Virologie

Virologie 2019, 23 (1) : 7-22

Le virus BK et physiopathologie des maladies associées

Morgane Solis[1,2]
Floriane Gallais[1,2]
Aurélie Velay[1,2]
Samira Fafi-Kremer[1,2]

[1] Hôpitaux universitaires de Strasbourg,
Laboratoire de virologie,
3, rue Koeberlé,
67000 Strasbourg, France
[2] Université de Strasbourg,
Inserm, UMR-S 1109,
3, rue Koeberlé,
67000 Strasbourg, France
<samira.fafi-kremer@unistra.fr>

Résumé. Le virus BK (BKV) est un polyomavirus persistant dans l'organisme, largement répandu dans la population mondiale. Il est responsable d'atteintes majeures chez l'immunodéprimé : la néphropathie à BKV (BKVN) chez les transplantés rénaux et la cystite hémorragique (CH) chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques. À ce jour, il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre le BKV. Une meilleure compréhension de la physiopathologie des infections associées au BKV, notamment chez l'immunodéprimé, permettrait de concevoir des moyens de prévention et de prise en charge adaptés. Après une description détaillée des caractéristiques génomiques du virus, de son cycle de réplication et des modèles d'étude disponibles, les mécanismes physiopathologiques et immunitaires impliqués dans l'infection par le BKV sont développés et discutés dans cette revue.

Mots clés : polyomavirus, réponse immunitaire, transplantation

Abstract. BK virus (BKV) is a widely distributed polyomavirus in the world population. It is the causative agent of BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients and hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant patients. To date, there is no specific antiviral treatment against BKV. A better understanding of the pathophysiology of BKV-associated diseases, especially in immunocompromised patients, may contribute to the development of novel preventive and therapeutic strategies. After a detailed description of the genomic characteristics of the virus, its replication cycle and available model systems, the pathophysiological and immune mechanisms involved in BKV infection are developed and discussed in this review.

Key words: polyomavirus, immune response, transplantation

Classification

Le virus BK (BKV) est l'un des deux premiers polyomavirus humains découverts en 1970 [1]. Il tient son nom des initiales du patient chez qui il a été isolé, un transplanté rénal souffrant d'une sténose urétérale. Dans l'urine de ce patient transplanté 3,5 mois auparavant, plusieurs observations ont été faites : de nombreuses cellules portant des inclusions intranucléaires ont été détectées et l'utilisation de la microscopie électronique a montré la présence de nombreuses particules virales semblables à celles des polyomavirus, des virus déjà identifiés chez l'animal, comme le virus simien SV40 [2]. Le virus JC (JCV) a été découvert la même année (1970) dans une biopsie cérébrale d'un patient présentant un lymphome de Hodgkin et une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) [3]. Le genre Polyomavirus, initialement rattaché à l'ancienne famille des *Papovaviridae*, a rejoint en 2001 la famille nouvellement créée des *Polyomaviridae* [4]. Jusqu'à la fin des années 2000, seuls les polyomavirus BKV et JCV étaient connus chez l'homme, tous deux étant largement distribués dans la population mais ne causant de pathologies que chez les immunodéprimés.

L'avènement des techniques de séquençage haut débit a permis de découvrir de nombreux nouveaux polyomavirus *(tableau 1)* : les polyomavirus KI (Karolinska Institute) [5] et WU (Washington University) [6] ; le virus du carcinome de Merkel [7], premier polyomavirus humain associé à un cancer ; le polyomavirus associé à la trichodysplasie spinulosa [8] ; les polyomavirus 6 et 7 [9] ; le polyomavirus Malawi [9] et ses variants Saint Louis [10] et Mexico [11] ;

Tirés à part : S. Fafi-Kremer

doi:10.1684/vir.2019.0757

Pour citer cet article : Solis M, Gallais F, Velay A, Fafi-Kremer S. Le virus BK et physiopathologie des maladies associées. *Virologie* 2019; 23(1) : 7-22 doi:10.1684/vir.2019.0757

