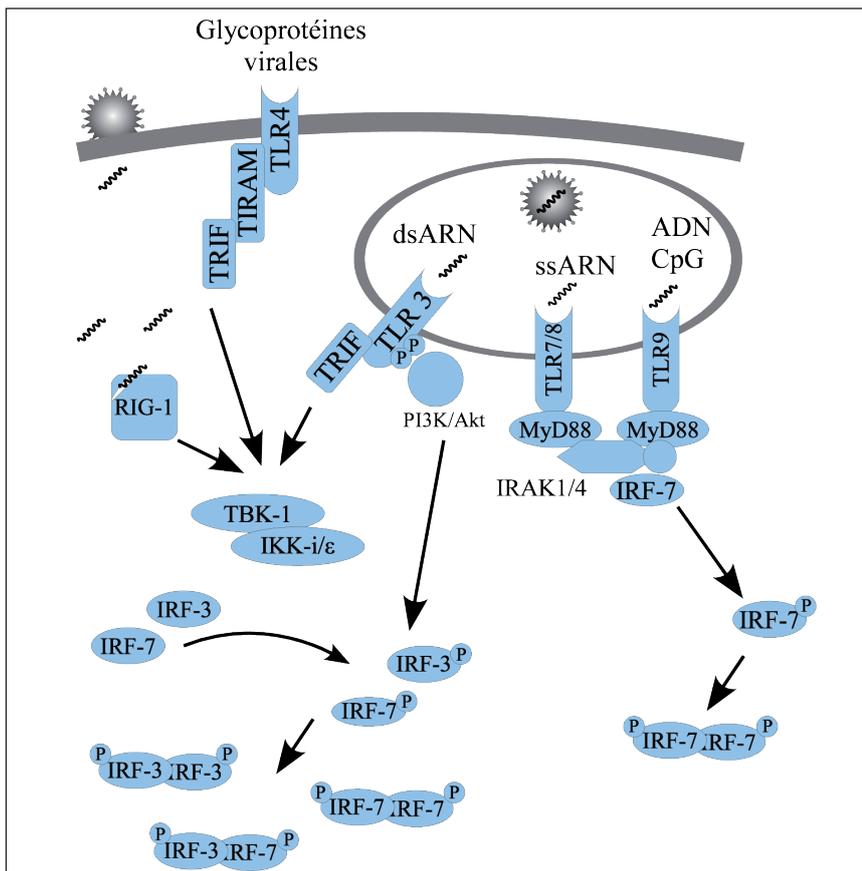


Figure 4 : Voies de signalisation des récepteurs « Toll-like » (TLR) et de l'activation des facteurs de transcription IRF-3 et IRF-7 lors de l'infection virale. Les glycoprotéines de certains virus (par exemple le virus respiratoire syncytial ; Paramyxoviridae, Pneumovirus), l'ARN bicaténaire (dsARN) ou monocaténaire (ssARN) ou encore l'ADN méthylé de certains virus stimulent les récepteurs de surface TLR3, TLR4, TLR7/8 et TLR9 ainsi que la protéine issue du gène induit par l'acide rétinolique (RIG-1). Cette stimulation induit l'activation de nombreux facteurs aboutissant à la phosphorylation, l'homodimérisation et hétérodimérisation des facteurs IRF-3 et IRF-7. Ces facteurs participent à l'activation de la transcription des IFNs- α/β .

recrute le facteur « Toll-receptor-associated-molecule » (TIRAM) et le facteur TRIF et par voie de conséquence active les facteurs de transcription NF- κ B et IRF-3/7 par la même voie que le TLR3 (figures 4 et 5) (Fitzgerald *et al.*, 2003 ; Li et Qin, 2005).

Le TLR4 activé recrute également le « Toll-interleukin-1 receptor associated protein » (TIRAP) et le facteur de différenciation myéloïde 88 (MyD-88) qui recrute à son tour, les facteurs IRAK-1 et IRAK-4 et ensuite TRAF-6. Ce dernier entraîne l'activation du complexe IKK, la phosphorylation de I κ B et la libération de NF- κ B qui, après translocation dans le noyau, ira rejoindre sa cible sur les promoteurs des différentes cytokines dont l'IFN- β (figure 5) (Barton et Medzhitov, 2003 ; Perry *et al.*, 2005). Cette dernière voie est également responsable de l'activation de MAPK p38 et de JNK

(Li et Qin, 2005 ; Perry *et al.*, 2005 ; Takeda et Akira, 2005).

3.1.3. Récepteurs « Toll-like 7/8 et 9 »

Les récepteurs TLR7/8 reconnaissent l'ARN monocaténaire (ssARN) riche en résidus G/U notamment des virus de l'immunodéficience humaine (HIV ; Retroviridae, Lentivirus) et influenza (Orthomyxoviridae). Le récepteur TLR9 est activé par les motifs ADN CpG non méthylés bactériens ou viraux (Perry *et al.*, 2005). La reconnaissance de leur cible se produit dans le compartiment endosomal et nécessite l'acidification du milieu.

Le facteur de transcription NF- κ B est activé par la voie dépendante du recrutement des facteurs MyD-88, IRAK-1 et -4, et TRAF-6 (Perry *et al.*, 2005). Les TLR7/8 et 9 sont responsables de l'activation de l'IRF-7 par une voie dépendante du facteur MyD-88.

Cette voie fait intervenir le recrutement des facteurs IRAK-1 et IRAK-4, ainsi que l'IRF-7 (figures 4 et 5) (Uematsu *et al.*, 2005). Cette spécificité implique que d'autres facteurs sont également impliqués dans cette voie de stimulation.

3.1.4. Protéine kinase R

Une des voies d'activation des IFNs- α/β est la voie de la PKR (Samuel, 2001). Celle-ci est activée par la fixation d'ARN bicaténaire et induit la phosphorylation du facteur eucaryotique d'initiation de la traduction eIF2 α , responsable de l'inhibition de la synthèse protéique, ainsi que la sous-unité IKK β du complexe IKK (Clemens, 1994 ; Kumar *et al.*, 1994 ; Samuel, 1993). Lors de l'infection virale, l'ARN bicaténaire produit est à même d'activer la PKR et d'induire la dégradation de I κ B et par voie de conséquence, l'activation du facteur de transcription NF- κ B (figure 5) (Bonnet *et al.*, 2000 ; Zamnian-Daryoush *et al.*, 2000).

3.1.5. Gène inductible par l'acide rétinolique

Récemment, le gène inductible par l'acide rétinolique RIG-1 a été identifié comme récepteur potentiel de l'ARN bicaténaire cytoplasmique viral (figure 4) (Yoneyama *et al.*, 2004). Il s'agit d'une hélicase à ARN impliquée dans la réponse antivirale innée. Elle est par ailleurs indispensable à l'activation de l'IRF-3 lors d'une infection par le virus de la maladie de Newcastle (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*). Cette enzyme joue également un rôle essentiel dans l'induction de l'IFN- β par les virus de la famille des *Flaviviridae*, le virus de l'hépatite C (*Hepacivirus*) et les Flavivirus (Sumpter *et al.*, 2005 ; Chang *et al.*, 2006).

3.2. L'induction est biphasique

Lors d'une infection virale, le niveau d'expression des IFNs- α/β s'élève rapidement (Biron, 1998 ; 1999). Bien que la réponse cellulaire soit rapide, on distingue deux vagues d'expression. Une réponse précoce-immédiate est assurée essentiellement par l'IFN- β et par certains IFNs- α et ne requiert pas la synthèse préalable de protéines. Leur expression fait

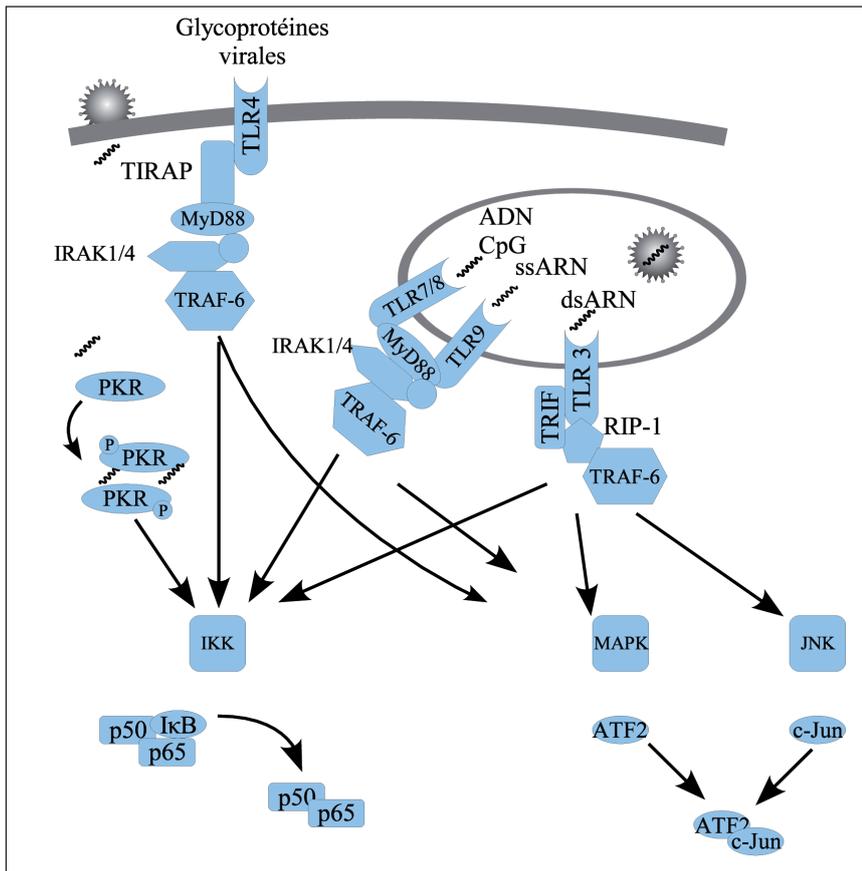


Figure 5 : Voies de signalisation des récepteurs « Toll-like » et de l'activation des facteurs de transcription NF- κ B, ATF-2 et c-Jun lors de l'infection virale. Les glycoprotéines de certains virus (par exemple le virus respiratoire syncytial ; Paramyxoviridae, Pneumovirus), l'ARN bicaténaire (dsARN) ou monocaténaire (ssARN) ou encore l'ADN méthylé de certains virus stimulent les récepteurs de surface TLR3, TLR4, TLR7/8 et TLR9, ainsi que la protéine kinase R. Cette stimulation induit la phosphorylation et l'activation de nombreux facteurs aboutissant à l'activation des facteurs de transcription NF- κ B et ATF-2/c-Jun. Ces facteurs participent à l'activation de la transcription des IFNs- α/β .

intervenir le facteur de transcription IRF-3 (Marié *et al.*, 1998 ; Servant *et al.*, 2002). La synthèse des IFNs- α/β lors de la première vague constitue un mécanisme de rétroaction positive puisqu'elle entraîne une deuxième vague impliquant la plupart des autres gènes IFNs- α . Leur production est plus lente puisqu'elle nécessite la synthèse préalable de protéines et notamment du facteur de régulation IRF-7 (Marié *et al.*, 1998). Cependant, une réponse adéquate et puissante nécessite la présence d'un niveau de base de l'IRF-7 lors de la première vague, celui-ci étant assuré par l'expression constitutive/basale des IFNs- α/β (Sato *et al.*, 2000) (figure 6).

Lors de la première vague, l'IRF-3 et l'IRF-7 sont phosphorylés, s'homodimérisent et sont transloqués dans le noyau afin de stimuler la première vague d'expression (Honda *et*

al., 2005b). Le rôle essentiel de l'IRF-3 a été mis en évidence chez des souris *knock out* pour le gène *irf3* (*irf3*^{-/-}) devenues beaucoup plus sensibles au virus de l'encéphalomyocardite (EMCV ; Picornaviridae, *Cardiovirus*). Cette sensibilité exacerbée était due à une forte réduction des quantités d'ARN messager (ARNm) des IFNs- α/β (Sato *et al.*, 2000). Cependant, même en l'absence de l'IRF-3, les souris développent une réponse IFNs- α/β suite à l'infection par les virus Herpes simplex 1 (HSV-1 ; *Herpesviridae*, *Simplexvirus*) et de la stomatite vésiculeuse (VSV ; *Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*), et dans une moindre mesure par le virus EMCV. A l'opposé, en l'absence du gène *irf7*, les souris *irf7*^{-/-} ne produisent quasiment pas d'IFN- α ni d'IFN- β en réponse à l'infection par les mêmes virus soulignant ainsi le rôle majeur de l'IRF-7

dans l'induction initiale de la réponse IFNs- α/β (Honda *et al.*, 2005a).

La seconde vague d'induction est quant à elle assurée essentiellement par l'IRF-7. Après production des IFNs lors de la première vague, la stimulation autocrine et paracrine des cellules induit la production en quantité massive de l'IRF-7 qui, activé par la présence de dsARN par l'action de la PKR et de RIG-1, stimule fortement la production des IFNs- α (Honda *et al.*, 2005b) (figure 6).

3.2.1 L'interféron-beta

L'IFN- β constitue le modèle le mieux étudié à ce jour. Son expression est induite rapidement par l'infection virale (Maniatis *et al.*, 1987) et requiert la modification post-traductionnelle de plusieurs facteurs de transcription, notamment NF- κ B (Karin et Delhase, 2000), l'IRF-3 (Lin *et al.*, 1998 ; Sato *et al.*, 1998) et le complexe ATF-2/c-Jun (Chu *et al.*, 1999). Le promoteur de l'IFN- β est composé d'au moins quatre domaines de régulation positifs (PRD) qui, lors de l'infection virale, sont reconnus par les différents facteurs de transcription qui agissent de manière coopérante (Kim et Maniatis, 1997). PRDII et PRDIV sont respectivement reconnus et activés par les facteurs de transcription NF- κ B et l'hétérodimère ATF-2/c-Jun. PRDI et PRDIII sont reconnus et activés par les molécules appartenant à la famille des IRFs et notamment l'IRF-3 (Lin *et al.*, 1998 ; Sato *et al.*, 1998 ; Schafer *et al.*, 1998) et l'IRF-7 (Wathelet *et al.*, 1998). L'IRF-1 est également capable de stimuler de manière significative les éléments PRDI et PRDIII (Fujita *et al.*, 1988 ; Fujita *et al.*, 1989 ; Reis *et al.*, 1992).

L'IRF-3 est exprimé dans toutes les cellules sous forme inactive et maintenu essentiellement dans le cytoplasme (Kumar *et al.*, 2000). Lors de l'infection virale, l'IRF-3 est activé par phosphorylation, s'homodimérise, ce qui lui permet d'être transloqué dans le noyau où il se fixe au facteur CBP/p300. Cette association permet de prévenir le retour dans le cytoplasme du facteur activé. Le complexe ainsi formé peut se fixer au domaine PRD I et PRD III du pro-

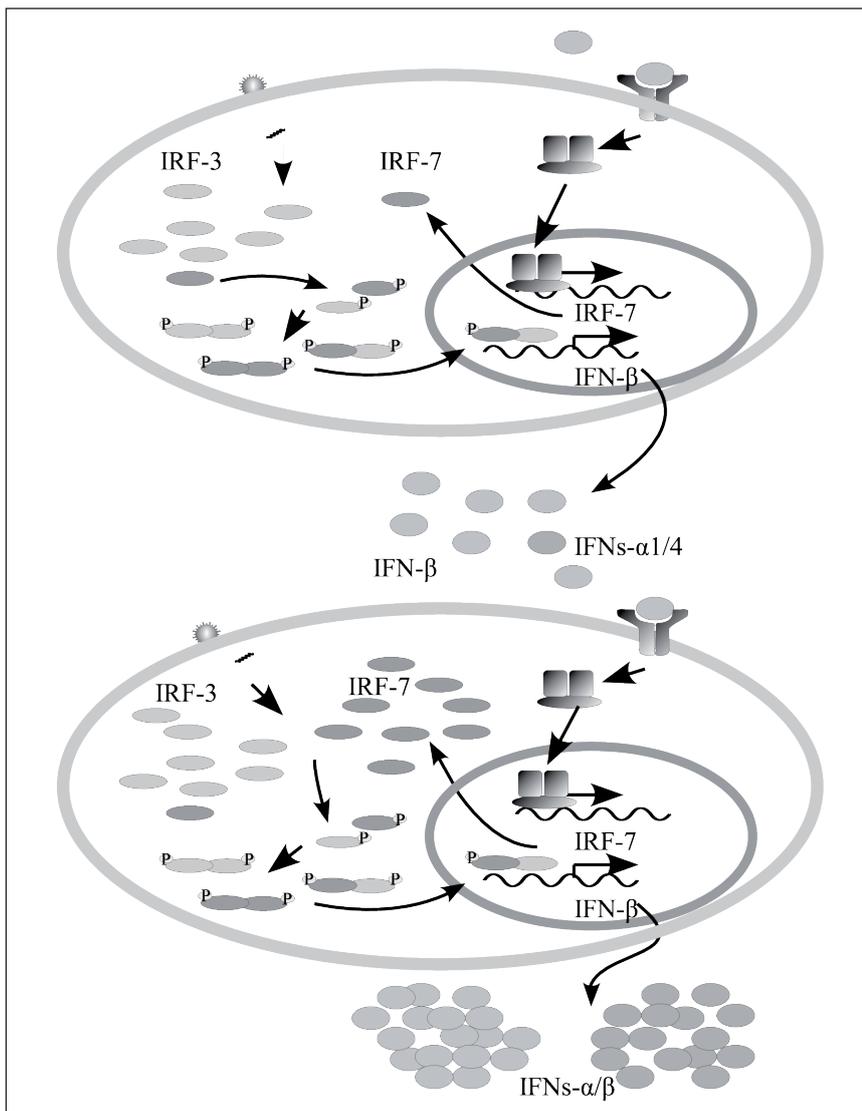


Figure 6 : L'induction de la transcription et de la synthèse des IFNs- α/β en réponse à l'infection virale est biphasique. Lors de l'infection virale, l'IRF-3 présent naturellement et l'IRF-7, dont la synthèse est induite par une expression basale de l'IFN- β , sont activés et induisent la transcription de l'IFN- β ainsi que de certains IFNs- α . Suite à cette expression et selon un schéma de stimulation rétroactive positive, les cellules subissent une seconde stimulation importante induisant la synthèse massive d'IRF-3 et d'IRF-7. Ces derniers, une fois stimulés par la présence de virus, induisent la transcription et la synthèse en quantité importante d'IFNs de type I essentiellement constitués d'IFNs- α/β .

moteur de l'IFN- β et activer sa transcription (Lin *et al.*, 1998 ; Weaver *et al.*, 1998 ; Yoneyama *et al.*, 1998 ; Lin *et al.*, 1999 ; 2000).

La reconnaissance par la cellule de l'infection virale induit également l'activation des protéines de stress MAPK p38 et JNK (Iordanov *et al.*, 2000). Ces dernières induisent respectivement la phosphorylation et l'activation des deux facteurs de transcription ATF-2 et c-Jun qui, après hétérodimérisation (ATF-2/c-Jun), vont se fixer et activer le domaine PRDII du promoteur de l'IFN- β (Chu *et al.*, 1999 ; Iordanov *et al.*, 2000 ;

Kim *et al.*, 2000).

NF- κ B est quant à lui un facteur de transcription présent sous forme inactive dans le cytoplasme cellulaire du fait de sa fixation au facteur inactivateur I κ B. Son activation est médiée par la phosphorylation suivie de la dégradation du facteur inhibiteur de NF- κ B, I κ B, dsARN ou viro-induite suite à l'action du complexe I κ B kinase (IKK). La libération de l'hétérodimère NF- κ B va permettre sa translocation vers le noyau où il se fixera au promoteur de nombreuses cytokines dont l'IFN- β (Karin et Ben-Neriah, 2000). La fixation coopérative de ces facteurs

de transcription est réalisée sous la forme d'un complexe nucléoprotéique très ordonné appelé l'enhanceosome (Thanos et Maniatis, 1995). Cet assemblage est assuré par une famille de protéines de grande mobilité HMG I(Y) qui forment la trame architecturale permettant l'assemblage du complexe enhanceosome du promoteur de l'IFN- β (Thanos et Maniatis, 1992 ; Du *et al.*, 1993 ; Falvo *et al.*, 1995 ; Thanos et Maniatis, 1995 ; Kim et Maniatis, 1997 ; Yie *et al.*, 1997).

3.2.2 Les interférons- α

La régulation des IFNs- α est moins bien connue. Il existe des éléments de réponse à l'infection virale dans le promoteur, et notamment des séquences PRDI-like, ce qui suggère l'implication des facteurs de transcription de la famille des IRFs (Näf *et al.*, 1991 ; Au *et al.*, 1993 ; Génin *et al.*, 1995 ; Bragança *et al.*, 1997).

Les modalités d'induction des différents membres des IFNs- α ne sont pas strictement identiques. L'IFN- α 1, l'IFN- α 2 et l'IFN- α 4 humains sont rapidement induits à des niveaux très élevés en cellules mononucléées sanguines (PBMCs) et en cellules lymphoblastiques infectées par le virus Sendai alors que le niveau d'expression de l'IFN- α 5, de l'IFN- α 7, de l'IFN- α 8, et de l'IFN- α 14 reste beaucoup plus bas (Hiscott *et al.*, 1984). De la même manière, l'IFN- α 4 est induit directement en réponse à l'infection par le virus de la maladie de Newcastle (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*) alors que les niveaux d'expression de l'IFN- α 1, de l'IFN- α 2, de l'IFN- α 5, de l'IFN- α 6 et de l'IFN- α 11 restent très bas (Hoss-Homfeld *et al.*, 1989 ; Pitha et Au, 1995 ; Marié *et al.*, 1998). La stimulation de l'IFN- α 1 humain et de l'IFN- α 4 murin est très rapide puisque, tout comme la stimulation de l'IFN- β , elle ne nécessite pas la synthèse *de novo* de protéines. Un élément clé de l'induction de l'IFN- α 4 murin est l'activation du facteur IRF-3. Une fois activé par l'infection virale, l'IRF-3 phosphorylé se dimérise et est transloqué vers le noyau où il se fixe au promoteur de l'IFN- α 4 afin d'induire son expression (Marié *et al.*, 1998). Un élément clé de la stimulation de

l'expression des IFNs- α est le facteur de transcription IRF-7. Il est constitutivement exprimé à un niveau très bas et la stimulation cellulaire par les IFNs- α/β induit une accélération de l'expression le rendant très abondant (Yoneyama *et al.*, 1996 ; Marié *et al.*, 1998). L'infection virale induit la phosphorylation et l'activation de l'IRF-7 et sa translocation dans le noyau où il se fixe aux éléments PRDI-like des autres gènes IFNs- α entraînant ainsi leur expression (Au *et al.*, 1998 ; Marié *et al.*, 1998 ; Sato *et al.*, 1998). Ainsi, l'IRF-7 et l'IRF-3 coopèrent pour induire la surexpression des IFNs- α/β .

L'expression différentielle des IFNs- α est due à des variations d'affinité pour l'IRF-3 entre leur promoteurs. Les substitutions A⁻⁷⁸→G et G⁻⁵⁷→C dans le promoteur de l'IFN- α 11 murin ont été identifiées comme étant partiellement responsables de la différence d'induction qui existe avec l'IFN- α 4 murin (Civas *et al.*, 1991 ; Bragança *et al.*, 1997). De la même manière, deux substitutions en positions G⁻⁹⁸ et A⁻⁸¹ jouent un rôle déterminant dans la différence d'induction entre l'IFN- α 1 et l'IFN- α 2 humains (Au et Pitha, 2001). Cependant, la régulation différentielle des IFNs- α est également médiée par la présence d'éléments de régulation négative. Ainsi, par exemple, la forte différence d'induction entre l'IFN- α 4 et l'IFN- α 11 est partiellement liée à la présence d'une séquence de régulation négative en position -470→-145 du promoteur IFN- α 11 murin (Civas *et al.*, 1991). Une séquence de vingt paires de bases présente dans le promoteur de l'IFN- α 11 murin constitue un site de fixation pour des éléments de régulation négative (Roffet *et al.*, 1996 ; Lopez *et al.*, 1997). L'analyse plus fine de cette séquence de vingt paires de bases a mené à l'étude du facteur de transcription Ptx1 (*pituitary homebox-1*) qui est exprimé dans tous les types cellulaires. Lors de l'infection virale, Ptx1 régule de manière négative la transcription des IFNs possédant ce site dans leur promoteur, notamment l'IFN- α 11 murin. Le traitement des cellules par ARN antisens dirigé contre l'ARNm du facteur Ptx1 améliore largement l'expression des IFNs- α (Lopez *et al.*, 2000). De plus, dans les

cellules sauvages, alors que l'IFN- α 4 est le plus largement exprimé et que l'IFN- α 11 ne l'est pratiquement pas, l'inhibition du facteur Ptx1 modifie le spectre d'expression des IFNs- α : l'IFN- α 5 devient dominant, et l'IFN- α 4 est exprimé au même titre que l'IFN- α 11.