Tableau 1 Polyomavirus humains décrits actuellement et pathologies associées

Polyomavirus humain	Abréviation	Genre	Année de découverte	Prélèvement d'origine	Pathologie associée	Population atteinte
BK polyomavirus	BKPyV	*Beta polyomavirus*	1971	Urine	Néphropathie associée au BKV, cystite hémorragique	Transplantés de rein, receveurs de cellules souches hématopoïétiques
JC polyomavirus	JCPyV	*Beta polyomavirus*	1971	Cerveau	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Patients VIH+ ou recevant un traitement immunomodulateur
Karolinska Institute polyomavirus	KIPyV	*Beta polyomavirus*	2007	Tractus respiratoire	Non décrit à ce jour	Non décrit à ce jour
Washington University polyomavirus	WUPyV	*Beta polyomavirus*	2007	Tractus respiratoire	Non décrit à ce jour	Non décrit à ce jour
Merkel cell polyomavirus	MCPyV	*Alpha polyomavirus*	2008	Tumeur cutanée	Carcinome à cellules de Merkel	Population âgée avec facteurs de risque (exposition UV. . .)
Human polyomavirus 6	HPyV6	*Delta polyomavirus*	2010	Peau saine	Prurit et dyskératose	Immunodéprimés
Human polyomavirus 7	HPyV7	*Delta polyomavirus*	2010	Peau saine	Prurit et dyskératose	Immunodéprimés
Trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus	TSPyV	*Alpha polyomavirus*	2010	Lésion cutanée	Trichodysplasie spinulosa	Transplantés de rein, cœur, LLC
Human polyomavirus 9	HPyV9	*Alpha polyomavirus*	2011	Sang et urine	Non décrit à ce jour	Non décrit à ce jour
Malawi polyomavirus	MWPyV	*Delta polyomavirus*	2012	Selles	Non décrit à ce jour	Non décrit à ce jour
Human polyomavirus 10	HPyV10	*Delta polyomavirus*	2012	Condylome	Non décrit à ce jour	Non décrit à ce jour
Mexico polyomavirus	MXPyV	*Delta polyomavirus*	2012	Selles	Non décrit à ce jour	Non décrit à ce jour
St Louis polyomavirus	STLPyV	*Delta polyomavirus*	2012	Selles	Non décrit à ce jour	Non décrit à ce jour
Human polyomavirus 12	HPyV12	*Alpha polyomavirus*	2013	Foie	Non décrit à ce jour	Non décrit à ce jour
New Jersey polyomavirus	NJPyV	*Alpha polyomavirus*	2013	Biopsie musculaire	Non décrit à ce jour	Non décrit à ce jour

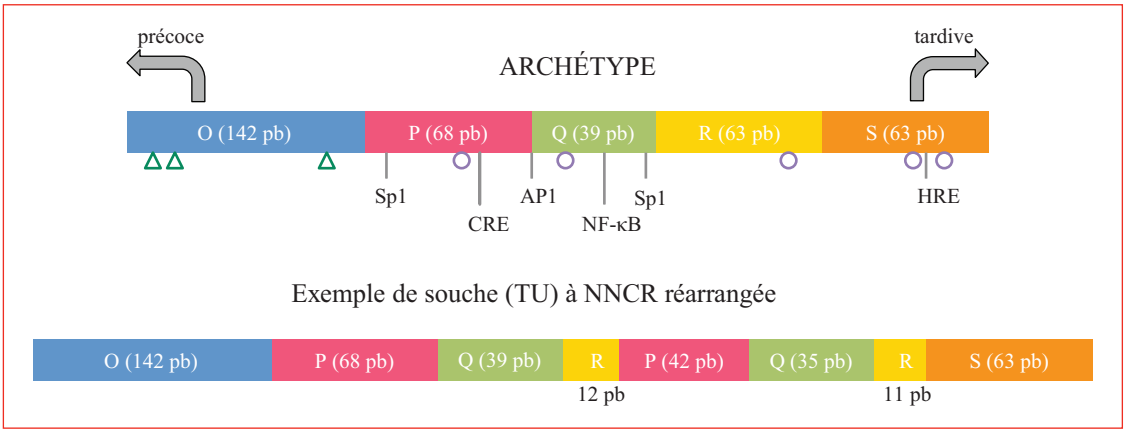

Figure 1. NCCR archétype et réarrangée. La NCCR archétype comprend un exemplaire de chacun des blocs O, P, Q, R et S. Les sites de liaison aux antigènes T sont représentés par des triangles verts et les sites de liaison pour NF-1 sont symbolisés par des ronds violets. Les autres sites de liaison sont désignés par leur nom à l'extrémité des traits gris. CRE, cAMP *response element* ; HRE, *hormonal response element*.

le polyomavirus humain 9 [12], le polyomavirus humain 10 [13], le polyomavirus humain 12 [14] et le polyomavirus New Jersey [15]. Suite à ces multiples découvertes, la classification taxonomique de la famille des *Polyomaviridae* a évolué vers une nouvelle classification en quatre genres : *Alphapolyomavirus*, *Betapolyomavirus*, *Deltapolyomavirus* et *Gammapolyomavirus* [16]. Seuls les trois premiers genres contiennent des polyomavirus humains. La classification en espèces repose sur une différence de séquence de l'antigène grand T (*large T antigen* [LTAg]) de plus de 15 %. Dans les *Alphapolyomavirus* se trouvent les polyomavirus humains 5 (carcinome de Merkel), 8 (trichodysplasie spinulosa), 9, 12 et 13 (New Jersey) ; dans les *Betapolyomavirus*, les polyomavirus humains 1 (BKV), 2 (JCV), 3 (KI) et 4 (WU) ; et dans les *Deltapolyomavirus*, les polyomavirus humains 6, 7, 10 et 11 (Saint Louis). Étant donné la fréquence de découverte de nouveaux polyomavirus (73 espèces décrites à ce jour), un futur remaniement de la classification est possible.

Caractéristiques structurales et génomiques

Le BKV est un virus nu d'environ 40-45 nm de diamètre [17]. Sa capside icosaédrique de symétrie T = 7 est composée de 72 capsomères. Ceux-ci sont constitués d'un pentamère de la protéine majoritaire de capside VP1, associé à un exemplaire des protéines de capside minoritaires VP2 et VP3 se trouvant sur la face interne de la capside. Le génome viral est une molécule circulaire d'ADN double brin de 5,1 kb condensée par les histones cellulaires H2A, H2B, H3 et H4 sous forme de minichromosome superenroulé comprenant une vingtaine de nucléosomes.

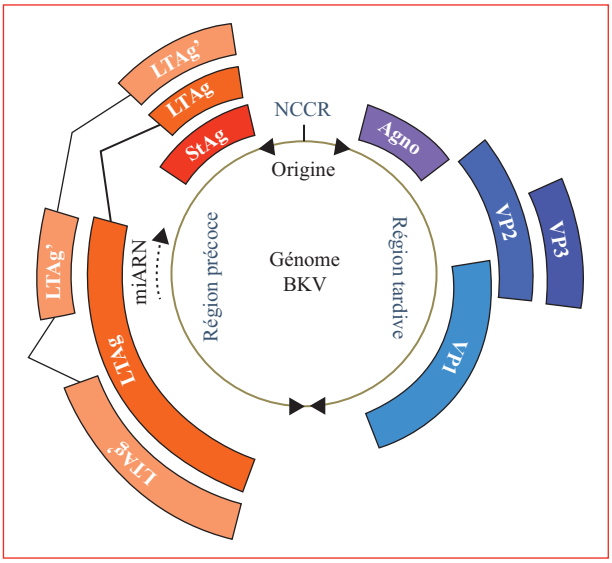

Figure 2. Génome du BKV. Les trois régions principales du génome sont représentées : la région contrôle non codante (NCCR) contenant le promoteur et l'origine de réplication ; la région précoce codant l'antigène grand T (LTAg), petit t (sTAg) et l'antigène grand T tronqué suite à un épissage alternatif (LTAg') ; et la région tardive codant les protéines de capside VP1, VP2, et VP3 et l'agnoprotéine. Le BKV possède également des microARNs exprimés au cours de la phase tardive.

Le génome comprend trois régions : la région contrôle non codante (*non-coding control region* [NCCR]) *(figure 1)*, la région précoce et la région tardive *(figure 2)* [18].

La NCCR sépare les régions précoce et tardive et n'est pas compactée afin de permettre la fixation des facteurs de transcription ou de réplication. Elle contient un promoteur bidirectionnel permettant la production de transcrits