4. MODALITÉS DE TRANSDUCTION

Les IFNs de type I possèdent la propriété commune de stimuler les cellules par l'intermédiaire d'un même récepteur de surface. La fixation des IFNs- α/β sur leur récepteur induit une cascade d'événements aboutissant à l'activation de la transcription de nombreux gènes dont certains possèdent des propriétés antivirales spécifiques (Stark *et al.*, 1998). La voie principale qui mène à la stimulation des gènes induits par les IFNs- α/β (ISGs) fait intervenir 7 protéines : les deux protéines formant le récepteur membranaire IFNAR1 et IFNAR2, deux protéines kinases de la famille des protéines Jaks, Tyk2 et Jak1, deux facteurs de transcription de la famille des protéines « signal de transduction et activateur de la transcription », STAT1 et STAT2, et le facteur de transcription faisant partie de la famille des IRFs, l'ISGF3 γ (ou encore IRF-9 ou protéine p48).

4.1. Le récepteur membranaire

Le récepteur membranaire est présent sur toutes les cellules (Pfeffer *et al.*, 1987 ; Vanden-Broecke et Pfeffer, 1988). Il s'agit d'un hétérodimère composé de deux sous-unités glycoprotéiques : IFNAR1 et IFNAR2 (Uzé *et al.*, 1990 ; Díaz *et al.*, 1994 ; Novick *et al.*, 1994 ; Lutfalla *et al.*, 1995). Elles sont divisées en un domaine extracellulaire de reconnaissance des IFNs, un domaine membranaire et un domaine cytoplasmique (Domanski et Colamonici, 1996). Les sous-unités ne possèdent aucune activité enzymatique, mais sont chacune associées à une protéine kinase spécifique, lesquelles sont activées lors de la fixation des IFNs- α/β sur le domaine extracellulaire : respectivement Tyk2 et Jak1 (Stark *et al.*, 1998). Les sous-unités IFNAR1 et IFNAR2

possèdent respectivement une masse moléculaire de 110-120 kDa et de 90-100 kDa (Colamonici *et al.*, 1990 ; Colamonici et Domanski, 1993). La sous-unité IFNAR2 se présente néanmoins sous trois formes : une forme soluble constituée uniquement du domaine extracellulaire (Novick *et al.*, 1994), une forme transmembranaire courte, IFNAR2-1 ou « sous-unité- β S », possédant un domaine cytoplasmique court (Novick *et al.*, 1994) et la forme transmembranaire longue, IFNAR2-2 ou « sous-unité- β L », formant le récepteur complet (Domanski *et al.*, 1995 ; Lutfalla *et al.*, 1995). Les trois formes sont issues du même gène dont le pré-ARNm subit un épissage alternatif. Les sous-unités β S et β L sont toutes deux exprimées, mais à un niveau bien moindre pour la sous-unité courte étant donné qu'elle présente un effet dominant négatif (Pfeffer *et al.*, 1997 ; Mogensen *et al.*, 1999 ; Prejean et Colamonici, 2000). La fixation des IFNs- α/β induit et nécessite la dimérisation des deux glycoprotéines IFNAR1 et IFNAR2 (Cohen *et al.*, 1995 ; Russell-Harde *et al.*, 1995). Des études de liaison ont montré que les deux sous-unités ne possèdent pas la même affinité pour les IFNs- α/β . La sous-unité IFNAR1 possède une faible affinité pour la plupart des IFNs- α et semble n'être qu'une sous-unité de transduction du signal primaire (Constantinescu *et al.*, 1994 ; Hwang *et al.*, 1995). À l'opposé, l'IFNAR2 possède une forte affinité et joue à la fois un rôle de fixation du ligand et de transduction intracellulaire du signal (Novick *et al.*, 1994 ; Domanski *et al.*, 1995). Il semblerait par conséquent que la sous-unité IFNAR2 soit requise pour la fixation de l'IFN et pour la dimérisation avec la sous-unité IFNAR1 (Ghislain *et al.*, 1995 ; Russell-Harde *et al.*, 1995). La coexpression des deux sous-unités est par conséquent absolument nécessaire pour l'activation des propriétés antivirales des IFNs- α/β (Müller *et al.*, 1994).

4.2. Le signal intracellulaire

Associées au domaine cytoplasmique des deux sous-unités réceptrices IFNAR1 et IFNAR2, les deux protéines kinases Tyk2 et Jak1 sont

indispensables à l'activité des IFNs- α/β (Colamonici *et al.*, 1993 ; 1994). Elles sont responsables de l'activation des facteurs de transcription des ISGs (Velazquez *et al.*, 1992 ; Müller *et al.*, 1993). Lors de la fixation des IFNs- α/β et la dimérisation des deux sous-unités du récepteur, les facteurs Jaks se trouvent rapprochés et subissent une série d'auto- et/ou de trans-phosphorylations nécessaires à leur activation (Müller *et al.*, 1993 ; Gauzzi *et al.*, 1996). Elles induisent également la phosphorylation des deux sous-unités réceptrices (Platanias *et al.*, 1994). IFNAR1 est essentiellement phosphorylée au niveau de la tyrosine 466 et recrute le facteur STAT2 par l'intermédiaire de son domaine SH2 (*Src homology region*) (Krishnan *et al.*, 1996 ; Yan *et al.*, 1996). L'activation des facteurs Jaks et la phosphorylation de ces derniers associée à celle des deux sous-unités induit la phos-

phorylation du facteur cytoplasmique latent STAT2 au niveau de la tyrosine 690 et recrute ainsi STAT1 au niveau du récepteur qui sera à son tour phosphorylé au niveau de la tyrosine 701 (Leung *et al.*, 1995 ; Yan *et al.*, 1996). A ce moment, les facteurs STATs phosphorylés s'hétérodimérisent, sont transloqués au niveau du noyau où ils s'assemblent avec le facteur ISGF3 γ pour former le complexe de transcription ISGF3 (figure 7) (Schindler *et al.*, 1992 ; Qureshi *et al.*, 1995 ; Horvath *et al.*, 1996).

L'ISGF3 γ est un membre de la famille des facteurs de régulation des IFNs (IRFs) qui se caractérise par un domaine conservé de fixation à l'ADN (Veals *et al.*, 1992 ; Nguyen *et al.*, 1997). Le recrutement de l'hétérodimère STAT1/STAT2 par l'ISGF3 γ pour former l'ISGF3 génère un assemblage doué d'une forte affinité pour les « *Interferon Sensitive*

Responsive Elements » (ISREs) présents systématiquement dans les promoteurs des ISGs. Cet assemblage se fixe également aux éléments PRDIs, mais avec une affinité moindre (Veals *et al.*, 1993 ; Yoneyama *et al.*, 1996). Ils interagissent ainsi avec la machinerie de transcription et avec les coactivateurs pour activer la transcription des gènes induits par les IFNs (ISGs) (figure 7) (Friedman et Stark, 1985 ; Reich *et al.*, 1987).

La transcription des ISGs est stimulée très rapidement, dans les heures qui suivent le contact des cellules avec les IFNs- α/β . Une fois stimulée, la transcription des ISGs se poursuit pendant plusieurs heures durant lesquelles l'ISGF3 est probablement remplacé par l'IRF-1 afin de maintenir la transcription. Le niveau de transcription retrouve ensuite un niveau de base via la mise en oeuvre d'une série de mécanismes répresseurs incluant la diminution de l'expression du récepteur, la répression de la Jak tyrosine kinase par les SOCS (pour « *Suppressors of Cytokines Signaling* »), la déphosphorylation et la dégradation des facteurs STATs (Endo *et al.*, 1997). Par conséquent, l'induction des ISGs par les IFNs est rapide, directe et transitoire. La nature transitoire de la réponse IFN est également assurée par la courte demi-vie de nombreux ARNm et protéines induites.

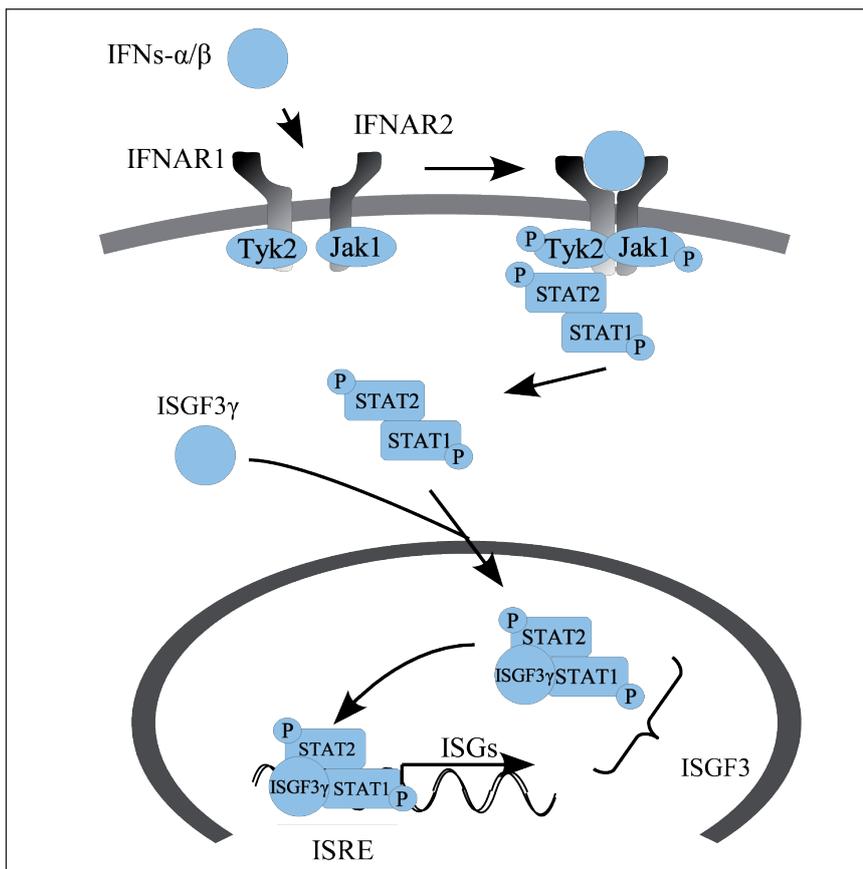


Figure 7 : Modalité de transduction du signal induit par la présence des IFNs- α/β . La fixation des IFNs- α/β sur leur récepteur induit la dimérisation des deux sous-unités IFNAR1 et IFNAR2, ce qui induit la phosphorylation des enzymes Tyk2 et Jak1 associées, respectivement, à ces dernières, ainsi que des facteurs de transcription STAT2 et STAT1. Suite à cette activation, les deux facteurs STAT1 et STAT2 s'hétérodimérisent, puis s'associent au facteur de transcription ISGF3 γ avant d'être transloqués au niveau du noyau et de se fixer sur les séquences ISRE présents dans le promoteur des gènes induits par les IFNs- α/β et d'activer leur transcription.

5. LES EFFECTEURS DE LA FONCTION ANTIVIRALE

L'activité antivirale des IFNs est médiée par l'expression de nombreux gènes. Parmi ceux-ci, certains exercent une activité exclusivement antivirale, d'autres exercent des fonctions cellulaires potentiellement antivirales (figure 8). Enfin, certaines protéines induites n'agissent pas directement sur le virus mais déclenchent des réactions cellulaires capables de limiter la multiplication virale (l'apoptose par exemple).

5.1. Le système MX

Les protéines MX sont des GTPases de haut poids moléculaire apparentées à la superfamille des dynamines (Stacheli *et al.*, 1993). Ces dernières sont impliquées dans les phénomènes

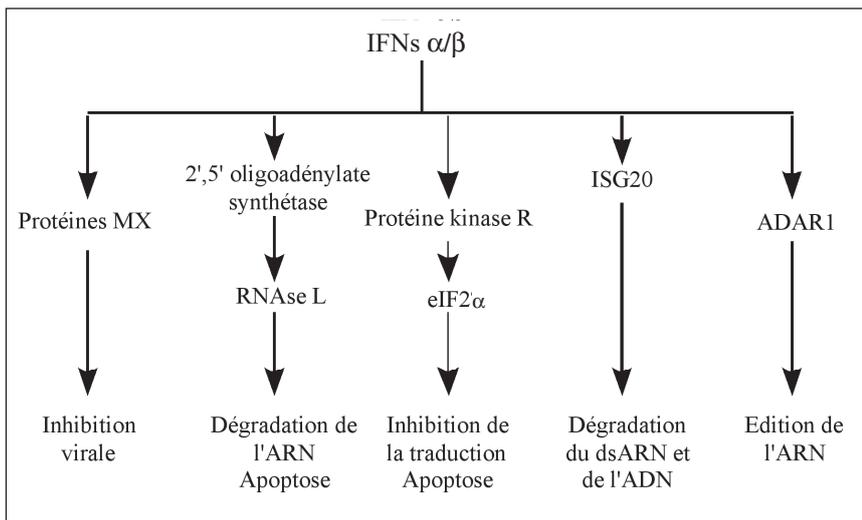


Figure 8 : Effecteurs de l'activité antivirale des IFNs de type I.

d'endocytose, de trafic intracellulaire et de distribution des mitochondries (Song et Schmid, 2003). En 1962, Lindenmann identifia pour la première fois un phénotype de résistance à une infection, généralement mortelle, par un *Orthomyxoviridae*, le virus influenza A (*Influenzavirus A*), en souris de laboratoire (Lindenmann, 1962). Plus tard, ce phénotype a été associé à l'expression d'une protéine appelée « protéine MX », pour résistance à l'infection par les *myxovirus* (Horisberger *et al.*, 1983).

Induite uniquement en réponse aux IFNs- α/β , on distingue les protéines MX à localisation nucléaire et cytoplasmique (Arnheiter *et al.*, 1996 ; Simon *et al.*, 1991). Outre chez l'homme et la souris, les protéines MX ont été identifiées chez de nombreuses espèces animales parmi les oiseaux, les mammifères et les poissons (Haller *et al.*, 1998). On retrouve par ailleurs deux protéines codées par deux gènes distincts, voire trois dans certaines espèces animales comme le rat, la truite (*Oncorhynchus mykiss*) et le saumon atlantique (*Salmo salar L.*) (Trobridge et Leong, 1995 ; Robertsen *et al.*, 1997).

5.1.1. Structure des protéines MX

Les protéines MX sont organisées en trois domaines, tous indispensables à l'établissement de leur activité antivirale. L'extrémité amino-terminale comporte un motif tripartite très conservé de fixation et d'hydrolyse de la guanosine-5'-phosphate (GTP)

(Staheli *et al.*, 1993 ; Arnheiter *et al.*, 1996 ; Haller *et al.*, 1998). L'activité GTPase, bien que faible, est néanmoins indispensable à son activité antivirale (Pitossi *et al.*, 1993). Cependant, dans certaines conditions, ou à l'égard de certains virus, certaines mutations introduites dans la protéine MXA humaine (huMXA), abolissent son activité GTPase sans affecter ses propriétés antivirales.

L'extrémité carboxy-terminale présente deux séquences comprenant des acides aminés basiques dont l'arrangement est similaire à celui d'une structure « leucine zipper ». Des études de mutagenèse dirigée ont établi l'importance de cette structure dans l'activité antivirale de la protéine (Ponten *et al.*, 1997).

Le domaine central intervient dans des interactions intra- et intermoléculaires et semble interagir avec la structure « leucine zipper » de la protéine elle-même ou d'une autre protéine MX. L'association de l'extrémité carboxy-terminale et du domaine central joue par conséquent un rôle important dans l'interaction protéine-protéine (Ponten *et al.*, 1997 ; Kochs et Haller, 1999a ; Kochs et Haller, 1999b). Elle participe également au maintien de l'activité GTPase (Flohr *et al.*, 1999)

5.2.2. Mode d'action

Le mode d'action exact n'est pas encore élucidé, mais plusieurs études ont mis en évidence des organisations particulières de la protéine huMXA, capable de former des homopoly-

mères en solution. Ainsi, certains auteurs avancent l'hypothèse d'une inhibition de la multiplication virale par séquestration de la nucléocapside ou d'autres protéines indispensables à la multiplication virale (Staheli *et al.*, 1993 ; Kochs et Haller, 1999a ; Kochs et Haller, 1999b). D'autres auteurs ont montré que la polymérisation des protéines MX pourrait être une forme de stockage avant la reconnaissance et l'inhibition de la multiplication du virus (Haller et Kochs, 2002).

La localisation subcellulaire de la protéine MX et du cycle de multiplication (nucléaire ou cytoplasmique) virale joue également un rôle dans l'établissement de son activité antivirale. La protéine huMXA, à localisation cytoplasmique, est capable de bloquer la multiplication des virus influenza A (*Orthomyxoviridae* ; cycle de multiplication nucléaire et cytoplasmique) et VSV (*Rhabdoviridae* ; cycle de multiplication cytoplasmique). La protéine MX1 chez la souris (moMX1) par contre, à localisation nucléaire, bloque uniquement les virus à cycle de multiplication nucléaire, soit l'influenza A et non le virus VSV (Johannes *et al.*, 1993 ; Staheli *et al.*, 1993). De plus, la relocalisation de la protéine huMXA dans le noyau engendre une perte de l'activité anti-VSV, alors qu'elle conserve la capacité à bloquer la multiplication du virus influenza. Cependant, la protéine MX du rat, à localisation exclusivement nucléaire, est capable de limiter la multiplication du virus VSV ce qui suggère l'implication d'un cofacteur cellulaire (Meier *et al.*, 1990).

5.3.3. Activité antivirale

L'activité antivirale des protéines MX a d'abord été démontrée à l'égard du virus influenza A et a ensuite été étendue à d'autres *Orthomyxoviridae* dont certains représentants ont contribué à l'identification de certains mécanismes antiviraux (Hefti *et al.*, 1999 ; Kochs et Haller, 1999a ; 1999b ; Weber *et al.*, 2000). De nombreuses études ont ensuite étendu le spectre antiviral de la protéine MX à d'autres familles de virus dont le point commun est de posséder un génome constitué d'ARN monocaténaire de polarité négative. Il s'agit des virus

des familles des *Orthomyxoviridae* (influenza A, Thogoto, virus Dori et Batken) (Pavlovic *et al.*, 1990 ; Haller *et al.*, 1995 ; Frese *et al.*, 1997), des *Rhabdoviridae* (virus de la stomatite vésiculeuse), des *Paramyxoviridae* (virus de la rougeole et Parainfluenza de type 3 humain) (Pavlovic *et al.*, 1990 ; Schnorr *et al.*, 1993 ; Schneider-Schaulies *et al.*, 1994 ; Zhao *et al.*, 1996), et des *Bunyaviridae* (*Rift Valley fever*, virus La Crosse, virus Dugbe, virus Hantaan, fièvre hémorragique du Congo, virus Puumala et Tula) (Frese *et al.*, 1996 ; Kanerva *et al.*, 1996 ; Hefti *et al.*, 1999 ; Kochs *et al.*, 2002 ; Andersson *et al.*, 2004 ; Bridgen *et al.*, 2004). De nos jours, l'activité antivirale s'est étendue à diverses familles virales sans point commun particulier : les *Togaviridae* (*Semliki Forest Virus*) (Hefti *et al.*, 1999 ; Landis *et al.*, 1998), certains *Picornaviridae* (Coxsackievirus B4) (Chieux *et al.*, 2001), *Hepadnaviridae* (hépatite B) (Gordien *et al.*, 2001), et *Birnaviridae* (nécrose pancréatique infectieuse du saumon) (Larsen *et al.*, 2004).

5.2. Le système 2',5'-oligoadénylate synthétase/RNase L

La 2',5'-oligoadénylate synthétase (OAS) est une famille d'enzymes qui catalysent la polymérisation de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) en 2'-OH-5'-phosphate oligoadénylates (2,5 oligo A) dont la formule générale est $\text{pppA}(2'p5'A)_n$, $n \geq 1$ (Hovanessian *et al.*, 1977 ; Kerr et Brown, 1978). Cette enzyme, initialement identifiée chez l'homme, a été mise en évidence chez de nombreuses espèces de mammifères, d'oiseaux et de reptiles. Par contre aucune activité n'a été mise en évidence chez les amphibiens, les poissons ou les bactéries. Cette enzyme a également été identifiée et caractérisée chez l'éponge marine *Geodia cydonium* (Wiens *et al.*, 1999). Il existe différentes isoenzymes issues soit de la transcription de gènes distincts, soit d'un mécanisme d'épissage alternatif. Chez l'homme, trois isoformes ont été décrites : p40/46, p69/71 et p100, d'une masse moléculaire de 40/46, 69/71 et 100 kDa respectivement (Hovanessian *et al.*, 1998). Les deux premières isoformes peuvent égale-

ment, par épissage alternatif, générer deux sous-types distincts (Benech *et al.*, 1985). Chez la souris et la poule, on décrit également plusieurs isoenzymes.

5.2.1. Structure

Chaque isoenzyme de l'OAS comprend un nombre variable de domaines répétitifs. Ainsi, la protéine p40/46 ne possède qu'un domaine, la protéine p69/71, deux et p100 en possède trois. Pour assurer leur activité catalytique, plusieurs domaines doivent s'associer. C'est ainsi que la forme active de la p40/46 est tétramérique, la p69/71 est dimérique et la p100 ne s'oligomérisent pas (Rebouillat *et al.*, 1999).

Le site actif de l'enzyme a été décrit sur base d'un modèle établi en comparaison avec une autre enzyme possédant une activité polymérase, l'ADN polymérase dont la structure cristalline a été déterminée. Sur chaque domaine, on retrouve deux hélices α et cinq feuillettes β . Sur la structure primaire de l'isoforme p69, trois acides aminés aspartate se trouvent en positions 408, 410 et 481 tout comme il existe trois acides aminés aspartate très bien conservés dans l'ADN polymérase β . La modélisation de la structure tridimensionnelle montre que les trois aspartates pourraient former un trio délimitant une poche où se situerait le site catalytique de l'enzyme (Sarkar *et al.*, 1999).

5.2.2. Mode d'action

L'OAS est exprimée de manière basale à des niveaux variables dans un grand nombre de cellules mammaliennes (Marie *et al.*, 1990 ; Witt *et al.*, 1993). Son activité peut être mesurée aussi bien dans le noyau que dans le cytoplasme cellulaire (Nilsen *et al.*, 1982b). La stimulation de la cellule par l'IFN- α/β induit un niveau de synthèse très élevé (Hovanessian *et al.*, 1980 ; Faltynek *et al.*, 1985 ; Witt *et al.*, 1993). L'IFN- γ induit également la synthèse de l'enzyme, mais à des niveaux d'expression variables suivant le type de cellule et nécessite au préalable la synthèse *de novo* de protéines (Hovanessian *et al.*, 1980 ; Faltynek *et al.*, 1985 ; Witt *et al.*, 1993).

L'activité de l'OAS dépend de son activation par de l'ARN bicaténaire ou par de l'ARN monocaténaire capa-

ble d'adopter une structure tridimensionnelle proche d'une molécule de dsARN (Hartmann *et al.*, 1998). C'est ainsi que certains virus peuvent, par l'intermédiaire de leurs transcrits, activer la synthèse de 2,5 oligos A (Desai *et al.*, 1995 ; Sharp *et al.*, 1999). L'OAS agit via l'activation d'une ribonucléase latente (RNase L) (Cole *et al.*, 1997). Cette enzyme est produite de manière constitutive sous forme inactive dans les cellules. L'activation de cette dernière est dépendante de sa dimérisation, elle-même induite par les 2,5 oligos A (figure 9) (Naik *et al.*, 1998).

5.3.3. Propriétés antivirales

Lors de l'infection par certains virus, le dsARN formé active l'OAS qui, par l'intermédiaire de la synthèse de 2,5 oligos A, active la RNase L. Le résultat est une déplétion en molécules d'ARNs aussi bien virales que cellulaires et l'inhibition de la multiplication virale et cellulaire (figure 9). Différentes familles de virus sont capables d'induire la production de 2,5 oligos A. C'est le cas de certains *Picornaviridae* (Chebath *et al.*, 1987a ; Silverman *et al.*, 1983), *Reoviridae* (Nilsen *et al.*, 1982a), *Poxviridae* (Rice *et al.*, 1985), *Retroviridae* (Maitra et Silverman, 1998) et *Flaviviridae* (virus West Nile) (Lucas *et al.*, 2003). Le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV), appartenant à la famille des *Rhabdoviridae*, bien que très sensible à l'activité antivirale des IFNs- α/β , n'est par contre pas inhibé par l'OAS (Chebath *et al.*, 1987a).

5.3. La protéine kinase R

La PKR est une enzyme présente à l'état latent dans la cellule et dont l'activité est stimulée par la présence d'ARN bicaténaire. Elle possède comme substrat principal la sous-unité du facteur eIF2 α dont elle catalyse la phosphorylation sur la sérine 51 (Samuel, 1993 ; Clemens, 1994). Elle est également impliquée dans la phosphorylation du facteur I κ B ainsi que d'autres facteurs de transcription (Kumar *et al.*, 1994). Identifiée initialement dans les réticulocytes de lapin par sa capacité à bloquer la synthèse protéique suite à la stimulation par du dsARN (Clemens *et al.*, 1975 ;

Hunter *et al.*, 1975), des homologues de l'enzyme ont été identifiés chez l'homme, la souris, le rat et le lapin, ainsi que chez les plantes (Langland *et al.*, 1995 ; Langland *et al.*, 1996).

5.3.1. Structure

L'analyse de la séquence primaire de la protéine révèle une structure comparable aux sérine et thréonine kinases (Meurs *et al.*, 1990). Elle est constituée d'un domaine central basique essentiel à son activité enzymatique (Lee *et al.*, 1994), d'un site phosphotransférase capable de fixer l'ATP, et d'un site de reconnaissance du substrat (Craig *et al.*, 1996).

L'extrémité amino-terminale de l'enzyme présente deux régions de fixation de l'ARN bicaténaire dénommées dsRMB1 et dsRMB2 (Green et Mathews, 1992 ; McCormack *et al.*, 1992). Ces deux motifs sont nécessaires et suffisants pour diriger

une activité de liaison au dsARN (McCormack *et al.*, 1994 ; Schmedt *et al.*, 1995). Elle présente également des similitudes de séquence avec de nombreuses protéines capables de fixer l'ARN bicaténaire (Johnston *et al.*, 1992). L'analyse par résonance magnétique nucléaire de telles structures révèle la présence de deux hélices α et de trois feuilletts β (Bycroft *et al.*, 1995).

5.3.2. Mode d'action

La PKR est constitutivement produite à un niveau basal faible. La stimulation de celles-ci par les IFNs de type I induit une augmentation de 5 à 10 fois de l'expression de l'enzyme (Zilberstein *et al.*, 1976 ; Samuel, 1979). L'enzyme est essentiellement présente dans le cytoplasme, associée aux ribosomes (Levin *et al.*, 1980). Certains auteurs ont également identifié l'enzyme dans le noyau, localisée

dans les nucléoles (Jiménez-García *et al.*, 1993 ; Jeffrey *et al.*, 1995).

Sous sa forme inactive, la PKR reste monomérique. La fixation d'ARN bicaténaire induit la transphosphorylation et l'homodimérisation des enzymes. Deux molécules de PKR seraient ainsi reliées par une molécule d'ARN bicaténaire (Kostura et Mathews, 1989). La dimérisation est essentielle au déroulement de son activité et la présence d'ARN bicaténaire en quantité stoechiométrique plus importante serait à l'origine d'une inhibition de la dimérisation et par conséquent de l'inactivation de l'enzyme. Certaines études pointent également la présence d'un site inhibiteur de moindre affinité pour l'ARN bicaténaire, qui serait occupé uniquement lorsque les quantités de dsARN sont très abondantes (Galabru *et al.*, 1989).

Une fois active, l'enzyme peut phosphoryler son substrat principal, l'eIF2 α sur la sérine 51 et bloquer ainsi la synthèse protéique (figure 10) (Samuel, 1993 ; Clemens, 1994).

5.3.3. Activité antivirale

La création de cellules exprimant la PKR ou déficientes pour l'enzyme a permis l'étude de ses propriétés antivirales. La synthèse des protéines des virus des familles des *Picornaviridae* comme les virus EMCV et Mengo (*Cardiovirus*) (Meurs *et al.*, 1992), et le virus de la fièvre aphteuse (*Picornaviridae*, *Aphthovirus*) (Chinsangaram *et al.*, 200), *Flaviviridae* comme le virus HCV (*Hepacivirus*) (Rivas-Estilla *et al.*, 2002), *Herpesviridae* comme le HSV-1 (*Simplexvirus*) (Khabar *et al.*, 2000), *Retroviridae* comme le HIV (*Lentivirus*) (Muto *et al.*, 1999), *Reoviridae* (Stewart *et al.*, 2003) et *Rhabdoviridae* comme le VSV (*Vesiculovirus*) (Stojdl *et al.*, 2000) est bloquée par l'expression de la PKR.

5.4. L'ISG20

L'ISG20 (*interferon-stimulated gene product of 20 kDa*) est une 3',5' exonucléase induite par les IFNs- α/β ou par de l'ARN bicaténaire (Nguyen *et al.*, 2001 ; Espert *et al.*, 2004). Ce gène a initialement été découvert associé aux corps d'inclusion nucléaire

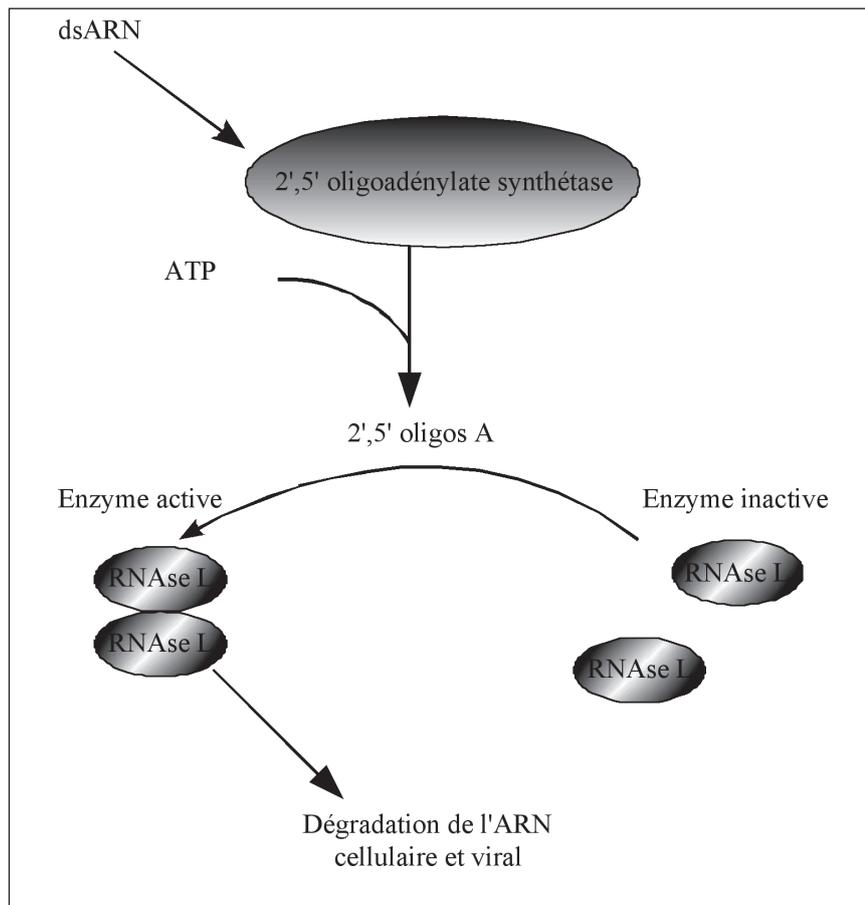


Figure 9 : Représentation schématique de la voie d'activation du système 2',5' oligoadénylate synthétase/ribonucléase L (OAS/RNase L) par l'ARN bicaténaire (dsARN). Le dsARN est produit essentiellement lors de la multiplication de certains virus. Celui-ci est capable de stimuler l'OAS qui catalyse la polymérisation des 2'-OH-5'-phosphate oligoadénylates. Ces derniers sont ensuite responsables de l'activation et de la dimérisation de la RNase L, présente constitutivement dans le cytoplasme, ce qui la rend capable de dégrader l'ARN cellulaire et viral.

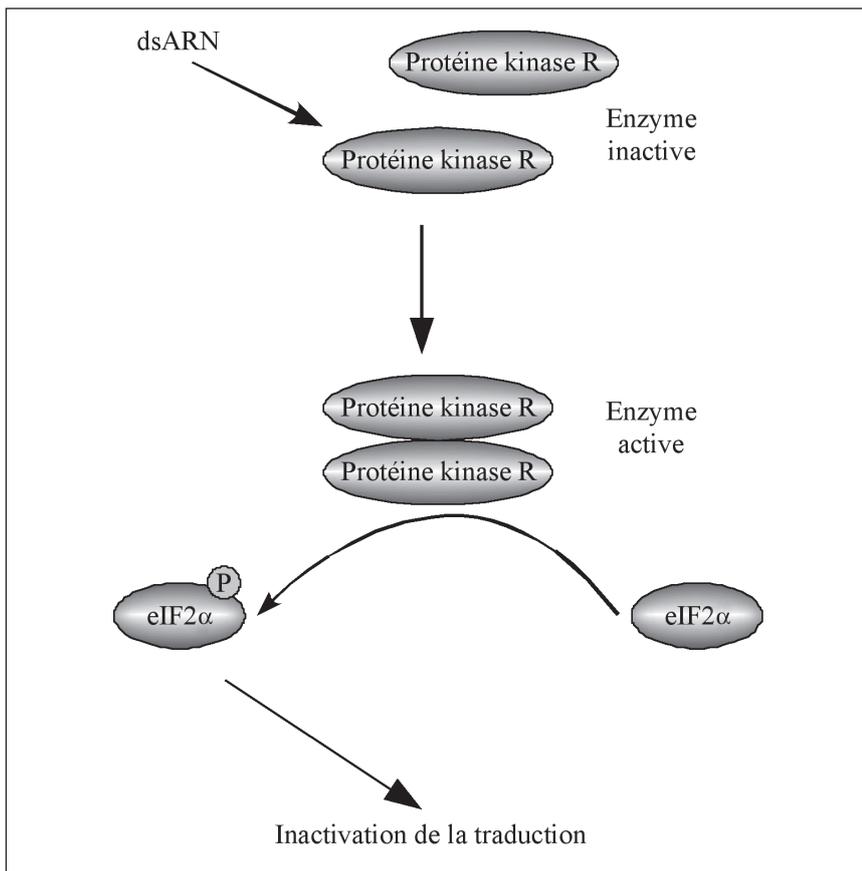


Figure 10 : Représentation schématique de l'activation de la protéine kinase R (PKR) et de la phosphorylation viro-induite du facteur initiateur de la transcription eIF2 α . En présence de dsARN, les protéines kinase R se dimérisent, s'auto- et se trans-phosphorylent avant de phosphoryler leur cible, l'eIF2 α . Cette dernière phosphorylation est responsable de l'inhibition de la synthèse protéique cellulaire et par voie de conséquence, virale.

des PBMCs suite à l'induction par les IFNs- α/β et, dans une moindre mesure, par l'IFN- γ (Gongora *et al.*, 1997 ; Mattei *et al.*, 1997). La protéine a également été identifiée chez d'autres mammifères, la souris, le rat et l'homme, et présente une homologie de séquence supérieure à 80 % avec la protéine humaine.

Elle agit de préférence à l'encontre d'ARN monocaténaire et de manière moins évidente à l'encontre d'ADN monocaténaire (Nguyen *et al.*, 2001). Récemment, on lui a découvert des propriétés antivirales à l'encontre des virus VSV, influenza et du virus EMCV, alors que l'adénovirus (*Adenoviridae*) n'y est pas sensible. Ses propriétés antivirales ont été confirmées dans une souche de cellules murines embryonnaires fibroblastiques triplement déficientes pour les gènes MX, OAS et PKR, et présentant une bonne corrélation avec la présence du gène ISG20 d'autant plus

que la transfection de ces cellules avec une enzyme dominante négative limite fortement la capacité des IFNs- α/β à bloquer la multiplication du VSV (Espert *et al.*, 2003). Récemment, l'effet antiviral de l'ISG20 a été testé avec succès à l'encontre du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (Espert *et al.*, 2005).

6. SPECTRE ANTIVIRAL

Depuis sa découverte en 1957 (Isaacs et Lindenmann, 1957 ; Isaacs *et al.*, 1957), le rôle des IFNs comme première ligne de défense de l'immunité innée a été bien établi en culture cellulaire et en modèles murins. Le traitement des cellules aux IFNs- α/β réduit la production virale, et son administration *in vivo* réduit les virémies. L'intérêt des IFNs- α/β pour la régulation de l'infection virale a d'abord été établi en injectant des antisera anti-IFNs à des souris. Ces

procédures exacerbent le processus infectieux (Haller *et al.*, 1979). Par la suite, ces résultats ont été confirmés par la production de souris *knock-out* pour différents gènes fonctionnels des IFNs ou de gènes encodant des protéines requises pour la transduction du signal IFN-induit.

Les IFNs de type I agissent à différentes étapes du cycle de multiplication virale : la pénétration, la décapitation, la transcription des ARNm, la synthèse des protéines virales, la réplication du génome, l'assemblage ou le relargage des virions.

6.1. Orthomyxoviridae

Les *Orthomyxoviridae* sont des virus enveloppés dont le génome à ARN monocaténaire de polarité négative est segmenté. Les IFNs- α/β jouent un rôle particulièrement important comme première ligne de défense *in vivo* et *in vitro* à l'encontre de cette famille virale (Mooser et Lindenmann, 1957 ; Garcia-Sastre *et al.*, 1998). De plus, l'inactivation spécifique des IFNs par des injections intra-veineuses de sera anti-IFNs accroît la sensibilité de souris résistantes (Haller *et al.*, 1979). Parmi les effecteurs de l'activité anti-influenza des IFNs- α/β , les protéines MX jouent un rôle prédominant chez la souris (Arnheiter et Haller, 1983 ; Staeheli, 1990). Les souris de laboratoire possédant un gène capable de coder pour la protéine MX complète sont résistantes à des doses infectieuses généralement mortelles pour la plupart des souris de laboratoire. De même, en culture cellulaire, les macrophages péritonéaux isolés de ces mêmes souris sont capables de résister à l'effet cytopathogène du virus (Lindenmann *et al.*, 1978). La protéine huMXA est, tout comme la protéine moMX1, capable de bloquer la multiplication des *Orthomyxoviridae*. Cependant, exprimé chez la souris transgénique, l'effet protecteur de huMXA est bien moindre que celui conféré par son homologue murine (Pavlovic *et al.*, 1995).

L'effet de la protéine moMX1 se situe à une étape pré-transcriptionnelle. Il en est de même pour la protéine huMXA lorsque son expression est redirigée vers le noyau cellulaire. Elle bloque dans ce cas la transcription virale en

interagissant avec la nucléoprotéine et la sous-unité PB2 de la polymérase (Turan *et al.*, 2004).

Le virus Thogoto (*Thogotovirus*) est quant à lui particulièrement sensible à l'effet antiviral de la protéine huMXA. Celle-ci bloque le transport nucléaire des nucléoprotéines bloquant ainsi sa multiplication très rapidement après l'entrée du virus dans la cellule (Kochs et Haller, 1999a ; 1999b).

6.2. Paramyxoviridae

Les *Paramyxoviridae* sont des virus enveloppés dont le génome est constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire de polarité négative. Ils pénètrent dans la cellule par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cytoplasmique. De nombreuses études ont mis en évidence l'effet antiviral des IFNs- α/β sur la multiplication des *Paramyxoviridae*. Notamment, le virus de la maladie de Newcastle (*Avulavirus*) est un puissant inducteur de la production d'IFNs en culture de cellules et est par ailleurs sensible à leurs propriétés antivirales (Youngner *et al.*, 1966 ; Youngner et Scott, 1968 ; Trueblood et Manjara, 1972).

Le virus respiratoire syncytial (RSV ; *Pneumovirus*) humain est sensible à l'activité inhibitrice des IFNs- α/β , tant *in vitro* (Atreya et Kulkarni, 1999) qu'*in vivo* (Guerrero-Plata *et al.*, 2005). De même, la multiplication des virus respiratoires bovin et caprin est freinée par la stimulation de cellules aux IFNs- α/β (Fulton *et al.*, 1984 ; Bossert et Conzelmann, 2002). Néanmoins, leur sensibilité est variable, notamment du fait de l'action antagoniste des protéines NS1 et NS2 (Bossert et Conzelmann, 2002). La manière dont les IFNs- α/β bloquent les virus respiratoires syncytiaux n'est pas encore élucidée. Cependant, le système OAS/RNase L pourrait jouer un rôle en cellules infectées par le virus humain et préalablement traitées à l'IFN- γ (Barnard *et al.*, 1999 ; Behera *et al.*, 2002).

Le métapneumovirus humain (huMPV ; *Metapneumovirus*) a été découvert récemment et provoque des pathologies respiratoire chez les enfants. Une étude récente confirme également l'effet antiviral des IFNs- α/β à l'égard de ce virus (Guerrero-Plata *et al.*, 2005).

Le virus parainfluenza de type 3 humain (huPI-3 ; *Respirovirus*) est très sensible aux IFNs- α/β . Ceux-ci n'influencent ni l'adsorption, ni l'entrée du virus dans les cellules, mais leur cible se situerait au niveau de la transcription primaire puisqu'on observe une réduction de plus de 90 % de la production d'ARNm viral (Zhao *et al.*, 1996). Son homologue bovin (boPI-3) est également très sensible aux IFNs- α/β (Trueblood et Manjara, 1972 ; Fulton *et al.*, 1984 ; Fulton *et al.*, 1986 ; Panigrahi *et al.*, 1988). Le mode exact par lequel les virus sont bloqués n'est pas encore connu. Cependant, la protéine huMXA est capable de limiter la multiplication du virus humain, mais cette répression n'est pas dirigée contre l'étape de transcription primaire (Zhao *et al.*, 1996). La protéine huMXA ne constitue par conséquent pas la voie majeure d'inhibition IFN-dépendante (Choudhary *et al.*, 2001).

Le virus de la rougeole (*Morbillivirus*) est également sensible aux IFNs- α/β (tenOever *et al.*, 2002). Certaines études ont incriminé la protéine huMXA. Cependant, le blocage de la multiplication du virus est fortement influencé par le type cellulaire utilisé et donc par l'environnement cellulaire, ce qui suggère que d'autres facteurs présents dans la cellule ou induits lors de l'infection interviennent en collaboration avec la protéine MX (Schnorr *et al.*, 1993 ; Schneider-Schaulies *et al.*, 1994).

6.3. Picornaviridae

Les virus de la famille des *Picornaviridae* possèdent un génome composé d'ARN monocaténaire de polarité positive. Ce sont des virus non enveloppés qui entrent dans les cellules par endocytose. Certaines études ont mis en évidence le rôle joué par un système IFN intact. Des souris *knock-out* pour le récepteur IFN- α/β montrent une sensibilité accrue au Coxsackievirus B3 (*Enterovirus*) (Wessely *et al.*, 2001). La stimulation de l'expression des IFNs- α/β endogènes permet également de protéger de manière efficace des lésions provoquées par ce dernier (Padalko *et al.*, 2004). L'ajout d'IFN exogène entraîne également une réduction significative

de la multiplication du virus en cultures de cellules cardiaques humaines (Heim *et al.*, 1997) et murines (Matsumori *et al.*, 1988). Parmi les effecteurs impliqués, une étude *in vitro* a mis en évidence l'effet antiviral de la protéine huMXA à l'égard du Coxsackievirus B4 (*Enterovirus*) (Chieux *et al.*, 2001). Des études menées *in vivo* ont également impliqué les deux autres voies principales à savoir le système OAS/RNase L et la PKR. Des souris rendues déficientes pour la RNase L ou pour la PKR présentent une sensibilité et une mortalité accrues après infection par le virus (Flodström-Tullberg *et al.*, 2005).

Le virus EMCV (*Cardiovirus*) présente également une sensibilité élevée aux IFNs de type I (Zhou *et al.*, 1999 ; van Pesch et Michiels, 2003). Les voies de l'OAS/RNase L et de la PKR sont largement impliquées. L'expression cellulaire de l'OAS ou de la PKR est à même de limiter la multiplication du virus et de diminuer son titre (Coccia *et al.*, 1990 ; Meurs *et al.*, 1992 ; Ghosh *et al.*, 2000). *In vivo*, l'absence de la PKR ou de la RNase L est responsable d'une sensibilité accrue de ces souris suggérant que ces deux voies jouent un rôle majeur (Yang *et al.*, 1995 ; Zhou *et al.*, 1999). Récemment, l'expression artificielle de l'ISG20 a permis d'ajouter un effecteur supplémentaire à la liste, mais la résistance apportée par cette dernière voie reste limitée (Espert *et al.*, 2003). Contrairement au Coxsackievirus B4, l'EMCV n'est absolument pas sensible à l'expression de la protéine huMXA.

D'autres *Picornaviridae* présentent également une sensibilité aux IFNs- α/β . Le virus de la fièvre aphteuse (*Aphthovirus*) est sensible à l'effet des IFNs *in vitro* (Bautista *et al.*, 2005) et *in vivo* (Moraes *et al.*, 2003). Il en est de même pour d'autres virus comme le virus de l'hépatite A (*Hepatovirus*) (Crance *et al.*, 1995), les rhinovirus (*Rhinovirus*) (Farr *et al.*, 1984), le virus murin de Theiler (*Cardiovirus*) (Olson *et al.*, 2001 ; van Pesch et Michiels, 2003) ou encore le Poliovirus (*Enterovirus*) (Ida-Hosonuma *et al.*, 2005). Cependant, les mécanismes impliqués ne sont pas encore connus.

6.4. Rhabdoviridae

Les *Rhabdoviridae* sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire de polarité négative. Ils pénètrent dans les cellules par endocytose. De nombreuses expériences ont mis en évidence les propriétés antivirales des IFNs- α/β à l'encontre du virus VSV (*Vesiculovirus*). Ce dernier est d'ailleurs, au vu de sa sensibilité, utilisé comme témoin de l'activité antivirale des IFNs (De Clercq et De Somer, 1971 ; Kobayashi, 1974 ; van Pesch et Michiels, 2003 ; Baldwin *et al.*, 2004 ; Taira *et al.*, 2005). L'inhibition de la multiplication se situe à différents niveaux. Les IFNs- α/β bloquent à la fois la traduction des protéines et la transcription de l'ARN messager viral (Belkowski et Sen, 1987 ; Trottier *et al.*, 2005). Ils réduisent également l'endocytose et l'assemblage des virions (Bukholm *et al.*, 1990 ; Trottier *et al.*, 2005).

Parmi les gènes responsables de l'effet des IFNs- α/β , la PKR joue un rôle important. Le virus VSV est capable, au cours de sa multiplication, de stimuler la phosphorylation de l'eIF2 α (Trottier *et al.*, 2005). De plus de souris *knock out* ou leurs fibroblastes *pkr*^{-/-} sont plus sensibles à l'infection par le VSV (Balachandran *et al.*, 2000 ; Stojdl *et al.*, 2000). Cependant, les données sont parfois contradictoires puisque certains auteurs ont mis en évidence que l'absence de la PKR chez la souris n'influçait pas la multiplication du virus (Khabar *et al.*, 2000). La protéine MX présente également la capacité de bloquer de manière significative la multiplication du virus. Le virus est d'ailleurs devenu un outil incontournable lorsqu'il s'agit d'évaluer l'effet antiviral de la protéine MX (Meier *et al.*, 1990 ; Pavlovic *et al.*, 1990 ; Ko *et al.*, 2002 ; Ko *et al.*, 2004 ; Nakamura *et al.*, 2005). *In vivo*, chez des souris transgéniques exprimant huMXA (Pavlovic *et al.*, 1995), l'effet antiviral se confirme. Enfin, l'ISG20 est un gène récemment découvert dont l'expression confère une résistance des cellules HeLa à l'infection par le virus (Espert *et al.*, 2003), ce qui n'est pas le cas de l'OAS (Chebath *et al.*, 1987b).

Le virus de la rage fait partie du genre *Lyssavirus*. L'infection par

le virus conduit généralement à la mort bien que certains auteurs rapportent des résistances spontanées et la survie de certains animaux (Baer *et al.*, 1977 ; Hilfenhaus *et al.*, 1977 ; Murphy, 1977 ; Lodmell *et al.*, 1981 ; Mendonça et Pereira, 1994 ; Hooper *et al.*, 1998). Les IFNs ont été incriminés comme mécanisme de défense inné (Honda *et al.*, 1984) particulièrement au site d'inoculation (Marcovistz *et al.*, 1986), lieu où le virus subsiste durant l'essentiel de la période d'incubation (Jackson, 2003). Cette hypothèse est confortée par l'observation que des niveaux élevés d'IFNs sont produits en culture cellulaire et apparaissent très tôt dans le sérum après l'infection (Honda *et al.*, 1984 ; Mendonça et Pereira, 1994). De plus, un traitement aux IFNs de type I diminue la sensibilité au virus (Marcovistz *et al.*, 1987) alors que l'injection d'anticorps neutralisants les IFNs engendre une sensibilité accrue à l'infection (Marcovistz *et al.*, 1986). Bien que non exclusifs (Lodmell *et al.*, 1989), ces résultats suggèrent le rôle joué par les IFNs dans la survie de certains animaux. Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude n'est disponible qui suggérerait le mécanisme IFNs-dépendant par lequel le virus rabique est réprimé. Tout au plus sait-on que l'infection de la souris par le virus rabique cause la sur-expression et l'activation de l'OAS. Cependant, les 2,5 oligos A formés dans ce contexte sont modifiés et donc incapables d'activer la RNase L (Laurence *et al.*, 1985 ; Saha et Rangarajan, 2003).

6.5. Herpesviridae

Les *Herpesviridae* sont des virus enveloppés dont le génome est formé par de l'ADN bicaténaire. De nombreux exemples issus de la littérature scientifique attestent du rôle non négligeable des IFNs dans le contrôle de la multiplication des virus de cette famille. Par exemple, l'utilisation d'IFNs permet d'améliorer la survie de veaux infectés expérimentalement par le BHV-1 (*Varicellovirus*) (Babiuk *et al.*, 1987). De même, la sensibilité aux IFNs- α/β semble être un facteur déterminant. En effet, bien que les souris Balb/c et C57BL/6 sont toutes deux infectables par le HSV-

2 (*Simplexvirus*), les cellules des souris C57BL/6 répondent mieux aux IFNs, ce qui les rend plus résistantes à l'infection virale (Ellermann-Eriksen *et al.*, 1986). De même les cytomégalo-virus murin et humain sont sensibles au traitement des cellules à l'IFN- β (Nakamura *et al.*, 1988a ; 1988b).

La voie de l'OAS/RNaseL semble impliquée dans la limitation de la dissémination du virus HSV-1 dans les affections oculaires (Austin *et al.*, 2005). Cependant, elle ne constituerait pas l'effecteur majeur des IFNs- α/β (Al-Khatib *et al.*, 2004), mais ne ferait que contribuer à la moindre sensibilité au virus (Al-khatib *et al.*, 2003 ; Carr *et al.*, 2003).

L'expression et la phosphorylation de la PKR sont augmentées dans le cas de l'infection par le virus de la varicelle lors de la stimulation aux IFNs- α/β (Desloges *et al.*, 2005). De plus, chez la souris *pkr*^{-/-}, les affections oculaires par HSV-1 (*Simplexvirus*) semblent plus graves que chez les souris *pkr*^{+/+} indiquant que l'enzyme joue un rôle important dans le contrôle de la multiplication du virus (Al-Khatib *et al.*, 2004).

6.6. Flaviviridae

Les *Flaviviridae* sont des virus enveloppés composés d'un génome à ARN monocaténaire de polarité positive. Ces virus sont sensibles à l'effet antiviral des IFNs- α/β à tel point qu'ils constituent un composant majeur du traitement de l'hépatite C humaine (*Hepacivirus*) (Boulestin *et al.*, 2005). Le virus de l'hépatite C a néanmoins développé des mécanismes lui permettant de résister dans une certaine mesure à l'effet des IFNs- α/β . L'inhibition de la PKR par la protéine NS5 du virus souligne l'importance de cette voie dans le développement de l'infection (Gale *et al.*, 1997 ; 1998). Cependant, bien que la PKR ait comme substrat principal l'eIF2 α , elle serait à même de réprimer la synthèse protéique d'un système réplicon de manière totalement indépendante de ce substrat et ferait donc intervenir d'autres voies (Rivas-Estilla *et al.*, 2002). La protéine huMXA ne possède pas la capacité de bloquer la réplication de l'ARN d'un réplicon du virus de l'hépatite C (Frese *et al.*, 2001).

Cependant, l'étude du polymorphisme du promoteur MXA chez des patients atteints d'hépatite C suggère qu'elle pourrait bien influencer l'évolution de la maladie virale (Hijikata *et al.*, 2000 ; Yee *et al.*, 2004). De même, il semble que à la fois la PKR, l'OAS-1 et la huMXA soient impliqués dans l'évolution de la maladie puisque le polymorphisme du promoteur de ces gènes est corrélé à leur niveau d'expression et à l'évolution de l'infection (Knapp *et al.*, 2003). Récemment Taylor et collaborateurs ont identifié la voie ADAR1 comme étant capable de moduler la multiplication du virus HCV (Taylor *et al.*, 2005).

Le virus West Nile (*Flavivirus*) est depuis longtemps connu pour sa sensibilité aux IFNs- α/β . Cependant, certaines souches de souris résistantes ont été identifiées bien avant. Chez celles-ci, un gène nommé *flv^r*, gène conférant une résistance aux Flavivirus, avait été identifié. Récemment, le clonage positionnel du gène a permis d'identifier 22 gènes dont les 2', 5' oligoadénylate synthétases. Des études supplémentaires ont permis d'établir une corrélation entre le gène OAS-1b et le gène *flv^r* (Perelygin *et al.*, 2002). Des études supplémentaires ont confirmé les résultats et établi qu'une délétion de quatre acides aminés dans le gène entraînait une sensibilité accrue des souris au virus (Perelygin *et al.*, 2002). De même, une mutation de l'exon 4 induisant l'apparition d'un codon STOP est associée à une plus grande sensibilité à l'infection (Mashimo *et al.*, 2002). Ces résultats ont été confirmés par l'observation *in vitro* que l'expression de l'OAS-1b recombinante en cellules les rend moins sensibles à l'infection par le virus (Lucas *et al.*, 2003). Les virus de l'encéphalite Japonaise et de la dengue (*Flavivirus*) sont également inhibés par les IFNs- α/β (Diamond *et al.*, 2000 ; Lobigs *et al.*, 2003). Il en est de même pour le virus BVDV (*Pestivirus*) (Gillespie *et al.*, 1985 ; Bielefeldt Ohmann et Babiuk, 1988 ; Sentsui *et al.*, 1998). Le virus de la dengue est inhibé par un mécanisme qui implique la prévention de la traduction des ARNs messagers. Cependant, bien que la PKR puisse jouer ce rôle, l'inhibition du

virus de la dengue est indépendante de l'enzyme, mais fait intervenir d'autres voies (Diamond et Harris, 2001).

6.7. Togaviridae

Les *Togaviridae* sont constitués de deux genres : *Alphavirus* et *Rubivirus*. Ce sont des virus enveloppés dont le génome est constitué d'ARN monocaténaire de polarité positive. La sensibilité des virus à l'IFN a été mise en évidence en culture cellulaire pour le virus Sindbis (*Alphavirus*) (Czarnecki et Allen, 1984 ; Crespi *et al.*, 1986), le virus Semliki Forest (SFV ; *Alphavirus*) (Ho *et al.*, 1985 ; Morris *et al.*, 1987), le virus Mayaro (*Alphavirus*) (Rebello *et al.*, 1994) et *in vivo* pour le SFV (Pinto *et al.*, 1990), le virus de l'encéphalite équine (*Alphavirus*) (Grieder et Vogel, 1999 ; White *et al.*, 2001) et le virus Sindbis (Ryman *et al.*, 2000).

Lors du traitement des cellules aux IFNs- α/β , la traduction du virus Sindbis est inhibée par un mécanisme PKR-dépendant en cellules dendritiques dérivées de la moëlle osseuse (Ryman *et al.*, 2000). Cependant, d'autres expériences ont démontré que l'inhibition est indépendante de la PKR et de la RNase L (Ryman *et al.*, 2005) et ont été confirmées à l'aide de souris triplement déficientes en PKR, RNase L et MX1 (Ryman *et al.*, 2000 ; Sawicki *et al.*, 2003). Les mêmes résultats ont été obtenus avec le virus SFV (Sawicki *et al.*, 2003). Néanmoins, ce dernier est partiellement sensible à l'expression de la protéine huMXA (Landis *et al.*, 1998 ; Hefti *et al.*, 1999), bien que dans certaines études l'effet des protéines muMX1 et huMXA soit peu efficace à l'encontre du virus (Pavlovic *et al.*, 1990).

7. PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES ANTIVIRALES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

L'intérêt des IFNs de type I dans le traitement des maladies virales s'est développé depuis quelques dizaines d'années. Ils font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique destiné à soigner certaines infections humaines comme par exemple l'hépatite C chronique (Boulestin *et al.*, 2005). Ils ne présentent cependant pas seulement

des avantages, notamment à cause des nombreux effets secondaires qu'ils engendrent ainsi qu'en raison de leur demi-vie relativement courte. Ainsi, par exemple, leur conjugaison avec du polyéthylène glycol, le PEG-interféron, a considérablement augmenté leur demi-vie, certaines études rapportant une extension de 4 à 40 h (Bukowski *et al.*, 2002).

L'intérêt thérapeutique des IFNs de type I fait également l'objet de nombreuses études en médecine vétérinaire et la commercialisation d'un interféron recombinant d'origine féline (rFeIFN- ω) améliore le traitement de certaines maladies virales chez le chien et le chat.

7.1. Parvovirose canine

La parvovirose canine est une maladie virale causée par le parvovirus canin de type 2 (CPV-2 ; *Parvoviridae*, *Parvovirus*) dont il existe deux sous-types (CPV-2a et CPV-2b). Ce virus est responsable de gastro-entérites graves souvent hémorragiques. Quelques études ont souligné l'intérêt des IFNs de type I, et notamment du rFeIFN- ω (Ishiwata *et al.*, 1998 ; Minagwa *et al.*, 1999 ; Martin *et al.*, 2002 ; de Mari *et al.*, 2003). Administré par voie intraveineuse, le rFeIFN- ω réduit la mortalité et les signes cliniques associés à la maladie d'un facteur 4 (de Mari *et al.*, 2003).

7.2. Péritonite infectieuse féline

La péritonite infectieuse féline est une maladie virale causée par un variant du coronavirus du chat (*Coronaviridae*, *Coronavirus*). En culture cellulaire, l'utilisation d'IFN- α recombinant humain permet de réduire la multiplication du virus (Weiss et Toivio-Kinnucan, 1988 ; Weiss et Oostrom-Ram, 1989 ; Mochizui *et al.*, 1994). L'utilisation d'IFN- β félin (Weiss et Toivio-Kinnucan, 1988) ou d'IFN recombinant félin (Mochizui *et al.*, 1994) confère une protection antivirale bien moins importante voire nulle vis-à-vis du coronavirus félin en culture cellulaire que celle conférée par l'IFN- α félin (Taira *et al.*, 2005). Dès 1990, l'utilisation d'IFN- α recombinant humain *in vivo* permettait d'améliorer sensiblement la durée de vie de chats infectés expérimentalement avec des

doses virales importantes et de réduire les mortalités chez des chats infectés avec des doses plus faibles (Weiss *et al.*, 1990). Dans cette optique, la commercialisation d'un IFN d'origine féline ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes. Bien que les effets de l'IFN- β félin *in vivo* (Weiss *et al.*, 1990) et de l'IFN recombinant félin *in vitro* (Weiss et Oostram-Ram, 1994) ne sont pas évidents, une étude récente indique que l'utilisation d'une combinaison de glucocorticoïdes et de rFeIFN- ω permet d'améliorer la survie des chats atteints avec, dans environ 30 % des cas, absence de détection du virus après plus de deux ans (Ishida *et al.*, 2004).

7.3. Leucose féline

La leucose féline (FeLV) est une maladie virale généralisée induite par un *Gammaretrovirus* (*Retroviridae*). Dès 1984, une étude mettait en relation la stimulation de la production d'IFN endogène (induit par la protéine A de *Staphylococcus*) et la rémission de chats atteints de FeLV (Wing *et al.*, 1984). L'efficacité thérapeutique de l'IFN- α recombinant humain vis-à-vis du FeLV a ensuite été décrite dans plusieurs études. Ainsi, par exemple, l'administration orale d'IFN augmente la survie des chats infectés par le FeLV (Tompkins et Cummins, 1982 ; Steed, 1987 ; Cummins *et al.*, 1988). Seul ou en association avec la zidovudine (AZT[®]), un effet bénéfique a été mis en évidence chez des chats infectés et présentant un syndrome d'immunodéficience acquise. L'injection sous-cutanée d'IFN humain réduisait la circulation sanguine de l'antigène core p27 deux semaines après le début de la thérapie. Malheureusement, les animaux devenaient rapidement réfractaires au traitement du fait de la synthèse d'anticorps neutralisants (Zeidner *et al.*, 1990 ; Zeidner *et al.*, 1993). Plus récemment, de Mari et collaborateurs (2004) ont décrit l'utilisation clinique du rFeIFN- ω et ont confirmé l'intérêt thérapeutique de la molécule dans l'amélioration des signes cliniques et de la survie des chats infectés.

7.4. Immunodéficience féline acquise

L'immunodéficience féline acquise (FIV) est une maladie virale provoquée par un *Lentivirus* (*Retroviridae*). L'administration orale de faibles doses d'IFN- α recombinant humain dans le traitement de la maladie semble améliorer les signes cliniques et la survie des chats co-infectés par le FeLV et le FIV (de Mari *et al.*, 2004). De même, une étude récente a mis en évidence l'effet positif de l'IFN- α recombinant humain sur la survie et sur l'amélioration des signes cliniques de chats infectés par le FIV seul (Pedretti *et al.*, 2006).

7.5. Calicivirose féline

Le calicivirus félin (*Caliciviridae*, *Vesivirus*) est impliqué dans le syndrome coryza et est responsable de stomato-gingivites et de stomatites chroniques. En culture cellulaire, le calicivirus présente une certaine sensibilité à la présence de rFeIFN- ω dans le milieu de culture (Mochizui *et al.*, 1994 ; Taira *et al.*, 2005). Peu d'études font référence à l'efficacité thérapeutique des IFNs chez le chat. Néanmoins, certaines études cliniques présentent des résultats intéressants, suggérant l'intérêt majeur de l'utilisation de la molécule dans le traitement de cette affection (Vandaële, 2002 ; Camy, 2003).

7.6. Rotavirose bovine

Le rotavirus bovin (*Reoviridae*, *Rotavirus*) est un virus qui touche essentiellement les jeunes bovins et provoque des diarrhées. L'injection intramusculaire d'IFN- α 2 recombinant humain est à même de réduire, voire de supprimer, la diarrhée à rotavirus chez les veaux nouveaux-nés infectés expérimentalement (Schwers *et al.*, 1985).

7.7. Pneumonies virales bovines

L'utilisation de l'IFN- α humain par voie orale semble diminuer l'incidence des maladies respiratoires et améliorer le gain de poids chez les animaux traités par rapport aux animaux contrôles (Akiyama *et al.*, 1993 ; Cummins *et al.*, 1999). Par contre, aucune efficacité n'a pu être démontrée suite à l'injection intramusculaire d'IFN- α humain quant à l'apparition des pathologies associées à l'infec-

tion expérimentale de veaux par le virus parainfluenza de type 3 bovin (*Paramyxoviridae*, *Respirovirus*) ou par le virus respiratoire syncytial (*Paramyxoviridae*, *Pneumovirus*) (Bryson *et al.*, 1991 ; Dennis *et al.*, 1991). Cette absence d'effet pourrait être liée à la voie de traitement puisque des veaux infectés expérimentalement par le virus de la trachéo-bronchite infectieuse bovine (IBR ; *Herpesviridae*, *Alphaherpesvirinae*, *Varicellovirus*) présentent moins de signes cliniques et un meilleur gain de poids que les animaux contrôles (Cummins *et al.*, 1993).

7.8. Gastro-entérites du porcelet

L'administration orale d'IFN- α recombinant humain à des porcelets nouveau-nés conduit à une diminution de l'excrétion du rotavirus chez les plus jeunes et une amélioration de la prise de poids pour les doses les plus importantes (Lecce *et al.*, 1990). De la même manière, une étude de terrain a montré que l'administration orale d'IFN- α recombinant humain à des porcelets de 1 à 2 jours, atteints par le coronavirus porcin, était à même de réduire la morbidité et la mortalité liées à l'infection (Cummins *et al.*, 1995).

7.9. Rétrovirose ovines

Tout comme la plupart des IFNs de type I, l'IFN- τ ovin présente des propriétés antivirales *in vitro*, et notamment vis-à-vis de la multiplication d'un lentivirus ovin (*Retroviridae*, *Lentivirus*) (Juste *et al.*, 1996). De même, l'administration journalière d'IFN- τ à des moutons infectés expérimentalement par un lentivirus ovin réduit sa multiplication et les lésions de pneumonie interstitielle (Juste *et al.*, 2000).

7.10. Virose chez la volaille

L'administration d'IFN- α recombinant de la volaille (rChIFN- α) contrecarre les effets pathogènes de certains virus. Ainsi par exemple, administré par voie orale, le rChIFN- α présente des effets antiviraux vis-à-vis de la maladie de Newcastle (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*) (Marcus *et al.*, 1999 ; Mo *et al.*, 2001). De même, l'administration de

rChIFN- α à des volailles les protège du virus de la maladie de Gumboro (*Birnaviridae*, *Avibirnavirus*) (Mo *et al.*, 2001). Administré par l'intermédiaire de l'eau de boisson, le rChIFN- α réduit significativement la multiplication du virus de la maladie de Marek (*Herpesviridae*, *Alphaherpesvirinae*, *Mardivirus*) (Jarosinski *et al.*, 2001). Enfin, une dernière étude a mis en évidence l'effet antiviral *in vivo* du rChIFN- α et d'un ChIFN- α naturel administrés par voie orale ou intraveineuse vis-à-vis de la multiplication du virus de la bronchite infectieuse (*Coronaviridae*, *Coronavirus*) ainsi qu'une diminution de l'intensité des troubles respiratoires associés (Pei *et al.*, 2001).

SUMMARY

Type I interferons and their antiviral function

Type I interferons are part of the innate immune system involved in the first line defense against invasion, replication and spreading of pathogens such as viruses. Through specific membrane or intracellular receptors, virus entry induces the expression of type I interferons which stimulates the cells through an autocrine and paracrine manner. Interferons are polypeptides that stimulate cells through membrane receptors. They induce a cascade of events leading to the synthesis of many proteins some of which having specific antiviral properties. The most characterized are the MX proteins, the 2'5' oligoadenylate synthetase/ribonuclease L pathway and the double-stranded RNA-depen-

dent protein kinase R system. Recently, the protein ISG20 has been involved in the specific antiviral function of type I interferons.

The interferons act on multiple steps of the viral cycle including penetration, decapsidation, mRNA transcription, protein synthesis, genome replication, assembling and excretion of viral particles. Nowadays, due to their major efficiency, type I interferons are used in therapeutics against some viral infections and cancers.

BIBLIOGRAPHIE

- ADOLF G. Monoclonal antibodies and enzyme immunoassays specific for human interferon (IFN) omega 1 : evidence that IFN-omega 1 is a component of human leukocyte IFN. *Virology*, 1990, **175**, 410-417.
- AKIYAMA K., SUGII S., HIROTA Y. A clinical trial of recombinant bovine interferon alpha 1 for the control of bovine respiratory disease in calves. *J. Vet. Med. Sci.*, 1993, **55**, 449-452.
- AL-KHATIB K., WILLIAMS B.R.G., SILVERMAN R. H., HALFORD W., CARR D.J.J. The murine double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR and the murine 2',5'-oligoadenylate synthetase-dependent RNase L are required for IFN-beta-mediated resistance against herpes simplex virus type 1 in primary trigeminal ganglion culture. *Virology*, 2003, **313**, 126-135.
- AL-KHATIB K., WILLIAMS B.R.G., SILVERMAN R.H., HALFORD W., CARR, D.J.J. Distinctive roles for 2',5'-oligoadenylate synthetases and double-stranded RNA-dependent protein kinase R in the *in vivo* antiviral effect of an adenoviral vector expressing murine IFN-beta. *J. Immunol.*, 2004, **172**, 5638-5647.
- ALEXOPOULOU L., HOLT A.C., MEDZHITOV R., FLAVELL R.A. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature*, 2001, **413**, 732-738.
- ANDERSSON I., BLADH L., MOUSAVI-JAZI M., MAGNUSSON K., LUNDKVIST A., HALLER O., MIRAZIMI A. Human MxA protein inhibits the replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J. Virol.*, 2004, **78**, 4323-4329.
- ARNHEITER H., FRESE M., KAMBADUR R., MEIER E., HALLER O. Mx transgenic mice-animal models of health. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 1996, **206**, 119-47.
- ARNHEITER H., HALLER O. Mx gene control of interferon action : different kinetics of the antiviral state against influenza virus and vesicular stomatitis virus. *J. Virol.*, 1983, **47**, 626-630.
- ATREYA P.L., KULKARNI S. Respiratory syncytial virus strain A2 is resistant to the antiviral effects of type I interferons and human MxA. *Virology*, 1999, **261**, 227-241.
- AU W. C., MOORE P.A., LAFLEUR D.W., TOMBAL B., PITHA P.M. Characterization of the interferon regulatory factor-7 and its potential role in the transcription activation of interferon A genes. *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**, 29210-29217.
- AU W.C., PITHA P.M. Recruitment of multiple interferon regulatory factors and histone acetyltransferase to the transcriptionally active interferon A promoters. *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 41629-41637.
- AU W.C., SU Y., RAJ N.B., PITHA P.M. Virus-mediated induction of interferon A gene requires cooperation between multiple binding factors in the interferon alpha promoter region. *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**, 24032-24040.
- AUSTIN B.A., JAMES C., SILVERMAN R.H., CARR D.J.J. Critical role for the oligoadenylate

- synthetase/RNase L pathway in response to IFN-beta during acute ocular herpes simplex virus type 1 infection. *J. Immunol.*, 2005, **175**, 1100–1106.
- BABIUK L.A., LAWMAN M.J., GIFFORD, G.A. Use of recombinant bovine alpha 1 interferon in reducing respiratory disease induced by bovine herpesvirus type 1. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1987, **31**, 752–757.
- BAER G.M., CLEARY W.F., DÍAZ A.M., PERL D.F. Characteristics of 11 rabies virus isolates in mice : titers and relative invasiveness of virus, incubation period of infection, and survival of mice with sequelae. *J. Infect. Dis.*, 1977, **136**, 336–345.
- BALACHANDRAN S., ROBERTS P.C., BROWN L.E., TRUONG H., PATTNAIK A.K., ARCHER D.R., BARBER G.N. Essential role for the dsRNA-dependent protein kinase PKR in innate immunity to viral infection. *Immunity*, 2000, **13**, 129–141.
- BALDWIN S.L., POWELL T.D., SELLINS K.S., RADECKI S.V., COHEN J.J., MILHAUSEN M.J. The biological effects of five feline IFN-alpha subtypes. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2004, **99**, 153–167.
- BARNARD D.L., SIDWELL R.W., XIAO W., PLAYER M.R., ADAH S.A., TORRENCE P.F. 2-5A-DNA conjugate inhibition of respiratory syncytial virus replication : effects of oligonucleotide structure modifications and RNA target site selection. *Antiviral Res.*, 1999, **41**, 119–134.
- BARTLETT N.W., BUTTIGIEG K., KOTENKO S.V., SMITH G.L. Murine interferon lambdas (type III interferons) exhibit potent antiviral activity in vivo in a poxvirus infection model. *J. Gen. Virol.*, 2005, **86**, 1589–1596.
- BARTON G.M., MEDZHITOV R. Linking Toll-like receptors to IFN-alpha/beta expression. *Nat. Immunol.*, 2003, **4**, 432–433.
- BAUTISTA E.M., FERMAN G.S., GREGG D., BRUM M.C.S., GRUBMAN M.J., GOLDE W.T. Constitutive expression of alpha interferon by skin dendritic cells confers resistance to infection by foot-and-mouth disease virus. *J. Virol.*, 2005, **79**, 4838–4847.
- BEHERA A.K., KUMAR M., LOCKEY R.F., MOHAPATRA S.S. 2'-5' oligoadenylate synthetase plays a critical role in interferon-gamma inhibition of respiratory syncytial virus infection of human epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 25601–25608.
- BEKISZ J., SCHMEISSER H., HERNANDEZ J., GOLDMAN N.D., ZOON K.C. Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors*, 2004, **22**, 243–251.
- BELKOWSKI L.S., SEN G.C. Inhibition of vesicular stomatitis viral mRNA synthesis by interferons. *J. Virol.*, 1987, **61**, 653–660.
- BENECH P., MORY Y., REVEL M., CHEBATH J. Structure of two forms of the interferon-induced (2'-5') oligo A synthetase of human cells based on cDNAs and gene sequences. *EMBO J.*, 1985, **4**, 2249–2256.
- BIELEFELDT-OHMANN, H. BABIUK L.A. Influence of interferons alpha II and gamma and of tumour necrosis factor on persistent infection with bovine viral diarrhoea virus in vitro. *J. Gen. Virol.*, 1988, **69**, 1399–1403.
- BIRON C.A. Role of early cytokines, including alpha and beta interferons (IFN-alpha/beta), in innate and adaptive immune responses to viral infections. *Semin. Immunol.*, 1998, **10**, 383–390.
- BIRON C.A. Initial and innate responses to viral infections—pattern setting in immunity or disease. *Curr. Opin. Microbiol.*, 1999, **2**, 374–381.
- BONNET M.C., WEIL R., DAM E., HOVANESSIAN A.G., MEURS E.F. PKR stimulates NF-kappaB irrespective of its kinase function by interacting with the IkappaB kinase complex. *Mol. Cell. Biol.*, 2000, **20**, 4532–4542.
- BOSSERT B., CONZELMANN K. Respiratory syncytial virus (RSV) nonstructural (NS) proteins as host range determinants : a chimeric bovine RSV with NS genes from human RSV is attenuated in interferon-competent bovine cells. *J. Virol.*, 2002, **76**, 4287–4293.
- BOULESTINA., SANDRES-SAUNE K., ALRIC L., PIPY B., DUBOIS M., VINEL J.-P., IZOPET J. Evolution of hepatitis C virus quasispecies during therapy with IL2 combined to alpha interferon and ribavirin. *Antivir. Ther.*, 2005, **10**, 499–504.
- BRAGANÇA J., GÉNIN P., BANDU M. T., DARRACQ N., VIGNAL M., CASSÉ C., DOLY J., CIVAS A. Synergism between multiple virus-induced factor-binding elements involved in the differential expression of interferon A genes. *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**, 22154–22162.
- BRIDGEN A., DALRYMPLE D., WEBER F., ELLIOT R. Inhibition of Dugbe nairovirus replication by human MxA protein. *Virus Res.*, 2004, **99**, 47–50.
- BRYSON D.G., MCNULTY M.S., EVANS R.T., ALLAN G. Studies of the effects of recombinant human-alpha 1 interferon on experimental parainfluenza type 3 virus infections of the respiratory tract of calves. *Vet. Rec.*, 1990, **125**, 615–618.
- BUKHOLM G., DEGRÉ M., WHITAKER-DOWLING P. Interferon treatment reduces endocytosis of virus and facultatively intracellular bacteria in various cell lines. *J. Interferon Res.*, 1990, **10**, 83–89.
- BUKOWSKI R., ERNSTOFF M.S., GORE M.E., NEMUNAITIS J.J., AMATO R., GUPTA S.K., Tendler C.L. Pegylated interferon alfa-2b treatment for patients with solid tumors : a phase {I}/{II} study. *J. Clin. Oncol.*, 2002, **20**, 3841–3849.
- BYCROFT M., GRÜNERT S., MURZIN A.G., PROCTOR M., JOHNSTON D.S. NMR solution structure of a dsRNA binding domain from *Drosophila* staufer protein reveals homology to the N-terminal domain of ribosomal protein S5. *EMBO J.*, 1995, **14**, 3563–3571.
- CAMY G. L'interferon oméga guérit un chat calicivirus positif. *Point*

- Vét.*, 2003, **236** Suppl., 34-35.
- CAPON D.J., SHEPARD H.M., GOEDEL D.V. Two distinct families of human and bovine interferon-alpha genes are coordinately expressed and encode functional polypeptides. *Mol. Cell. Biol.*, 1985, **5**, 768-779.
- CARR D.J.J., AL-KHATIB K., JAMES C.M., SILVERMAN R. Interferon-beta suppresses herpes simplex virus type 1 replication in trigeminal ganglion cells through an RNase L-dependent pathway. *J. Neuroimmunol.*, 2003, **141**, 40-46.
- CHANG T.-H., LIAO C.-L., LIN Y.-L. Flavivirus induces interferon-beta gene expression through a pathway involving RIG-I-dependent IRF-3 and PI3K-dependent NF-kappaB activation. *Microbes Infect.*, 2006, **8**, 157-171.
- CHARLESTON B., STEWART H. An interferon-induced Mx protein: cDNA sequence and high-level expression in the endometrium of pregnant sheep. *Gene*, 1993, **137**, 327-331.
- CHARLIER M., L'HARIDON R., BOISNARD M., MARTAL J., GAYE P. Cloning and structural analysis of four genes encoding interferonomega in rabbit. *J. Interferon Res.*, 1993, **13**, 313-322.
- CHEBATH J., BENECH P., HOVANESSIAN A., GALABRU J., REVEL M. Four different forms of interferon-induced 2',5'-oligo(A) synthetase identified by immunoblotting in human cells. *J. Biol. Chem.*, 1987a, **262**, 3852-3857.
- CHEBATH J., BENECH P., REVEL M., VIGNERON M. Constitutive expression of (2'-5') oligo A synthetase confers resistance to picornavirus infection. *Nature*, 1987b, **330**, 587-588.
- CHEN J., BAIG E., FISH E. N. Diversity and relatedness among the type I interferons. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2004, **24**, 687-698.
- CHIEUX V., CHEHADEH W., HARVEY J., HALLER O., WATTRÉ P., HOBER D. Inhibition of coxsackievirus B4 replication in stably transfected cells expressing human MxA protein. *Virology*, 2001, **283**, 84-92.
- CHINSANGARAM J., KOSTER M., GRUBMAN M.J. Inhibition of L-deleted foot-and-mouth disease virus replication by alpha/beta interferon involves double-stranded RNA-dependent protein kinase. *J. Virol.*, 2001, **75**, 5498-5503.
- CHOUDHARYS., GAO J., LEAMAN D.W., DE B.P. Interferon action against human parainfluenza virus type 3: involvement of a novel antiviral pathway in the inhibition of transcription. *J. Virol.*, 2001, **75**, 4823-4831.
- CHU W. M., OSTERTAG D., LI Z. W., CHANG L., CHEN Y., HU Y., WILLIAMS B., PERRAULT J., KARIN M. JNK2 and IKKbeta are required for activating the innate response to viral infection. *Immunity*, 1999, **11**, 721-731.
- CIVAS A., DION M., VODJDANI G., DOLY J. Repression of the murine interferon alpha 11 gene: identification of negatively acting sequences. *Nucleic Acids Res.*, 1991, **19**, 4497-4502.
- CLEMENS M., SAFER B., MERRICK W., ANDERSON W., LONDON I. Inhibition of protein synthesis in rabbit reticulocyte lysates by double-stranded RNA and oxidized glutathione: indirect mode of action on polypeptide chain initiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, **72**, 1286-1290.
- CLEMENS M.J. Regulation of eukaryotic protein synthesis by protein kinases that phosphorylate initiation factor eIF-2. *Mol. Biol. Rep.*, 1994, **19**, 201-210.
- COCCIA E., ROMEO G., NISSIM A., MARZIALI G., ALBERTINI R., AFFABRIS E., BATTISTINI A., FIORUCCI G., ORSATTI R., ROSSI G. A full-length murine 2-5A synthetase cDNA transfected in NIH-3T3 cells impairs EMCV but not VSV replication. *Virology*, 1990, **179**, 228-233.
- COHEN B., NOVICK D., BARAK S. RUBINSTEIN M. Ligand-induced association of the type I interferon receptor components. *Mol. Cell. Biol.*, 1995, **15**, 4208-4214.
- COLAMONICI O., YAN H., DOMANSKI P., HANDA R., SMALLEY D., MULLERSMAN J., WITTE M., KRISHNAN K., KROLEWSKI J. Direct binding to and tyrosine phosphorylation of the alpha subunit of the type I interferon receptor by p135tyk2 tyrosine kinase. *Mol. Cell. Biol.*, 1994, **14**, 8133-8142.
- COLAMONICI O. R., D'ALESSANDRO F., DIAZ M. O., GREGORY S.A., NECKERS L.M., NORDAN R. Characterization of three monoclonal antibodies that recognize the interferon alpha 2 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, **87**, 7230-7234.
- COLAMONICI O. R., DOMANSKI P. Identification of a novel subunit of the type I interferon receptor localized to human chromosome 21. *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**, 10895-10899.
- COLAMONICI O. R., UYTENDAELEH., DOMANSKI P., YAN H., KROLEWSKI J.J. p135tyk2, an interferon-alpha-activated tyrosine kinase, is physically associated with an interferon-alpha receptor. *J. Biol. Chem.*, 1994, **269**, 3518-3522.
- COLE J.L., CARROLL S.S., BLUE E. S., VISCOUNT T., KUO L.C. Activation of RNase L by 2',5'-oligoadenylates. Biophysical characterization. *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**, 19187-19192.
- CONRADT H.S., EGGE H., PETER-KATALINIC J., REISER W., SIKLOSI T., SCHAPER K. Structure of the carbohydrate moiety of human interferon-beta secreted by a recombinant Chinese hamster ovary cell line. *J. Biol. Chem.*, 1987, **262**, 14600-14605.
- CONSTANTINESCU S. N., CROZE E., WANG C., MURTI A., BASU L., MULLERSMAN J.E., PFEFFER L.M. Role of interferon alpha/beta receptor chain 1 in the structure and transmembrane signaling of the interferon alpha/beta receptor complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, **91**, 9602-9606.
- CRAIG A.W., COSENTINO G.P., DONZÉ O., SONENBERG N. The kinase insert domain of inter-

- feron-induced protein kinase PKR is required for activity but not for interaction with the pseudosubstrate K3L. *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, 24526–24533.
- CRANCE J.M., LÉVÊQUE F., CHOUSTERMANN S., JOUAN A., TRÉPO C., DELOINCE R. Antiviral activity of recombinant interferon alpha on hepatitis A virus replication in human liver cells. *Antiviral Res.*, 1995, **28**, 69–80.
- CRESPI M., CHIU M.N., SCHOUB B.D., LYONS S.F. Effect of interferon on Vero cells persistently infected with SSPE virus and lytically infected with measles virus. *Arch. Virol.*, 1986, **90**, 87–96.
- CUMMINS J.M., GUTHRIE D., HUTCHESON D.P., KRAKOWKA S., ROSENQUIST B.D. Natural human interferon alpha administered orally as a treatment of bovine respiratory disease complex. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1999, **19**, 907–910.
- CUMMINS J.M., HUTCHESON D.P., CUMMINS M.J., GEORGIADIS J.A., RICHARDS A.B. Oral therapy with human interferon alpha in calves experimentally injected with infectious bovine rhinotracheitis virus. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1993, **41**, 193–197.
- CUMMINS J.M., MOCK R.E., SHIVE B.W., KRAKOWKA S., RICHARDS A.B., HUTCHESON D.P. Oral treatment of transmissible gastroenteritis with natural human interferon alpha: a field study. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1995, **45**, 355–360.
- CUMMINS J.M., TOMPKINS M.B., OLSEN R.G., TOMPKINS W.A., LEWIS M.G. Oral use of human alpha interferon in cats. *J. Biol. Response Mod.*, 1988, **7**, 513–523.
- CUSSON-HERMANCÉ N., KHURANA S., LEE T.H., FITZGERALD K.A., KELLIHER M.A. Rip1 mediates the Trif-dependent toll-like receptor 3- and 4-induced NF-kappaB activation but does not contribute to interferon regulatory factor 3 activation. *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**, 36560–36566.
- CZARNIECKI C.W., ALLEN P.T. Disparate response of encephalomyocarditis virus and MM virus to interferon in JLS-V9R cells. *Antiviral Res.*, 1984, **4**, 351–355.
- DE CLERCQ E., DE SOMER P. Comparative study of the efficacy of different forms of interferon therapy in the treatment of mice challenged intranasally with vesicular stomatitis virus (VSV). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1971, **138**, 301–307.
- DÍAZ M.O., POMYKALA H.M., BOHLANDER S.K., MALTEPE E., MALIK K., BROWNSTEIN B., OLOPADE O. I. Structure of the human type-I interferon gene cluster determined from a YAC clone contig. *Genomics*, 1994, **22**, 540–552.
- DE MARI K., MAYNARD L., SANQUER A., LEBREUX B., EUN H.M. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2004, **18**, 477–482.
- DEMERS K.J., KALUZ S., DEAKIN D.W., JABBOUR H.N., FLINT A.P. Production of interferon by the conceptus in red deer *Cervus elaphus*. *J. Reprod. Fertil.*, 1999, **115**, 59–65.
- DENNIS M.J., THOMAS L.H., STOTT E.J. Effects of recombinant human alpha A interferon in gnotobiotic calves challenged with respiratory syncytial virus. *Res. Vet. Sci.*, 1991, **50**, 222–228.
- DESAI S.Y., PATEL R.C., SEN G.C., MALHOTRA P., GHADGE G.D., THIMMAPAYA B. Activation of interferon-inducible 2'-5' oligoadenylate synthetase by adenoviral VAI RNA. *J. Biol. Chem.*, 1995, **270**, 3454–3461.
- DESLOGES N., RAHAUS M., WOLFF M.H. Role of the protein kinase PKR in the inhibition of varicella-zoster virus replication by beta interferon and gamma interferon. *J. Gen. Virol.*, 2005, **86**, 1–6.
- DIAMOND M.S., HARRIS E. Interferon inhibits dengue virus infection by preventing translation of viral RNA through a PKR-independent mechanism. *Virology*, 2001, **289**, 297–311.
- DIAMOND M.S., ROBERTS T.G., EDGIL D., LU B., ERNST J., HARRIS E. Modulation of Dengue virus infection in human cells by alpha, beta, and gamma interferons. *J. Virol.*, 2000, **74**, 4957–4966.
- DIAZ M.O., BOHLANDER S., ALLEN G. Nomenclature of the human interferon genes. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1996, **16**, 179–180.
- DIJKEMA R., POWELS P., DE REUS A., SCHELLEKENS H. Structure and expression in *Escherichia coli* of a cloned rat interferon-alpha gene. *Nucleic Acids Res.*, 1984, **12**, 1227–1242.
- DOMANSKI P., COLAMONICI O.R. The type-I interferon receptor. The long and short of it. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 1996, **7**, 143–151.
- DOMANSKI P., WITTE M., KELLUM M., RUBINSTEIN M., HACKETT R., PITHA P., COLAMONICI O.R. Cloning and expression of a long form of the beta subunit of the interferon alpha beta receptor that is required for signaling. *J. Biol. Chem.*, 1995, **270**, 21606–21611.
- DU W., THANOS D., MANIATIS T. Mechanisms of transcriptional synergism between distinct virus-inducible enhancer elements. *Cell*, 1993, **74**, 887–898.
- DURBIN J.E., FERNANDEZ-SESMA A., LEE C.K., RAO T.D., FREY A.B., MORAN T.M., VUKMANOVIC S., GARCIA-SASTRE A., LEVY D.E. Type I IFN modulates innate and specific antiviral immunity. *J. Immunol.*, 2000, **164**, 4220–4228.
- ELLERMANN-ERIKSEN S., JUSTESEN J., MOGENSEN S.C. Genetically determined difference in the antiviral action of alpha/beta interferon in cells from mice resistant or susceptible to herpes simplex virus type 2. *J. Gen. Virol.*, 1986, **67**, 1859–1866.
- ENDO T.A., MASUHARA M., YOKOUCHI M., SUZUKI R., SAKAMOTO H., MITSUI K., MATSUMOTO A., TANIMURA

- S., OHTSUBO M., MISAWA H., MIYAZAKI T., LEONOR N., TANIGUCHI T., FUJITA T., KANAKURA Y., KOMIYA S., YOSHIMURA A. A new protein containing an SH2 domain that inhibits JAK kinases. *Nature*, 1997, **387**, 921–924.
- ESPERT L., DEGOLS G., GONGORA C., BLONDEL D., WILLIAMS B., SILVERMAN R., MECHTI N. ISG20, a new interferon-induced RNase specific for single-stranded RNA, defines an alternative antiviral pathway against RNA genomic viruses. *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 16151–16158.
- ESPERT L., DEGOLS G., LIN Y.-L., VINCENT T., BENKIRANE M., MECHTI N. Interferon-induced exonuclease ISG20 exhibits an antiviral activity against human immunodeficiency virus type 1. *J. Gen. Virol.*, 2005, **86**, 2221–2229.
- ESPERT L., REY C., GONZALEZ L., DEGOLS G., CHELBI-ALIX M., MECHTI N., GONGORA C. The exonuclease ISG20 is directly induced by synthetic dsRNA via NF-kappaB and IRF1 activation. *Oncogene*, 2004, **23**, 4636–4640.
- FALTYNEK C., MCCANDLESS S., CHEBATH J., BAGLIONI C. Different mechanisms for activation of gene transcription by interferons alpha and gamma. *Virology*, 1985, **144**, 173–180.
- FALVO J., THANOS D., MANIATIS T. Reversal of intrinsic DNA bends in the IFN beta gene enhancer by transcription factors and the architectural protein HMG I(Y). *Cell*, 1995, **83**, 1101–1111.
- FARR B.M., GWALTNEY J.M., ADAMS K.F., HAYDEN F.G. Intranasal interferon-alpha 2 for prevention of natural rhinovirus colds. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1984, **26**, 31–34.
- FITZGERALD K.A., ROWE D.C., BARNES B.J., CAFFREY D.R., VISINTIN A., LATZ E., MONKS B., PITHA P. M., GOLENBOCK D.T. LPS-TLR4 signaling to IRF-3/7 and NF-kappaB involves the toll adapters TRAM and TRIF. *J. Exp. Med.*, 2003, **198**, 1043–1055.
- FLODSTRÖM-TULLBERG M., HULTCRANTZ M., STOTLAND A., MADAY A., TSAI D., FINE C., WILLIAMS B., SILVERMAN R., SARVETNICK N. RNase L and double-stranded RNA-dependent protein kinase exert complementary roles in islet cell defense during coxsackievirus infection. *J. Immunol.*, 2005, **174**, 1171–1177.
- FLOHR F., SCHNEIDER-SCHAULIES S., HALLER O., KOCHS G. The central interactive region of human MxA GTPase is involved in GTPase activation and interaction with viral target structures. *FEBS Lett.*, 1999, **463**, 24–28.
- FRESE M., KOCHS G., FELDMANN H., HERTKORN C., HALLER O. Inhibition of bunyaviruses, phleboviruses, and hantaviruses by human MxA protein. *J. Virol.*, 1996, **70**, 915–923.
- FRESE M., PIETSCHMANN T., MORADPOUR D., HALLER O., BARTENSCHLAGER R. Interferon-alpha inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by an MxA-independent pathway. *J. Gen. Virol.*, 2001, **82**, 723–733.
- FRESE M., WEEBER M., WEBER F., SPETH V., HALLER O. Mx1 sensitivity: Batken virus is an orthomyxovirus closely related to Dhori virus. *J. Gen. Virol.*, 1997, **78**, 2453–2458.
- FRIEDMAN R.L., STARK G.R. alpha-Interferon-induced transcription of HLA and metallothionein genes containing homologous upstream sequences. *Nature*, 1985, **314**, 637–639.
- FUJISAWA J., IWAKURA Y., KAWADE Y. Nonglycosylated mouse L cell interferon produced by the action of tunicamycin. *J. Biol. Chem.*, 1978, **253**, 8677–8679.
- FUJITAT., KIMURAY., MIYAMOTO M., BARSOUMIAN E. L., TANIGUCHI T. Induction of endogenous IFN-alpha and IFN-beta genes by a regulatory transcription factor, IRF-1. *Nature*, 1989, **337**, 270–272.
- FUJITA T., SAKAKIBARA J., SUDO Y., MIYAMOTO M., KIMURA Y., TANIGUCHI T. Evidence for a nuclear factor(s), IRF-1, mediating induction and silencing properties to human IFN-beta gene regulatory elements. *EMBO J.*, 1988, **7**, 3397–3405.
- FULTON R.W., BURGE L.J., MCCRAKEN J.S. Effect of recombinant DNA-derived bovine and human interferons on replication of bovine herpesvirus-1, parainfluenza-3, and respiratory syncytial viruses. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, **47**, 751–753.
- FULTON R.W., DOWNING M.M., CUMMINS J.M. Antiviral effects of bovine interferons on bovine respiratory tract viruses. *J. Clin. Microbiol.*, 1984, **19**, 492–497.
- GALABRU J., KATZE M.G., ROBERT N., HOVANESSIAN A.G. The binding of double-stranded RNA and adenovirus VAI RNA to the interferon-induced protein kinase. *Eur. J. Biochem.*, 1989, **178**, 581–589.
- GALE M., BLAKELY C.M., KWIECISZEWSKI B., TAN S.L., DOSSETT M., TANG N.M., KORTH M.J., POLYAK S.J., GRETCH D. R., KATZE M.G. Control of PKR protein kinase by hepatitis C virus nonstructural 5A protein: molecular mechanisms of kinase regulation. *Mol. Cell Biol.*, 1998, **18**, 5208–5218.
- GALE M.J., KORTH M.J., TANG N.M., TAN S.L., HOPKINS D.A., DEVER T.E., POLYAK S.J., GRETCH D.R., KATZE M.G. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the non-structural 5A protein. *Virology*, 1997, **230**, 217–227.
- GARCIA-SASTRE A., DURBIN R., ZHENG H., PALESE P., GERTNER R., LEVY D., DURBIN J. The role of interferon in influenza virus tissue tropism. *J. Virol.*, 1998, **72**, 8550–8558.
- GAUZZI M.C., VELAZQUEZ L., MCKENDRY R., MOGENSEN K.E., FELLOUS M., PELLEGRINI S. Interferon-alpha-dependent activation of Tyk2 requires phosphorylation of positive regulatory tyrosines by another kinase. *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, 20494–20500.

- GHISLAIN J., SUSSMAN G., GOELZ S., LING L. E., FISH E. N. Configuration of the interferon-alpha/beta receptor complex determines the context of the biological response. *J. Biol. Chem.*, 1995, **270**, 21785–21792.
- GHOSHA., SARKAR S.N., SENG C.C. Cell growth regulatory and antiviral effects of the P69 isozyme of 2-5 (A) synthetase. *Virology*, 2000, **266**, 319–328.
- GILLESPIE J.H., ROBSON D.S., SCOTT F.W., SCHIFF E.I. In vitro protective effect of bacteria-derived bovine alpha interferon II against selected bovine viruses. *J. Clin. Microbiol.*, 1985, **22**, 912–914.
- GNATEK G.G., SMITH L.D., DUBY R.T., GODKIN J.D. Maternal recognition of pregnancy in the goat : effects of conceptus removal on interestrus intervals and characterization of conceptus protein production during early pregnancy. *Biol. Reprod.*, 1989, **41**, 655–663.
- GÉNIN P., BRAGANÇA J., DARRACQ N., DOLY J., CIVAS A. A novel PRD I and TG binding activity involved in virus-induced transcription of IFN-A genes. *Nucleic Acids Res.*, 1995, **23**, 5055–5063.
- GODKIN J.D., BAZER F.W., ROBERTS R.M. Ovine trophoblast protein 1, an early secreted blastocyst protein, binds specifically to uterine endometrium and affects protein synthesis. *Endocrinology*, 1984, **114**, 120–130.
- GOEDDEL D.V., LEUNG D.W., DULL T.J., GROSS M., LAWN R.M., MCCANDLISS R., SEEBURG P.H., ULLRICH A., YELVERTON E., GRAY P.W. The structure of eight distinct cloned human leukocyte interferon cDNAs. *Nature*, 1981, **290**, 20–26.
- GOLOMB H.M. The treatment of hairy cell leukemia. *Blood*, 1987, **69**, 979–983.
- GONGORAC., DAVID G., PINTARD L., TISSOT C., HUA T., DEJEAN A., MECHTI N. Molecular cloning of a new interferon-induced PML nuclear body-associated protein. *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**, 19457–19463.
- GOODBOURN S., DIDCOCK L., RANDALL R.E. Interferons : cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.*, 2000, **81**, 2341–2364.
- GORDIEN E., ROSMORDUC O., PELTEKIAN C., GARREAU F., BRECHOT C., KREMSDORF D. Inhibition of hepatitis B virus replication by the interferon-inducible MxA protein. *J. Virol.*, 2001, **75**, 2684–2691.
- GREEN S.R., MATHEWS M.B. Two RNA-binding motifs in the double-stranded RNA-activated protein kinase, DAI. *Genes Dev.*, 1992, **6**, 2478–2490.
- GRESSER I. Biologic effects of interferons. *J. Invest. Dermatol.*, 1990, **95**, 66S–71S.
- GRIEDER F.B., VOGEL S.N. Role of interferon and interferon regulatory factors in early protection against Venezuelan equine encephalitis virus infection. *Virology*, 1999, **257**, 106–118.
- GUERRERO-PLATA A., BARON S., POAST J.S., ADEGBOYEGA P.A., CASOLA A., GAROFALO R.P. Activity and regulation of alpha interferon in respiratory syncytial virus and human metapneumovirus experimental infections. *J. Virol.*, 2005, **79**, 10190–10199.
- GUILLOT L., GOFFIC R. L., BLOCH S., ESCRIOU N., AKIRA S., CHIGNARD M., SI-TAHAR M. Involvement of toll-like receptor 3 in the immune response of lung epithelial cells to double-stranded RNA and influenza A virus. *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**, 5571–5580.
- GUTTERMAN J.U. Cytokine therapeutics : lessons from interferon alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, **91**, 1198–1205.
- HALLER O., ARNHEITER H., GRESSER I., LINDENMANN J. Genetically determined, interferon-dependent resistance to influenza virus in mice. *J. Exp. Med.*, 1979, **149**, 601–612.
- HALLER O., FRESE M., KOCHS G. Mx proteins : mediators of innate resistance to RNA viruses. *Rev. Sci. Tech.*, 1998, **17**, 220–230.
- HALLER O., FRESE M., ROST D., NUTTALL P., KOCHS G. Tickborne thogoto virus infection in mice is inhibited by the orthomyxovirus resistance gene product Mx1. *J. Virol.*, 1995, **69**, 2596–2601.
- HALLER O., KOCHS G. Interferon-induced mx proteins : dynamine-like GTPases with antiviral activity. *Traffic*, 2002, **3**, 710–717.
- HARDY M., OWCZAREK C., JERMIIN L., EJDEBACK M., HERTZOG P. Characterization of the type I interferon locus and identification of novel genes. *Genomics*, 2004, **84**, 331–345.
- HARTMANN R., NORBY P.L., MARTENSEN P.M., JORGENSEN P., JAMES M.C., JACOBSEN C., MOESTRUP S.K., CLEMENS M.J., JUSTESEN J. Activation of 2'-5' oligoadenylate synthetase by single-stranded and double-stranded RNA aptamers. *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**, 3236–3246.
- HAUPTMANN R., SWETLY P. A novel class of human type I interferons. *Nucleic Acids Res.*, 1985, **13**, 4739–4749.
- HAYNES L.M., MOORE D.D., KURT-JONES E.A., FINBERG R.W., ANDERSON L.J., TRIPP R.A. Involvement of toll-like receptor 4 in innate immunity to respiratory syncytial virus. *J. Virol.*, 2001, **75**, 10730–10737.
- HEFTI H.P., FRESE M., LANDIS H., DI PAOLO C., AGUZZI A., HALLER O., PAVLOVIC J. Human MxA protein protects mice lacking a functional alpha/beta interferon system against La crosse virus and other lethal viral infections. *J. Virol.*, 1999, **73**, 6984–6991.
- HEIM A., GRUMBACH I., PRINGAKERBLUM P., STILLESIEGENER M., MÜLLER G., KANDOLF R., FIGULLA, H.R. Inhibition of coxsackievirus B3 carrier state infection of cultured human myocardial fibroblasts by ribavirin and human natural interferon-alpha. *Antiviral Res.*, 1997, **34**, 101–111.
- HELMER S.D., HANSEN P.J., ANTHONY R.V., THATCHER W.W., BAZER F.W., ROBERTS R.M. Identification of bovine trophoblast protein-1, a secretory

- protein immunologically related to ovine trophoblast protein-1. *J. Reprod. Fertil.*, 1987, **79**, 83–91.
- HIGASHI Y., SOKAWA Y., WATANABE Y., KAWADE Y., OHNO S., TAKAOKA C., TANIGUCHI T. Structure and expression of a cloned cDNA for mouse interferon-beta. *J. Biol. Chem.*, 1983, **258**, 9522–9529.
- HIJIKATA M., OHTA Y., MISHIRO S. Identification of a single nucleotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt -88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon. *Intervirology*, 2000, **43**, 124–127.
- HILFENHAUS J., WEINMANN E., MAJER M., BARTH R., JAEGER O. Administration of human interferon to rabies virus-infected monkeys after exposure. *J. Infect. Dis.*, 1977, **135**, 846–849.
- HIMMLER A., HAUPTMANN R., ADOLF G. R., SWETLY P. Molecular cloning and expression in *Escherichia coli* of equine type I interferons. *DNA*, 1986, **5**, 345–356.
- HIMMLER A., HAUPTMANN R., ADOLF G. R., SWETLY P. Structure and expression in *Escherichia coli* of canine interferon-alpha genes. *J. Interferon Res.*, 1987, **7**, 173–183.
- HISCOTT J., CANTELL K., WEISSMANN C. Differential expression of human interferon genes. *Nucleic Acids Res.*, 1984, **12**, 3727–3746.
- HO C.K., CHEN H.Y., PERNG R.J., LAI J.L. Susceptibility of different leukemic cell lines to the anticellular and antiviral effects of interferons. *Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China B*, 1985, **9**, 235–238.
- HOBBS D.S., PESTKAS. Purification and characterization of interferons from a continuous myeloblastic cell line. *J. Biol. Chem.*, 1982, **257**, 4071–4076.
- HONDA K., YANAI H., NEGISHI H., ASAGIRI M., SATO M., MIZUTANI T., SHIMADA N., OHBA Y., TAKAOKA A., YOSHIDA N., TANIGUCHI T. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature*, 2005a, **434**, 772–777.
- HONDA K., YANAI H., TAKAOKA A., TANIGUCHI T. Regulation of the type I IFN induction : a current view. *Int. Immunol.*, 2005b, **17**, 1367–1378.
- HONDA Y., KAWAI A., MATSUMOTO S. Comparative studies of rabies and Sindbis virus replication in human neuroblastoma (SYM-I) cells that can produce interferon. *J. Gen. Virol.*, 1984, **65**, 1645–1653.
- HOOPER D. C., MORIMOTO K., BETTE M., WEIHE E., KOPROWSKI H., DIETZSCHOLD B. Collaboration of antibody and inflammation in clearance of rabies virus from the central nervous system. *J. Virol.*, 1998, **72**, 3711–3719.
- HORISBERGER M., STAEHELI P., HALLER O. Interferon induces a unique protein in mouse cells bearing a gene for resistance to influenza virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983, **80**, 1910–1914.
- HORVATH C.M., STARK G.R., KERR I.M., DARNELL J.E. Interactions between STAT and non-STAT proteins in the interferon-stimulated gene factor 3 transcription complex. *Mol. Cell. Biol.*, 1996, **16**, 6957–6964.
- HOSS-HOMFELD A., ZWARTHOF E.C., ZAWATZKY R. Cell type specific expression and regulation of murine interferon alpha and beta genes. *Virology*, 1989, **173**, 539–550.
- HOUGHTON M., JACKSON I.J., PORTER A.G., DOEL S.M., CATLIN G.H., BARBER C., CAREY N.H. The absence of introns within a human fibroblast interferon gene. *Nucleic Acids Res.*, 1981, **9**, 247–266.
- HOVANESSIAN A., BROWN R., KERR I. Synthesis of low molecular weight inhibitor of protein synthesis with enzyme from interferontreated cells. *Nature*, 1977, **268**, 537–540.
- HOVANESSIAN A., MEURS E., AUJEAN O., VAQUERO C., STEFANOS S., FALCOFF E. Antiviral response and induction of specific proteins in cells treated with immune T (type II) interferon analogous to that from viral interferon (type I)-treated cells. *Virology*, 1980, **104**, 195–204.
- HOVNANIAN A., REBOUILLAT D., MATTEI M. G., LEVY E.R., MARIE I., MONACO A.P., HOVANESSIAN A.G. The human 2',5'-oligoadenylate synthetase locus is composed of three distinct genes clustered on chromosome 12q24.2 encoding the 100-, 69-, and 40-kDa forms. *Genomics*, 1998, **52**, 267–277.
- HUNTER T., HUNT T., JACKSON R., ROBERTSON H. The characteristics of inhibition of protein synthesis by double-stranded ribonucleic acid in reticulocyte lysates. *J. Biol. Chem.*, 1975, **250**, 409–417.
- HWANG S.Y., HERTZOG P.J., HOLLAND K.A., SUMARSONO S.H., TYMMS M.J., HAMILTON J.A., WHITTY G., BERTONCELLO I., KOLA I. A null mutation in the gene encoding a type I interferon receptor component eliminates antiproliferative and antiviral responses to interferons alpha and beta and alters macrophage responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, **92**, 11284–11288.
- IANNUZZI L., GALLAGHER D.S., RYAN A.M., MEO G.P.D., WOMACK J.E. Chromosomal localization of omega and trophoblast interferon genes in cattle and river buffalo by sequential R-banding and fluorescent in situ hybridization. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1993a, **62**, 224–227.
- IANNUZZI L., MEO G.P.D., GALLAGHER D.S., RYAN A.M., FERRARA L., WOMACK J.E. Chromosomal localization of omega and trophoblast interferon genes in goat and sheep by fluorescent in situ hybridization. *J. Hered.*, 1993b, **84**, 301–304.
- IDA-HOSONUMA M., IWASAKI T., YOSHIKAWA T., NAGATA N., SATO Y., SATA T., YONEYAMA M., FUJITA T., TAYA C., YONEKAWA H., KOIKE S. The alpha/beta interferon response controls tissue tropism and pathogenicity of poliovirus. *J. Virol.*,

- 2005, **79**, 4460–4469.
- IMAKAWA K., ANTHONY R.V., KAZEMI M., MAROTTI K.R., POLITES H.G., ROBERTS R.M. Interferon-like sequence of ovine trophoblast protein secreted by embryonic trophoblast. *Nature*, 1987, **330**, 377–379.
- ORDANOV M.S., PARANJAPÉ J.M., ZHOU A., WONG J., WILLIAMS B.R., MEURS E.F., SILVERMAN R.H., MAGUN B.E. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun NH(2)-terminal kinase by double-stranded RNA and encephalomyocarditis virus : involvement of RNase L, protein kinase R, and alternative pathways. *Mol. Cell. Biol.*, 2000, **20**, 617–627.
- ISAACS A., LINDENMANN J. Virus interference : the interferon. *Proc. R. Soc. Med.*, 1957, **147**, 258–267.
- ISAACS A., LINDENMANN J., VALENTINE R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1957, **147**, 268–273.
- ISHIDA T., SHIBANAI A., TANAKA S., UCHIDA K., MOCHIZUKI M. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J. Feline Med. Surg.*, 2004, **6**, 107–109.
- JACKSON A.C. Rabies virus infection : an update. *J. Neurovirol.*, 2003, **9**, 253–258.
- JEFFREY I.W., KADEREIT S., MEURS E.F., METZGER T., BACHMANN M., SCHWEMMLE M., HOVANESSIAN A.G., CLEMENS M.J. Nuclear localization of the interferon-inducible protein kinase PKR in human cells and transfected mouse cells. *Exp. Cell. Res.*, 1995, **218**, 17–27.
- JAROSINSKI K.W., JIA W., SEKELICK M.J., MARCUS P.I., SCHAT K.A. Cellular responses in chickens treated with IFN- α orally or inoculated with recombinant Marek's disease virus expressing IFN- α . *J. Interferon Cytokine Res.*, 2001, **21**, 287–296.
- JIANG Z., ZAMANIAN-DARYOUSH M., NIE H., SILVA A.M., WILLIAMS B.R.G., LI X. Poly(I-C)-induced Toll-like receptor 3 (TLR3)-mediated activation of NF- κ B and MAP kinase is through an interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK)-independent pathway employing the signaling components TLR3-TRAF6-TAK1-TAB2-PKR. *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 16713–16719.
- JIMÉNEZ-GARCÍA L.F., GREEN S.R., MATHEWS M.B., SPECTOR D.L. Organization of the double-stranded RNA-activated protein kinase DAI and virus-associated VARNAI in adenovirus-2-infected HeLa cells. *J. Cell. Sci.*, 1993, **106**, 11–22.
- JOHANNES L., ARNHEITER H., MEIER E. Switch in antiviral specificity of a GTPase upon translocation from the cytoplasm to the nucleus. *J. Virol.*, 1993, **67**, 1653–1657.
- JOHNSTON D.S., BROWN N.H., GALL J.G., JANTSCH M. A conserved double-stranded RNA-binding domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, **89**, 10979–10983.
- JUSTE R.A., OTT T.L., KWANG J., BAZER F.W., DE LA CONCHA-BERMEJILLO A. Effects of recombinant interferon-tau on ovine lentivirus replication. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1996, **16**, 989–994.
- JUSTE R.A., OTT T.L., KWANG J., BAZER F.W., DE LA CONCHA-BERMEJILLO A. Effects of recombinant ovine interferon-tau on ovine lentivirus replication and progression of disease. *J. Gen. Virol.*, 2000, **81**, 525–532.
- KANERVA M., MELEN K., VAHERI A., JULKUNEN I. Inhibition of puumala and tula hantaviruses in Vero cells by MxA protein. *Virology*, 1996, **224**, 55–62.
- KARIN M., BEN-NERIAH Y. Phosphorylation meets ubiquitination : the control of NF- κ B activity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2000, **18**, 621–63.
- KARIN M., DELHASE M. The I κ B kinase (IKK) and NF- κ B : key elements of proinflammatory signalling. *Semin. Immunol.*, 2000, **12**, 85–98.
- KARPUSAS M., NOLTE M., BENTON C. B., MEIER W., LIPSCOMB W. N., GOELZ S. The crystal structure of human interferon beta at 2.2-Å resolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, **94**, 11813–11818.
- KERR I., BROWN R. pppA2'p5'A2'p5'A : an inhibitor of protein synthesis synthesized with an enzyme fraction from interferon-treated cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, **75**, 256–260.
- KHABAR K.S., DHALLA M., SIDDIQUI Y., ZHOU A., AL-AHDAL M.N., DER S.D., SILVERMAN R.H., WILLIAMS B.R. Effect of deficiency of the double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR, on antiviral resistance in the presence or absence of ribonuclease L : HSV-1 replication is particularly sensitive to deficiency of the major IFN-mediated enzymes. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2000, **20**, 653–659.
- KIM T., KIM T.Y., LEE W.G., YIM J., KIM T.K. Signaling pathways to the assembly of an interferon-beta enhanceosome. Chemical genetic studies with a small molecule. *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 16910–16917.
- KIM T.K., MANIATIS T. The mechanism of transcriptional synergy of an in vitro assembled interferon-beta enhanceosome. *Mol. Cell.*, 1997, **1**, 119–129.
- KNAPP S., YEE L.J., FRODSHAM A.J., HENNIG B.J.W., HELLIER S., ZHANG L., WRIGHT M., CHIARAMONTE M., GRAVES M., THOMAS H.C., HILL A.V.S., THURSZ M.R. Polymorphisms in interferon-induced genes and the outcome of hepatitis C virus infection : roles of MxA, OAS-1 and PKR. *Genes Immun.*, 2003, **4**, 411–419.
- KNIGHT E. Heterogeneity of purified mouse interferons. *J. Biol. Chem.*, 1975, **250**, 4139–4144.
- KO J., JIN H., ASANO A., TAKADA A., NINOMIYA A., KIDA H., HOKIYAMA H., OHARA M., TSUZUKI M., NISHIBORI M., MIZUTANI M., WATANABE T. Polymorphisms and the differential antiviral activity of the chicken Mx gene. *Genome Res.*, 2002, **12**,

- 595–601.
- KO J., TAKADA A., MITSUHASHI T., AGUI T., WATANABE T. Native antiviral specificity of chicken Mx protein depends on amino acid variation at position 631. *Anim. Genet.*, 2004, **35**, 119–122.
- KOBAYASHI S. Titration of interferon using a new type VSV (New Jersey serotype). *Uirusu*, 1974, **24**, 1–7.
- KOCHS G., HALLER O. Interferon-induced human MxA GTPase blocks nuclear import of Thogoto virus nucleocapsids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999a, **96**, 2082–2086.
- KOCHS G., HALLER O. GTP-bound human MxA protein interacts with the nucleocapsids of Thogoto virus (Orthomyxoviridae). *J. Biol. Chem.*, 1999b, **274**, 4370–4376.
- KOCHS G., JANZEN C., HOHENBERG H., HALLER O. Antivirally active MxA protein sequesters La Crosse virus nucleocapsid protein into perinuclear complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, **99**, 3153–3158.
- KOSTURA M., MATHEWS M.B. Purification and activation of the double-stranded RNA-dependent eIF-2 kinase DAI. *Mol. Cell. Biol.*, 1989, **9**, 1576–1586.
- KOTENKO S.V., GALLAGHER G., BAURIN V.V., LEWIS-ANTES A., SHEN M., SHAH N.K., LANGER J.A., SHEIKH F., DICKENSHEETS H., DONNELLY R.P. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat. Immunol.*, 2003, **4**, 69–77.
- KRISHNAN K., YAN H., LIM J.T., KROLEWSKI J.J. Dimerization of a chimeric CD4-interferon-alpha receptor reconstitutes the signaling events preceding STAT phosphorylation. *Oncogene*, 1996, **13**, 125–133.
- KUMAR A., HAQUE J., LACOSTE J., HISCOTT J., WILLIAMS B. Double-stranded RNA-dependent protein kinase activates transcription factor NF-kappa B by phosphorylating I kappa B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, **91**, 6288–6292.
- KUMAR K.P., MCBRIDE K.M., WEAVER B.K., DINGWALL C., REICH N.C. Regulated nuclear-cytoplasmic localization of interferon regulatory factor 3, a subunit of double-stranded RNA-activated factor 1. *Mol. Cell. Biol.*, 2000, **20**, 4159–4168.
- KURT-JONES E.A., POPOVA L., KWINN L., HAYNES L.M., JONES L.P., TRIPP R.A., WALSH E.E., FREEMAN M.W., GOLENBOCK D.T., ANDERSON L.J., FINBERG R.W. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat. Immunol.*, 2000, **1**, 398–401.
- KUZEL T.M., GILYON K., SPRINGER E., VARIKOJIS D., KAUL K., BUNN P.A., EVANS L., ROENIGK H.H., ROSEN S.T. Interferon alfa-2a combined with phototherapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, **82**, 203–207.
- LAFLEUR D., NARDELLI B., TSAREVAT., MATHERD., FENG P., SEMENUK M., TAYLOR K., BUERGIN M., CHINCHILLA D., ROSHKE V., CHEN G., RUBEN S., PITHA P., COLEMAN T., MOORE P. Interferon-kappa, a novel type I interferon expressed in human keratinocytes. *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 39765–39771.
- LANDIS H., SIMON-JODICKE A., KLOTI A., DI PAOLO C., SCHNORR J.J., SCHNEIDER-SCHAULIES S., HEFTI H. P., PAVLOVIC J. Human MxA protein confers resistance to Semliki Forest virus and inhibits the amplification of a Semliki Forest virus-based replicon in the absence of viral structural proteins. *J. Virol.*, 1998, **72**, 1516–1522.
- LANGLAND J.O., JIN S., JACOBS B.L., ROTH D.A. Identification of a plant-encoded analog of PKR, the mammalian double-stranded RNA-dependent protein kinase. *Plant. Physiol.*, 1995, **108**, 1259–1267.
- LANGLAND J.O., LANGLAND L.A., BROWNING K.S., ROTH D.A. Phosphorylation of plant eukaryotic initiation factor-2 by the plant-encoded double-stranded RNA-dependent protein kinase, pPKR, and inhibition of protein synthesis in vitro. *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, 4539–4544.
- LARSEN R., ROKENES T., ROBERTSEN B. Inhibition of infectious pancreatic necrosis virus replication by atlantic salmon Mx1 protein. *J. Virol.*, 2004, **78**, 7938–7944.
- LAURENCE L., ROUX D., CAILLA H., RIVIERE Y., MARCOVITZ R., HOVANESSIAN A. Comparison of the effects of rabies virus infection and of combined interferon and poly(I).poly(C) treatment on the levels of 2',5'-adenyadenosine oligonucleotides in different organs of mice. *Virology*, 1985, **143**, 290–299.
- LECCE J.G., CUMMINS J.M., RICHARDS A.B. Treatment of rotavirus infection in neonate and weanling pigs using natural human interferon alpha. *Mol. Biother.*, 1990, **2**, 211–216.
- LEE S. B., GREEN S. R., MATHEWS M. B., ESTEBAN M. Activation of the double-stranded RNA (dsRNA)-activated human protein kinase in vivo in the absence of its dsRNA binding domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, **91**, 10551–10555.
- LEFÈVRE F., BOULAY V. A novel and atypical type one interferon gene expressed by trophoblast during early pregnancy. *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**, 19760–19768.
- LEUNG D., CAPON D., GOEDDEL D. The structure and bacterial expression of three distinct bovine interferon-beta genes. *Biotechnology*, 1984, **2**, 458–464.
- LEUNG S., QURESHI S. A., KERR I.M., DARNELL J.E., STARK G.R. Role of STAT2 in the alpha interferon signaling pathway. *Mol. Cell. Biol.*, 1995, **15**, 1312–1317.
- LEVIN D.H., PETRYSHYN R., LONDON I.M. Characterization of double-stranded-RNA-activated kinase that phosphorylates alpha subunit of eukaryotic initiation factor 2 (eIF-2 alpha) in reticulocyte lysates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 832–836.

- LI X., QIN J. Modulation of Toll-interleukin 1 receptor mediated signaling. *J. Mol. Med.*, 2005, **83**, 258–266.
- LIN R., GÉNIN P., MAMANE Y., HISCOTT J. Selective DNA binding and association with the CREB binding protein coactivator contribute to differential activation of alpha/beta interferon genes by interferon regulatory factors 3 and 7. *Mol. Cell. Biol.*, 2000, **20**, 6342–6353.
- LIN R., HEYLBROECK C., PITHA P. M., HISCOTT J. Virus-dependent phosphorylation of the IRF-3 transcription factor regulates nuclear translocation, transactivation potential, and proteasome-mediated degradation. *Mol. Cell. Biol.*, 1998, **18**, 2986–2996.
- LIN R., MAMANE Y., HISCOTT J. Structural and functional analysis of interferon regulatory factor 3 : localization of the transactivation and autoinhibitory domains. *Mol. Cell. Biol.*, 1999, **19**, 2465–2474.
- LINDENMANN J. Resistance of mice to mouse-adapted influenza A virus. *Virology*, 1962, **16**, 203–204.
- LINDENMANN J., DEUEL E., FANCONI S., HALLER O. Inborn resistance of mice to myxoviruses : macrophages express phenotype in vitro. *J. Exp. Med.*, 1978, **147**, 531–540.
- LIU L., LEAMAN D.W., ROBERTS R.M. The interferon-tau genes of the giraffe, a nonbovid species. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1996, **16**, 949–951.
- LOBIGS M., MÜLLBACHER A., WANG Y., PAVY M., LEE E. Role of type I and type II interferon responses in recovery from infection with an encephalitic flavivirus. *J. Gen. Virol.*, 2003, **84**, 567–572.
- LODMELL D.L., ARAI Y.T., EWALT L.C. Influence of cell type and virus upon lysis of rabies virus-infected cells by antibody and complement. *Arch. Virol.*, 1981, **70**, 147–155.
- LODMELL D.L., WIEDBRAUK D.L., EWALT L.C. Interferon induced within the central nervous system during infection is inconsequential as a mechanism responsible for murine resistance to street rabies virus. *J. Gen. Virol.*, 1989, **70**, 473–478.
- LOPEZ S., ISLAND M. L., DROUIN J., BANDU M. T., CHRISTEFF N., DARRACQ N., BARBEY R., DOLY J., THOMAS D., NAVARRO S. Repression of virus-induced interferon A promoters by homeodomain transcription factor Ptx1. *Mol. Cell. Biol.*, 2000, **20**, 7527–7540.
- LOPEZ S., REEVES R., ISLAND M. L., BANDU M. T., CHRISTEFF N., DOLY J., NAVARRO S. Silencer activity in the interferon-A gene promoters. *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**, 22788–22799.
- LUCAS M., MASHIMO T., FRENKIEL M.-P., SIMON-CHAZOTTES D., MONTAGUTELLI X., CECCALDI P.-E., GUÉNET J.-L., DESPRÈS P. Infection of mouse neurones by West Nile virus is modulated by the interferon-inducible 2'-5' oligoadenylate synthetase 1b protein. *Immunol. Cell Biol.*, 2003, **81**, 230–236.
- LUTFALLA G., HOLLAND S.J., CINATO E., MONNERON D., REBOUL J., ROGERS N.C., SMITH J.M., STARK G.R., GARDINER K., MOGENSEN K.E. Mutant U5A cells are complemented by an interferon-alpha beta receptor subunit generated by alternative processing of a new member of a cytokine receptor gene cluster. *EMBO J.*, 1995, **14**, 5100–5108.
- MAEYER E.D., MAEYER-GUIGNARD J.D. Type I interferons. *Int. Rev. Immunol.*, 1998, **17**, 53–73.
- MAITRA R.K., SILVERMAN R.H. Regulation of human immunodeficiency virus replication by 2',5'-oligoadenylate-dependent RNase L. *J. Virol.*, 1998, **72**, 1146–1152.
- MANIATIS T., GOODBOURN S., FISCHER J.A. Regulation of inducible and tissue-specific gene expression. *Science*, 1987, **236**, 1237–1245.
- MARCOVISTZ R., GALABRU J., TSIANG H., HOVANESSIAN A.G. Neutralization of interferon produced early during rabies virus infection in mice. *J. Gen. Virol.*, 1986, **67**, 387–390.
- MARCOVISTZ R., GERMANO P. M., RIVIÈRE Y., TSIANG H., HOVANESSIAN A.G. The effect of interferon treatment in rabies prophylaxis in immunocompetent, immunosuppressed, and immunodeficient mice. *J. Interferon Res.*, 1987, **7**, 17–27.
- MARCUS P.I., VAN DER HEIDE L., SEKELICK M.J. Interferon action on avian viruses. I. Oral administration of chicken interferon-alpha ameliorates Newcastle disease. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1999, **19**, 881–885.
- MARIÉ I., DURBIN J.E., LEVY D.E. Differential viral induction of distinct interferon-alpha genes by positive feedback through interferon regulatory factor-7. *EMBO J.*, 1998, **17**, 6660–6669.
- MARIE I., SVAB J., ROBERT N., GALABRU J., HOVANESSIAN A.G. Differential expression and distinct structure of 69- and 100-kDa forms of 2-5A synthetase in human cells treated with interferon. *J. Biol. Chem.*, 1990, **265**, 18601–18607.
- MARK D.F., LU S.D., CREASEY A.A., YAMAMOTO R., LIN L.S. Site-specific mutagenesis of the human fibroblast interferon gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, **81**, 5662–5666.
- MASHIMO T., LUCAS M., SIMON-CHAZOTTES D., FRENKIEL M.-P., MONTAGUTELLI X., CECCALDI P.-E., DEUBEL V., GUENET J.-L., DESPRES P. A nonsense mutation in the gene encoding 2'-5'-oligoadenylate synthetase/L1 isoform is associated with West Nile virus susceptibility in laboratory mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, **99**, 11311–11316.
- MATSUMORI A., TOMIOKA N., KAWAI C. Protective effect of recombinant alpha interferon on coxsackievirus B3 myocarditis in mice. *Am. Heart J.*, 1988, **115**, 1229–1232.
- MATSUMOTO M., FUNAMI K., TANABE M., OSHIUMI H., SHINGAI M., SETO Y.,

- YAMAMOTO A., SEY T. Subcellular localization of Toll-like receptor 3 in human dendritic cells. *J. Immunol.*, 2003, **171**, 3154–3162.
- MATSUMOTO M., KIKKAWA S., KOHASE M., MIYAKE K., SEYA T. Establishment of a monoclonal antibody against human Toll-like receptor 3 that blocks double-stranded RNA-mediated signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, **293**, 1364–1369.
- MATTEI M., TISSOT C., GONGORA C., MECHTI N. Assignment of ISG20 encoding a new interferon-induced PML nuclear body-associated protein, to chromosome 15q26 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1997, **79**, 286–287.
- McCORMACK S.J., ORTEGA L.G., DOOHAN J.P., SAMUEL C.E. Mechanism of interferon action motif I of the interferon-induced, RNA-dependent protein kinase (PKR) is sufficient to mediate RNA-binding activity. *Virology*, 1994, **198**, 92–99.
- McCORMACK S.J., THOMIS D.C., SAMUEL C.E. Mechanism of interferon action : identification of a RNA binding domain within the N-terminal region of the human RNA-dependent P1/eIF-2 alpha protein kinase. *Virology*, 1992, **188**, 47–56.
- MEAGER A., GRAVES H., BURKE D.C., SWALLOW D.M. Involvement of a gene on chromosome 9 in human fibroblast interferon production. *Nature*, 1979a, **280**, 493–495.
- MEAGER A., GRAVES H.E., WALKER J.R., BURKE D.C., SWALLOW D.M., WESTERVELD A. Somatic cell genetics of human interferon production in human-rodent cell hybrids. *J. Gen. Virol.*, 1979b, **45**, 309–321.
- MEAGER A., VISVALINGAM K., DILGER P., BRYAN D., WADHWA M. Biological activity of interleukins-28 and -29 : comparison with type I interferons. *Cytokine*, 2005, **31**, 109–118.
- MEGE D., LEFEVRE F., LABONNARDIERE C. The porcine family of interferon-omega : cloning, structural analysis, and functional studies of five related genes. *J. Interferon Res.*, 1991, **11**, 341–350.
- MEIER E., KUNZ G., HALLER O., ARNHEITER H. Activity of rat Mx proteins against a rhabdovirus. *J. Virol.*, 1990, **64**, 6263–6269.
- MENDONÇA R.Z., PEREIRA C.A. Relationship of interferon synthesis and the resistance of mice infected with street rabies virus. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1994, **27**, 691–695.
- MEURS E., CHONG K., GALABRU J., THOMAS N., KERR I., WILLIAMS B., HOVANESSIAN A. Molecular cloning and characterization of the human double-stranded RNA-activated protein kinase induced by interferon. *Cell*, 1990, **62**, 379–390.
- MEURS E., WATANABE Y., KADEREIT S., BARBER G., KATZE M., CHONG K., WILLIAMS B., HOVANESSIAN A. Constitutive expression of human double-stranded RNA-activated p68 kinase in murine cells mediates phosphorylation of eukaryotic initiation factor 2 and partial resistance to encephalomyocarditis virus growth. *J. Virol.*, 1992, **66**, 5805–5814.
- MO C.W., CAO Y.C., LIM B.L. The in vivo and in vitro effects of chicken interferon alpha on infectious bursal disease virus and Newcastle disease virus infection. *Avian Dis.*, 2001, **45**, 389–399.
- MOCHIZUKI M., NKATANI H., YOSHIDA M. Inhibitory effects of recombinant feline interferon on the replication of feline enteropathogenic viruses in vitro. *Vet. Microbiol.*, 1994, **39**, 145–152.
- MÜLLER M., BRISCOE J., LAXTON C., GUSCHIN D., ZIEMIECKIA., SILVENNOINENO., HARPURA. G., BARBIERI G., WITTHUHN B.A., SCHINDLER C. The protein tyrosine kinase JAK1 complements defects in interferon-alpha/beta and -gamma signal transduction. *Nature*, 1993, **366**, 129–135.
- MÜLLER U., STEINHOFF U., REIS L. F., HEMMI S., PAVLOVIC J., ZINKERNAGEL R.M., AGUET M. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science*, 1994, **264**, 1918–1921.
- MOGENSEN K.E., LEWERENZ M., REBOUL J., LUTFALLA G., UZÉ G. The type I interferon receptor : structure, function, and evolution of a family business. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1999, **19**, 1069–1098.
- MORAES M.P., CHINSANGARAM J., BRUM M.C.S., GRUBMAN M.J. Immediate protection of swine from foot-and-mouth disease : a combination of adenoviruses expressing interferon alpha and a foot-and-mouth disease virus subunit vaccine. *Vaccine*, 2003, **22**, 268–279.
- MOREHEAD H., JOHNSTON P.D., WETZEL R. Roles of the 29-138 disulfide bond of subtype A of human alpha interferon in its antiviral activity and conformational stability. *Biochemistry*, 1984, **23**, 2500–2507.
- MORRIS A., TOMKINS P.T., MAUDSLEY D.J. BLACKMAN M. Infection of cultured murine brain cells by Semliki Forest virus : effects of interferon-alpha beta on viral replication, viral antigen display, major histocompatibility complex antigen display and lysis by cytotoxic T lymphocytes. *J. Gen. Virol.*, 1987, **68**, 99–106.
- MOOSER H., LINDENMANN J. Homologous interference by heat-inactivated influenza-B-virus absorbed on erythrocytes. *Experientia*, 1957, **13**, 147–148.
- MURPHY F.A. Rabies pathogenesis. *Arch. Virol.*, 1977, **54**, 279–297.
- MUTO N.F., MARTINAND-MARI C., ADELSON M.E., SUHADOLNIK R.J. Inhibition of replication of reactivated human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in latently infected U1 cells transduced with an HIV-1 long terminal repeat-driven PKR cDNA construct. *J. Virol.*, 1999, **73**, 9021–9028.
- NAGANO Y., KOJIMA Y. Interference of the inactive vaccinia virus with infection of skin by the active homologous virus.

- C.R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 1958, **152**, 372–374.
- NAGATA S., MANTEI N., WEISSMANN C. The structure of one of the eight or more distinct chromosomal genes for human interferon-alpha. *Nature*, 1980, **287**, 401–408.
- NAIK S., PARANJAPE J.M., SILVERMAN R.H. RNase L dimerization in a mammalian two-hybrid system in response to 2',5'-oligoadenylates. *Nucleic Acids Res.*, 1998, **26**, 1522–1527.
- NAKAMURA K., EIZURU Y., MINAMISHIMA Y. Effect of natural human interferon-beta on the replication of human cytomegalovirus. *J. Med. Virol.*, 1988a, **26**, 363–373.
- NAKAMURA K., EIZURU Y., MINAMISHIMA Y. Effect of recombinant murine interferon-beta on the replication of murine cytomegalovirus. *Microbiol. Immunol.*, 1988b, **32**, 925–931.
- NAKAMURA T., ASANO A., OKANO S., KO J., KON Y., WATANABE T., AGUI T. Intracellular localization and antiviral property of canine Mx proteins. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2005, **25**, 169–173.
- NARDELLI B., ZARITSKAYA L., SEMENUK M., CHO Y.H., LAFLEUR D.W., SHAH D., ULLRICH S., GIROLOMONI G., ALBANESI C., MOORE P.A. Regulatory effect of IFN-kappa, a novel type I IFN, on cytokine production by cells of the innate immune system. *J. Immunol.*, 2002, **169**, 4822–4830.
- NÄF D., HARDIN S. E., WEISSMANN C. Multimerization of AAGTGA and GAAAGT generates sequences that mediate virus inducibility by mimicking an interferon promoter element. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, **88**, 1369–1373.
- NGUYEN H., HISCOTT J., PITHA P. M. The growing family of interferon regulatory factors. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 1997, **8**, 293–312.
- NGUYEN L., ESPERT L., MECHTI N., WILSON 3RD D. The human interferon- and estrogen-regulated ISG20/HEM45 gene product degrades single-stranded RNA and DNA in vitro. *Biochemistry*, 2001, **40**, 7174–7179.
- NILSEN T., MARONEY P., BAGLIONI C. Synthesis of (2'-5')oligoadenylate and activation of an endoribonuclease in interferon-treated HeLa cells infected with reovirus. *J. Virol.*, 1982a, **42**, 1039–1045.
- NILSEN T., WOOD D., BAGLIONI C. Presence of 2',5'-oligo(A) and of enzymes that synthesize, bind, and degrade 2',5'-oligo(A) in HeLa cell nuclei. *J. Biol. Chem.*, 1982b, **257**, 1602–1605.
- NOVICK D., COHEN B., RUBINSTEIN M. The human interferon alpha/beta receptor: characterization and molecular cloning. *Cell*, 1994, **77**, 391–400.
- OLSON J.K., GIRVIN A.M., MILLER S.D. Direct activation of innate and antigen-presenting functions of microglia following infection with Theiler's virus. *J. Virol.*, 2001, **75**, 9780–9789.
- ORITANI K., HIROTA S., NAKAGAWA T., TAKAHASHI I., KAWAMOTO S.-I., YAMADA M., ISHIDA N., KADOYA T., TOMIYAMA Y., KINCADE P.W., MATSUZAWA Y.T lymphocytes constitutively produce an interferon-like cytokine limitin characterized as a heat and acid-stable and heparin-binding glycoprotein. *Blood*, 2003, **101**, 178–185.
- ORITANI K., KANAKURA Y. IFN-zeta/limitin: a member of type I IFN with mild lympho-myelosuppression. *J. Cell. Mol. Med.*, 2005, **9**, 244–254.
- ORITANI K., MEDINA K.L., TOMIYAMA Y., ISHIKAWA J., OKAJIMA Y., OGAWA M., YOKOTA T., AOYAMA K., TAKAHASHI I., KINCADE P.W., MATSUZAWA Y. Limitin: an interferon-like cytokine that preferentially influences B-lymphocyte precursors. *Nat. Med.*, 2000, **6**, 659–666.
- ORITANI K., TOMIYAMA Y. Interferon-zeta/limitin: novel type I interferon that displays a narrow range of biological activity. *Int. J. Hematol.*, 2004, **80**, 325–331.
- OWERBACH D., RUTTER W.J., SHOWS T.B., GRAY P., GOEDDEL D.V., LAWN R.M. Leukocyte and fibroblast interferon genes are located on human chromosome 9. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, **78**, 3123–3127.
- PADALCO E., NUYENS D., PALMA A.D., VERBEKENE., AERTS J.L., CLERCQ E.D., CARMELIET P., NEYTS J. The interferon inducer amplitgen [poly(I)-poly(C12U)] markedly protects mice against coxsackie B3 virus-induced myocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, **48**, 267–274.
- PANIGRAHI P., MOHANTY S.B., MAHESHWARI R.K., FRIEDMAN R.M. Effect of cloned human interferon-alpha 2a on bovine parainfluenza-3 virus. Brief report. *Arch. Virol.*, 1988, **98**, 107–115.
- PAVLOVIC J., ARZET H. A., HEFTI H. P., FRESE M., ROST D., ERNST B., KOLB E., STAEHELI P., HALLER O. Enhanced virus resistance of transgenic mice expressing the human MxA protein. *J. Virol.*, 1995, **69**, 4506–4510.
- PAVLOVIC J., ZURCHER T., HALLER O., STAEHELI P. Resistance to influenza virus and vesicular stomatitis virus conferred by expression of human MxA protein. *J. Virol.*, 1990, **64**, 3370–3375.
- PEDRETTI E., PASSERI B., AMADORI M., ISOLA P., DI PEDE P., TELERA A., VESCOVINI R., QUINTAVALLA F., PISTELLO M. Low-dose interferon-alpha treatment for feline immunodeficiency virus infection. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2006, **109**, 245–254.
- PEI J., SEKELICK M.J., MARCUS P.I., CHOI I.S., COLLISSE E.W. Chicken interferon type I inhibits infectious bronchitis virus replication and associated respiratory illness. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2001, **21**, 1071–1077.
- PERELYGIN A.A., SCHERBIK S.V., ZHULIN I.B., STOCKMAN B.M., LI Y., BRINTON M. A. Positional cloning of the murine flavivirus resistance gene. *Proc. Natl. Acad.*

- Sci. USA*, 2002, **99**, 9322–9327.
- PERRY A.K., CHEN G., ZHENG D., TANG H., CHENG G. The host type I interferon response to viral and bacterial infections. *Cell Res.*, 2005, **15**, 407–422.
- PESTKA S., KRAUSE C., WALTER M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol. Rev.*, 2004, **202**, 8–32.
- PESTKA S., LANGER J.A., ZOON K.C., SAMUEL C.E. Interferons and their actions. *Annu. Rev. Biochem.*, 1987, **56**, 727–777.
- PFEFFER L.M., BASU L., PFEFFER S.R., YANG C.H., MURTI A., RUSSELL-HARDE D., CROZE E. The short form of the interferon alpha/beta receptor chain 2 acts as a dominant negative for type I interferon action. *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**, 11002–11005.
- PFEFFER L.M., STEBBING N., DONNER D.B. Cytoskeletal association of human alpha-interferon-receptor complexes in interferonsensitive and -resistant lymphoblastoid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, **84**, 3249–3253.
- PINTO A.J., MORAHAN P.S., BRINTON M., STEWART D., GAVIN E. Comparative therapeutic efficacy of recombinant interferons-alpha, -beta, and -gamma against alphatogavirus, bunyavirus, flavivirus, and herpesvirus infections. *J. Interferon Res.*, 1990, **10**, 293–298.
- PITHA P., AU W. Induction of interferon alpha genes expression. *Semin. Virol.*, 1995, **6**, 151–159.
- PITHA P.M., SLATE D.L., RAJ N.B., RUDDLE F.H. Human beta interferon gene localization and expression in somatic cell hybrids. *Mol. Cell. Biol.*, 1982, **2**, 564–570.
- PITOSSIF, BLANK A., SCHRODER A., SCHWARZ A., HUSSI P., SCHWEMMLE M., PAVLOVIC J., STAEHELI P. A functional GTPbinding motif is necessary for antiviral activity of Mx proteins. *J. Virol.*, 1993, **67**, 6726–6732.
- PLATANIAS L.C., UDDIN S., COLAMONIC, O.R. Tyrosine phosphorylation of the alpha and beta subunits of the type I interferon receptor. Interferon-beta selectively induces tyrosine phosphorylation of an alpha subunit-associated protein. *J. Biol. Chem.*, 1994, **269**, 17761–17764.
- PLAYER M., TORRENCE P. The 2-5A system : modulation of viral and cellular processes through acceleration of RNA degradation. *Pharmacol. Ther.*, 1998, **78**, 55–113.
- PONTEN A., SICK C., WEEBER M., HALLER O., KOCHS G. Dominant-negative mutants of human MxA protein : domains in the carboxy-terminal moiety are important for oligomerization and antiviral activity. *J. Virol.*, 1997, **71**, 2591–2599.
- PREJEAN C., COLAMONICI O.R. Role of the cytoplasmic domains of the type I interferon receptor subunits in signaling. *Semin. Cancer Biol.*, 2000, **10**, 83–92.
- PRICE G.E., GASZEWSKA-MASTARLARZ A., MOSKOPHIDIS D. The role of alpha/beta and gamma interferons in development of immunity to influenza A virus in mice. *J. Virol.*, 2000, **74**, 3996–4003.
- QUESADA J.R., GUTTERMAN J.U. Interferons in the treatment of human neoplasms. *J. Interferon Res.*, 1987, **7**, 575–581.
- QURESHI S.A., SALDITTE-GEORGIEFF M., DARNELL J.E. Tyrosine-phosphorylated Stat1 and Stat2 plus a 48-kDa protein all contact DNA in forming interferon-stimulated-gene factor 3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, **92**, 3829–3833.
- RADHAKRISHNAN R., WALTER L.J., HRUZA A., REICHERT P., TROTTA P.P., NAGABHUSHAN T.L., WALTER M.R. Zinc mediated dimer of human interferon-alpha 2b revealed by X-ray crystallography. *Structure*, 1996, **4**, 1453–1463.
- RADHAKRISHNAN R., WALTER L.J., SUBRAMANIAM P.S., JOHNSON H.M., WALTER M.R. Crystal structure of ovine interferon-tau at 2.1 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, 1999, **286**, 151–162.
- RAJ N., PITHA P. Two levels of regulation of beta-interferon gene expression in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983, **80**, 3923–3927.
- REBELLO M.C., FONSECA M.E., MARINHO J.O., REBELLO M.A. Studies on the replication of Mayaro virus grown in interferon treated cells. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1994, **89**, 619–623.
- REBOUILLAT D., HOVNANIAN A., MARIE I., HOVANESSIAN A.G. The 100-kDa 2',5'-oligoadenylate synthetase catalyzing preferentially the synthesis of dimeric pppA2'p5'A molecules is composed of three homologous domains. *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**, 1557–1565.
- REICH N., EVANS B., LEVY D., FAHEY D., KNIGHT E., DARNELL J.E. Interferon-induced transcription of a gene encoding a 15-kDa protein depends on an upstream enhancer element. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, **84**, 6394–6398.
- REIS L.F., HARADA H., WOLCHOK J.D., TANIGUCHI T., VILCEK J. Critical role of a common transcription factor, IRF-1, in the regulation of IFN-beta and IFN-inducible genes. *EMBO J.*, 1992, **11**, 185–193.
- RICE A., DUNCAN R., HERSHEY J., KERR I. Double-stranded RNA-dependent protein kinase and 2-5A system are both activated in interferon-treated, encephalomyocarditis virus-infected HeLa cells. *J. Virol.*, 1985, **54**, 894–898.
- RIVAS-ESTILLAA M., SVITKIN Y., LASTRA M. L., HATZOGLOU M., SHERKER A., KOROMILAS A.E. PKR-dependent mechanisms of gene expression from a subgenomic hepatitis C virus clone. *J. Virol.*, 2002, **76**, 10637–10653.
- ROBEK M.D., BOYD B.S., CHISARI F.V. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J. Virol.*, 2005, **79**, 3851–3854.
- ROBERTSEN B., TROBRIDGE G., LEONG J.A. Molecular cloning of double-stranded RNA inducible Mx genes from Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Dev. Comp. Immunol.*, 1997, **21**, 397–412.
- ROFFET P., LOPEZ S., NAVARRO S., BANDU M.T., COULOMBEL C., VIGNAL M., DOLY J., VODJDANI G. Identification of distal silencing elements in the

- murine interferon-A11 gene promoter. *Biochem. J.*, 1996, **317**, 697–706.
- RUBINSTEIN M., LEVY W.P., MOSCHERA J.A., LAI C.Y., HERSHBERG R.D., BARTLETT R.T., PESTKA S. Human leukocyte interferon : isolation and characterization of several molecular forms. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1981, **210**, 307–318.
- RUSSELL-HARDED., PUH., BETTS M., HARKINS R.N., PEREZ H.D., CROZE E. Reconstitution of a high affinity binding site for type I interferons. *J. Biol. Chem.*, 1995, **270**, 26033–26036.
- RYAN A.M., GALLAGHER D.S., WOMACK J.E. Syntenic mapping and chromosomal localization of bovine alpha and beta interferon genes. *Mamm. Genome*, 1992, **3**, 575–578.
- RYAN A.M., GALLAGHER D.S., WOMACK J.E. Somatic cell mapping of omega and trophoblast interferon genes to bovine syntenic group U18 and in situ localization to chromosome 8. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1993, **63**, 6–10.
- RYAN A.M., WOMACK J.E. Type I interferon genes in cattle : restriction fragment length polymorphisms, gene numbers and physical organization on bovine chromosome 8. *Anim. Genet.*, 1993, **24**, 9–16.
- RYMAN K.D., KLIMSTRA W.B., NGUYEN K.B., BIRON C.A., JOHNSTON R.E. Alpha/beta interferon protects adult mice from fatal Sindbis virus infection and is an important determinant of cell and tissue tropism. *J. Virol.*, 2000, **74**, 3366–3378.
- RYMAN K.D., MEIER K.C., NANGLE E.M., RAGSDALE S.L., KORNEEVAN L., RHOADS R.E., MACDONALD M.R., KLIMSTRA W.B. Sindbis virus translation is inhibited by a PKR/RNase L-independent effector induced by alpha/beta interferon priming of dendritic cells. *J. Virol.*, 2005, **79**, 1487–1499.
- SAHA S., RANGARAJAN P.N. Common host genes are activated in mouse brain by Japanese encephalitis and rabies viruses. *J. Gen. Virol.*, 2003, **84**, 1729–1735.
- SAMUEL C. Mechanism of interferon action : phosphorylation of protein synthesis initiation factor eIF-2 in interferon-treated human cells by a ribosome-associated kinase processing site specificity similar to hemin-regulated rabbit reticulocyte kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, **76**, 600–604.
- SAMUEL C. E. The eIF-2 alpha protein kinases, regulators of translation in eukaryotes from yeasts to humans. *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**, 7603–7606.
- SAMUEL C.E. Antiviral actions of interferons. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001, **14**, 778–809.
- SARKAR S.N., GHOSH A., WANG H.W., SUNG S.S., SEN G.C. The nature of the catalytic domain of 2'-5'-oligoadenylate synthetases. *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**, 25535–25542.
- SATO M., HATA N., ASAGIRI M., NAKAYA T., TANIGUCHI T., TANAKA N. Positive feedback regulation of type I IFN genes by the IFN-inducible transcription factor IRF-7. *FEBS Lett.*, 1998, **441**, 106–110.
- SATO M., SUEMORI H., HATA N., ASAGIRI M., OGASAWARA K., NAKAO K., NAKAYA T., KATSUKI M., NOGUCHI S., TANAKA N., TANIGUCHI T. Distinct and essential roles of transcription factors IRF-3 and IRF-7 in response to viruses for IFN-alpha/beta gene induction. *Immunity*, 2000, **13**, 539–548.
- SATO M., TANAKA N., HATA N., ODA E., TANIGUCHI T. Involvement of the IRF family transcription factor IRF-3 in virus-induced activation of the IFN-beta gene. *FEBS Lett.*, 1998, **425**, 112–6.
- SAWICKI D.L., SILVERMAN R.H., WILLIAMS B.R., SAWICKI S.G. Alphavirus minus-strand synthesis and persistence in mouse embryo fibroblasts derived from mice lacking RNase L and protein kinase R. *J. Virol.*, 2003, **77**, 1801–1811.
- SCHAFER S.L., LIN R., MOORE P.A., HISCOTT J., PITHA P.M. Regulation of type I interferon gene expression by interferon regulatory factor-3. *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**, 2714–2720.
- SCHINDLER C., SHUAI K., PREZIOSO V.R., DARNELL J.E. Interferon-dependent tyrosine phosphorylation of a latent cytoplasmic transcription factor. *Science*, 1992, **257**, 809–813.
- SCHMEDT C., GREEN S.R., MANCHE L., TAYLOR D.R., MA Y., MATHEWS M.B. Functional characterization of the RNA-binding domain and motif of the double-stranded RNA-dependent protein kinase DAI (PKR). *J. Mol. Biol.*, 1995, **249**, 29–44.
- SCHNEIDER-SCHAULIES S., SCHNEIDER-SCHAULIES J., SCHUSTER A., BAYER M., PAVLOVIC J., TER MEULEN V. Cell type-specific MxA-mediated inhibition of measles virus transcription in human brain cells. *J. Virol.*, 1994, **68**, 6910–6917.
- SCHNORR J.J., SCHNEIDER-SCHAULIES S., SIMON-JODICKE A., PAVLOVIC J., HORISBERGER M.A., TER MEULEN V. MxA-dependent inhibition of measles virus glycoprotein synthesis in a stably transfected human monocytic cell line. *J. Virol.*, 1993, **67**, 4760–4768.
- SCHRÖDER M., BOWIE A.G. TLR3 in antiviral immunity : key player or bystander ? *Trends Immunol.*, 2005, **26**, 462–468.
- SCHULTZ U., KASPERS B., STAEHEL P. The interferon system of non-mammalian vertebrates. *Dev. Comp. Immunol.*, 2004, **28**, 499–508.
- SCHWERS A., VANDEN BROECKE C., MAENHOUDT M., BEDUIN J.M., WERENNE J., PASTORET P.P. Experimental rotavirus diarrhoea in colostrum-deprived newborn calves: assay of treatment by administration of bacterially produced human interferon (Hu-IFN alpha 2). *Ann. Rech. Vet.*, 1985, **16**, 213–218.
- SEN G.C. Viruses and interferons. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2001, **55**, 255–281.
- SENDA T., SAITOH S., MITSUI Y. Refined crystal structure of

- recombinant murine interferon-beta at 2.15 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, 1995, **253**, 187–207.
- SENDAT T., SHIMAZU T., MATSUDA S., KAWANO G., SHIMIZU H., NAKAMURA K.T., MITSUI Y. Three-dimensional crystal structure of recombinant murine interferon-beta. *EMBO J.*, 1992, **11**, 3193–3201.
- SENTSUI H., TAKAMI R., NISHIMORI T., MURAKAMI K., YOKOYAMA T., YOKOMIZO Y. Anti-viral effect of interferon-alpha on bovine viral diarrhoea virus. *J. Vet. Med. Sci.*, 1998, **60**, 1329–1333.
- SERVANT M.J., TENOEVER B., LIN R. Overlapping and distinct mechanisms regulating IRF-3 and IRF-7 function. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2002, **22**, 49–58.
- SHARP T., RAINE D., GEWERT D., JOSHI B., JAGUS R., CLEMENS M. Activation of the interferon-inducible (2'-5') oligoadenylate synthetase by the Epstein-Barr virus RNA, EBER-1. *Virology*, 1999, **257**, 303–313.
- SHEPPARD P., KINDSVOGEL W., XU W., HENDERSON K., SCHLUTSMEYER S., WHITMORE T. E., KUESTNER R., GARRIGUES U., BIRKS C., RORABACK J., OSTRANDER C., DONG D., SHIN J., PRESNELL S., FOX B., HALDEMAN B., COOPER E., TAFT D., GILBERT T., GRANT F. J., TACKETT M., KRIVAN W., MCKNIGHT G., CLEGG C., FOSTER D., KLUCHER K.M. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat. Immunol.*, 2003, **4**, 63–68.
- SILVERMAN R., SKEHEL J., JAMES T., WRESCHNER D., KERR I. rRNA cleavage as an index of ppp(A2'p)nA activity in interferon-treated encephalomyocarditis virus-infected cells. *J. Virol.*, 1983, **46**, 1051–1055.
- SIMON A., FAH J., HALLER O., STAEHEL P. Interferon-regulated Mx genes are not responsive to interleukin-1, tumor necrosis factor, and other cytokines. *J. Virol.*, 1991, **65**, 968–971.
- SONG B., SCHMID S. A molecular motor or a regulator? Dynamin's in a class of its own. *Biochemistry*, 2003, **42**, 1369–1376.
- SPANJAARD R. A., VAN HIMBERGEN J. A., VAN DUIN J. The cysteines in position 1 and 86 of rat interferon-alpha 1 are indispensable for antiviral activity. *FEBS Lett.*, 1989, **249**, 186–188.
- SPENCER T., BAZER F. Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2004, **2**, 49.
- STAEHEL P. Interferon-induced proteins and the antiviral state. *Adv. Virus Res.*, 1990, **38**, 147–200.
- STAEHEL P., PITOSI F., PAVLOVIC J. Mx proteins: GTPases with antiviral activity. *Trends Cell. Biol.*, 1993, **3**, 268–272.
- STARK G.R., KERR I. M., WILLIAMS B.R., SILVERMAN R.H., SCHREIBER R.D. How cells respond to interferons. *Annu. Rev. Biochem.*, 1998, **67**, 227–264.
- STEED V.P. Improved survival of four cats infected with feline leukemia virus after oral administration of interferon. *Feline Pract.*, 1987, **17**, 24–30.
- STEWART M.J., BLUM M. A., SHERRY B. PKR's protective role in viral myocarditis. *Virology*, 2003, **314**, 92–100.
- STOJDL D.F., ABRAHAM N., KNOWLES S., MARIUS R., BRASEY A., LICHTY B.D., BROWN E.G., SONENBERG N., BELL J.C. The murine double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR is required for resistance to vesicular stomatitis virus. *J. Virol.*, 2000, **74**, 9580–9585.
- SUMPTER R., LOO Y.-M., FOY E., LI K., YONEYAMA M., FUJITA T., LEMON S.M., GALE M. Regulating intracellular antiviral defense and permissiveness to hepatitis C virus RNA replication through a cellular RNA helicase, RIG-I. *J. Virol.*, 2005, **79**, 2689–2699.
- TAIRA O., SUZUKI M., TAKEUCHI Y., ARAMAKI Y., SAKURAI I., WATANABE T., MOTOKAWA K., ARAI S., SATO H., MAEHARA N. Expression of feline interferon-alpha subtypes in *Escherichia coli*, and their antiviral activity and animal species specificity. *J. Vet. Med. Sci.*, 2005, **67**, 543–545.
- TAKEDA K., AKIRA S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol.*, 2005, **17**, 1–14.
- TALPAZ M., KANTARJIAN H.M., KURZROCK R. GUTTERMAN J. Therapy of chronic myelogenous leukemia: chemotherapy and interferons. *Semin. Hematol.*, 1988, **25**, 62–73.
- TAVERNIER J., DERYNCK R. FIERS W. Evidence for a unique human fibroblast interferon (IFN-beta 1) chromosomal gene, devoid of intervening sequences. *Nucleic Acids Res.*, 1981, **9**, 461–471.
- TAYLOR D.R., PUIG M., DARNELL M. E.R., MIHALIK K., FEINSTONE S.M. New antiviral pathway that mediates hepatitis C virus replicon interferon sensitivity through ADAR1. *J. Virol.*, 2005, **79**, 6291–6298.
- TENOEVER B., SERVANT M., GRANDVAUX N., LIN R., HISCOTT J. Recognition of the measles virus nucleocapsid as a mechanism of IRF-3 activation. *J. Virol.*, 2002, **76**, 3659–3669.
- THANOS D., MANIATIS T. The high mobility group protein HMG I(Y) is required for NF-kappa B-dependent virus induction of the human IFN-beta gene. *Cell*, 1992, **71**, 777–789.
- THANOS D., MANIATIS T. Virus induction of human IFN beta gene expression requires the assembly of an enhanceosome. *Cell*, 1995, **83**, 1091–1100.
- TAIRA O., SUZUKI M., TAKEUCHI Y., ARAMAKI Y., SAKURAI I., WATANABE T., MOTOKAWA K., ARAI S., SATO H., MEHARA N. Expression of feline interferon-alpha subtypes in *Escherichia coli*, and their antiviral activity and animal species specificity. *J. Vet. Med. Sci.*, 2005, **67**, 543–545.
- TOMPKINS M.D., CUMMINS J.M. Response of feline leukemia virus-induced nonregenerative anemia to oral administration of an interferon-containing preparation. *Feline Pract.*, 1982, **12**, 6–15.
- TOVEY M.G., STREULI M., GRESSER I., GUGENHEIM J.,

- BLANCHARD B., GUYMARHO J., VIGNAUX F., GIGOU M. Interferon messenger RNA is produced constitutively in the organs of normal individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, **84**, 5038–5042.
- TROBRIDGE G.D., LEONG J.A. Characterization of a rainbow trout Mx gene. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1995, **15**, 691–702.
- TROTTIER M.D., PALIAN B.M., REISS C.S. VSV replication in neurons is inhibited by type I IFN at multiple stages of infection. *Virology*, 2005, **333**, 215–225.
- TRUEBLOOD M.S., MANJARA J. Response of bovine viruses to interferon. *Cornell Vet.*, 1972, **62**, 3–12.
- TURAN K., MIBAYASHI M., SUGIYAMA K., SAITO S., NUMAJIRI A., NAGATA K. Nuclear MxA proteins form a complex with influenza virus NP and inhibit the transcription of the engineered influenza virus genome. *Nucleic Acids Res.*, 2004, **32**, 643–652.
- UEMATSU S., SATO S., YAMAMOTO M., HIROTANI T., KATO H., TAKESHITA F., MATSUDAM., COBAN C., ISHII K. J., KAWAI T., TAKEUCHI O., AKIRA S. Interleukin-1 receptor-associated kinase-1 plays an essential role for Toll-like receptor (TLR)7- and TLR9-mediated interferon-alpha induction. *J. Exp. Med.*, 2005, **201**, 915–923.
- UZÉ G., LUTFALLA G., GRESSER I. Genetic transfer of a functional human interferon alpha receptor into mouse cells : cloning and expression of its cDNA. *Cell*, 1990, **60**, 225–234.
- VAN DER KORPUT J.A., HILKENS J., KROEZEN V., ZWARTHOFF E.C., TRAPMAN J. Mouse interferon alpha and beta genes are linked at the centromere proximal region of chromosome 4. *J. Gen. Virol*, 1985, **66**, 493–502.
- VAN PESCH V., LANAYA H., RENAULD J.-C., MICHIELS T. Characterization of the murine alpha interferon gene family. *J. Virol.*, 2004, **78**, 8219–8228.
- VAN PESCH V., MICHIELS T. Characterization of interferon-alpha 13, a novel constitutive murine interferon-alpha subtype. *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 46321–46328.
- VANDAELE E. L'interferon omega augmente la survie lors de viroses graves. *Point Vet.*, 2002, **33**, 16–17.
- VANDEN-BROECKE C., PFEFFER L.M. Characterization of interferon-alpha binding sites on human cell lines. *J. Interferon Res.*, 1988, **8**, 803–811.
- VASSILEVA G., CHEN S.-C., ZENG M., ABBONDANZO S., JENSEN K., GORMAN D., BAROUDY B.M., JIANG Y., MURGOLO N., LIRA S.A. Expression of a novel murine type I IFN in the pancreatic islets induces diabetes in mice. *J. Immunol.*, 2003, **170**, 5748–5755.
- VEALS S.A., MARIA T.S., LEVY D.E. Two domains of ISGF3 gamma that mediate protein-DNA and protein-protein interactions during transcription factor assembly contribute to DNA-binding specificity. *Mol. Cell. Biol.*, 1993, **13**, 196–206.
- VEALS S.A., SCHINDLER C., LEONARD D., FU X.Y., AEBERSOLD R., DARNELL J.E., LEVY D.E. Subunit of an alpha-interferon responsive transcription factor is related to interferon regulatory factor and Myb families of DNA-binding proteins. *Mol. Cell. Biol.*, 1992, **12**, 3315–3324.
- VELAN B., COHEN S., GROSFELD H., LEITNER M., SHAFFERMAN A. Bovine interferon alpha genes. Structure and expression. *J. Biol. Chem.*, 1985, **260**, 5498–5504.
- VELAZQUEZ L., FELLOUS M., STARK G.R., PELLEGRINI S. A protein tyrosine kinase in the interferon alpha/beta signaling pathway. *Cell*, 1992, **70**, 313–322.
- VODJANI G., COULOMBEL C., DOLY J. Structure and characterization of a murine chromosomal fragment containing the interferon beta gene. *J. Mol. Biol.*, 1988, **204**, 221–231.
- WALTER M.R., BORDENS R., NAGABHUSHAN T.L., WILLIAMS B.R., HERBERMAN R.B., DINARELLO C.A., BORDEN E.C., TROTTA P.P., PESTKA S., PFEFFER L.M. Review of recent developments in the molecular characterization of recombinant alpha interferons on the 40th anniversary of the discovery of interferon. *Cancer Biother. Radiopharm.*, 1998, **13**, 143–154.
- WATHELET M.G., LIN C.H., PAREKH B.S., RONCO L.V., HOWLEY P.M., MANIATIS T. Virus infection induces the assembly of coordinately activated transcription factors on the IFN-beta enhancer in vivo. *Mol. Cell.*, 1998, **1**, 507–518.
- WEAVER B.K., KUMAR K.P., REICH N.C. Interferon regulatory factor 3 and CREB-binding protein/p300 are subunits of double-stranded RNA-activated transcription factor DRAF1. *Mol. Cell. Biol.*, 1998, **18**, 1359–1368.
- WEBER F., HALLER O., KOCHS G. MxA GTPase blocks reporter gene expression of reconstituted Thogoto virus ribonucleoprotein complexes. *J. Virol.*, 2000, **74**, 560–563.
- WEINGARTL H.M., DERBYSHIRE J.B. The induction and characterization of natural porcine interferons alpha and beta. *Can. J. Vet. Res.*, 1990, **54**, 349–354.
- WEISS R.C., COX N.R., OOSTROM-RAM T. Effect of interferon or propionibacterium acnes on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1990, **51**, 726–733.
- WEISS R.C., OOSTROM-RAM T. Inhibitory effects of ribavirin alone or combined with human alpha interferon on feline infectious peritonitis virus replication in vitro. *Vet. Microbiol.* 1989, **20**, 255–265.
- WEISS R.C., TOIVIO-KINNUCAN M. Inhibition of feline infectious virus replication by recombinant human leukocyte (alpha) interferon and feline fibroblastic (beta) interferon. *Am. J. Vet. Res.*, 1988, **49**, 1329–1335.
- WESSELY R., KLINGEL K., KNOWLTON K. U., KANDOLF R. Cardiosselective infection with

- coxsackievirus B3 requires intact type I interferon signaling : implications for mortality and early viral replication. *Circulation*, 2001, **103**, 756–761.
- WETZEL R. Assignment of the disulphide bonds of leukocyte interferon. *Nature*, 1981, **289**, 606–607.
- WETZEL R., PERRY L.J., ESTELL D.A., LIN N., LEVINE H.L., SLINKER B., FIELDS F., ROSS M.J., SHIVELY J. Properties of a human alpha-interferon purified from E. coli extracts. *J. Interferon Res.*, 1981, **1**, 381–390.
- WHALEY A.E., MEKA C.S., HARBISON L.A., HUNT J.S., IMAKAWA K. Identification and cellular localization of unique interferon mRNA from human placenta. *J. Biol. Chem.*, 1994, **269**, 10864–10868.
- WHITE L.J., WANG J.G., DAVIS N.L., JOHNSTON R.E. Role of alpha/beta interferon in Venezuelan equine encephalitis virus pathogenesis : effect of an attenuating mutation in the 5' untranslated region. *J. Virol.*, 2001, **75**, 3706–3018.
- WIENS M., KUUSKALU A., KELVE M., MULLER W.E. Origin of the interferon-inducible (2'-5')oligoadenylate synthetases : cloning of the (2'-5')oligoadenylate synthetase from the marine sponge *Geodia cydonium*. *FEBS Lett.*, 1999, **462**, 12–18.
- WING T.L., GOOD R.A., TRANG L.Q., ENGELMAN R.W., DAY N.K. Remission of leukemia and loss of feline leukemia virus in cats injected with *Staphylococcus* protein A: Association with increased circulating interferon and complement-dependent cytotoxic antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, **81**, 6471–6475.
- WITT P.L., MARIE I., ROBERT N., IRIZARRY A., BORDEN E.C., HOVANESSIAN A.G. Isoforms p69 and p100 of 2',5'-oligoadenylate synthetase induced differentially by interferons in vivo and in vitro. *J. Interferon Res.*, 1993, **13**, 17–23.
- YAN H., KRISHNAN K., GREENLUND A.C., GUPTA S., LIM J.T., SCHREIBER R.D., SCHINDLER C.W., KROLEWSKI J.J. Phosphorylated interferon-alpha receptor 1 subunit (IFNAR1) acts as a docking site for the latent form of the 113 kDa STAT2 protein. *EMBO J.*, 1996, **15**, 1064–1074.
- YANG Y.L., REIS L.F., PAVLOVIC J., AGUZZI A., SCHÄFER R., KUMAR A., WILLIAMS B.R., AGUET M., WEISSMANN C. Deficient signaling in mice devoid of double-stranded RNA-dependent protein kinase. *EMBO J.*, 1995, **14**, 6095–6106.
- YEE L.J., KNAPP S., BURGNER D., HENNIG B.J.W., FRODSHAM A.J., WRIGHT M., THOMAS H.C., HILL A.V.S., THURSZ M.R. Inducible nitric oxide synthase gene (NOS2A) haplotypes and the outcome of hepatitis C virus infection. *Genes Immun.*, 2004, **5**, 183–187.
- YIE J., LIANG S., MERIKA M., THANOS D. Intra- and intermolecular cooperative binding of high-mobility-group protein I(Y) to the beta-interferon promoter. *Mol. Cell. Biol.*, 1997, **17**, 3649–3662.
- YONEYAMA M., KIKUCHI M., NATSUKAWA T., SHINOBU N., IMAIZUMI T., MIYAGISHI M., TAIRA K., AKIRA S. FUJITA T. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat. Immunol.*, 2004, **5**, 730–737.
- YONEYAMA M., SUHARA W., FUKUHARA Y., FUKUDA M., NISHIDA E., FUJITA T. Direct triggering of the type I interferon system by virus infection : activation of a transcription factor complex containing IRF-3 and CBP/p300. *EMBO J.*, 1998, **17**, 1087–1095.
- YONEYAMA M., SUHARA W., FUKUHARA Y., SATO M., OZATO K., FUJITA T. Autocrine amplification of type I interferon gene expression mediated by interferon stimulated gene factor 3 (ISGF3). *J. Biochem. (Tokyo)*, 1996, **120**, 160–169.
- YOUNGNER J.S., SCOTT A.W. Relation of interferon synthesis to abortive replication of Newcastle disease virus in L cells. *J. Virol.*, 1968, **2**, 81–82.
- YOUNGNER J.S., SCOTT A.W., HALLUM J.V., STINEBRING W.R. Interferon production by inactivated Newcastle disease virus in cell cultures and in mice. *J. Bacteriol.*, 1966, **92**, 862–868.
- ZAMANIAN-DARYOUSH M., MOGENSEN T.H., DIDONATO J.A., WILLIAMS B.R. NF-kappaB activation by double-stranded-RNA-activated protein kinase (PKR) is mediated through NF-kappaB-inducing kinase and IkappaB kinase. *Mol. Cell. Biol.*, 2000, **20**, 1278–90.
- ZEIDNER N.S., MATHIASON-DUBARD C.K., HOOVER E.A. Reversal of feline leukemia virus infection by adoptive transfer of lectin/interleukin-2-activated lymphocytes, interferon-alpha, and zidovudine. *J. Immunotherap.*, 1993, **14**, 22–32.
- ZEIDNER N.S., MYLES M.H., MATHIASON-DUBARD C.K., DREITZ M.J., MULLINS J.I., HOOVER E.A. Alpha interferon (2b) in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, **34**, 1749–1756.
- ZHAO H., DE B.P., DAS T., BANERJEE A.K. Inhibition of human parainfluenza virus-3 replication by interferon and human MxA. *Virology*, 1996, **220**, 330–338.
- ZHOU A., PARANJPE J.M., DER S.D., WILLIAMS B.R., SILVERMAN R.H. Interferon action in triply deficient mice reveals the existence of alternative antiviral pathways. *Virology*, 1999, **258**, 435–440.
- ZILBERSTEIN A., FEDERMAN P., SHULMAN L., REVEL M. Specific phosphorylation in vitro of a protein associated with ribosomes of interferon-treated mouse L cells. *FEBS Lett.*, 1976, **68**, 119–124.