précoces à partir d'un brin et de transcrits tardifs à partir de l'autre brin, et contrôle ainsi l'enchaînement des phases précoce et tardive du cycle viral. La NCCR comprend également l'origine de réplication, trois motifs de liaison des antigènes T, et de nombreux sites de liaison de facteurs de transcription cellulaires [19]. La NCCR est la région la plus variable entre les différentes souches de BKV et peut être de type NCCR archétype (NCCR-ww) ou réarrangée (NCCR-rr) *(figure 1)*. La NCCR-ww est composée de cinq blocs de séquences nucléotidiques dénommés O, P, Q, R et S [20]. Le bloc O (142 pb) est hautement conservé car il contient l'origine de réplication, la séquence TATA et les trois sites de liaison aux antigènes T requis pour initier la réplication du génome. Le bloc P (68 pb) contient un élément de réponse à l'AMPc et des sites de liaison pour les facteurs de transcription Sp1, AP-1 et NF-1. Le bloc Q (39 pb) comporte des sites de liaison pour Sp1, NF-1, and NF-κB. Le bloc R (63 pb) ne contient qu'un site de liaison pour NF-1. Enfin, le bloc S (63 pb) comporte deux sites de liaison pour NF-1, un élément de réponse à l'œstrogène et un élément de réponse aux glucocorticoïdes. Les souches à NCCR-rr présentent des changements structuraux majeurs (duplications ou délétions de blocs) pouvant potentiellement ajouter ou enlever des sites de liaison pour des facteurs de transcription et ainsi influer sur la capacité réplicative de la souche. En effet, les virus à NCCR-ww ont une faculté accrue de transformation de cellules de rongeur mais se répliquent de manière peu efficace en culture cellulaire, tandis que les souches à NCCR-rr présentent peu de pouvoir transformant mais sont hautement adaptées à la croissance en culture cellulaire [21, 22]. Il a notamment été montré que la duplication du bloc P entraînait une augmentation de l'activité du promoteur et ainsi un accroissement de la réplication [23, 24]. Plus récemment, des travaux ont montré que les souches à NCCR-rr produisaient moins de microARNs que la souche NCCR-ww [25], pouvant entraîner une augmentation de la réplication virale *via* un défaut de dégradation de l'ARN messager du LTAg. De façon intéressante, une réplication n'était détectée que dans de rares cas lors de la mise en culture de virus NCCR-ww provenant d'échantillons cliniques. Dans ces cas, le séquençage des virus produits révélait alors l'apparition de réarrangements de la NCCR [26-29]. Ceci suggère que des réarrangements se soient produits lors de la culture ou bien qu'une faible proportion de virus NCCR-rr préexiste et soit sélectionnée par la culture. Chez les individus infectés, le virus NCCR-ww est considéré comme la forme transmissible et a notamment été isolé chez des porteurs sains [30-34], alors que les réarrangements de la NCCR sont générés *de novo* lors d'épisodes de réplication virale intense chez des patients atteints de pathologies rénales associées au BKV [35, 36]. De plus, des scores d'inflammation augmentés ont été trouvés dans les biopsies de rein des patients présentant des virus à NCCR-rr, suggérant l'existence d'un pouvoir pathogène accru pour ces souches. Cependant, aucun réarrangement spécifique n'a été impliqué en tant qu'élément clé dans la pathogenèse. De même, des mutations du site de liaison de Sp1 à la jonction des blocs Q et R ont été trouvées plus fréquemment en cas d'atteinte vésicale, mais leur rôle dans la pathogenèse de cette atteinte est encore inconnu [37]. L'ensemble de ces observations suggère qu'en raison de leurs faibles taux de LTAg entraînant une croissance à « bas bruit » permettant une indétectabilité par le système immunitaire, les souches à NCCR-ww se propagent et persistent dans la population générale [36]. À l'inverse, l'immunosuppression entraînerait une réplication virale incontrôlée et l'émergence de souches à NCCR-rr chez des patients atteints de pathologies associées au BKV [38].

La région précoce contient les gènes codant trois protéines de régulation : l'antigène grand T (*large T antigen* [LTAg]) de 80,5 kDa, l'antigène petit t (*small T antigen* [StAg]) de 20,5 kDa et l'antigène T tronqué (LTAg') de 17 kDa. Les transcrits correspondants sont produits par épissage alternatif d'un même ARN précurseur. Ces protéines régulatrices possèdent une région N-terminale commune de 81 acides aminés. Les antigènes T exercent des effets pléiotropes au niveau cellulaire, notamment sur l'entrée de la cellule en phase S de réplication et sur la croissance et la survie cellulaire. Ils permettent d'obtenir des conditions optimales pour l'expression des gènes viraux, la synthèse d'ADN et l'assemblage viral, et sont ainsi indispensables à la réplication du BKV [39]. Le LTAg possède un domaine de fixation à l'ADN, un domaine hélicase ainsi que des domaines de fixation à des protéines cellulaires [40]. Il peut interagir avec des protéines impliquées dans le contrôle de la transcription et du cycle cellulaire comme les protéines de la famille du rétinoblastome (pRb, p107 et p130) afin de promouvoir l'entrée de la cellule en phase S du cycle cellulaire par abolition de la répression transcriptionnelle médiée par E2F [41]. La liaison du LTAg à la protéine pro-apoptotique p53 entraîne un blocage de l'apoptose et permet une production maximale de virions. Le StAg possède le même domaine N-terminal que le LTAg et pourrait également participer à la réplication du génome ainsi qu'à la progression du cycle cellulaire, par analogie avec des études portant sur le polyomavirus SV40 [42-44]. Cependant, il semblerait que le StAg du BKV ne soit pas indispensable à la réplication en culture [45]. Les fonctions du LTAg' ne sont pas encore connues mais sont probablement redondantes avec celles du LTAg en raison de leur importante homologie de séquence [46].

La région tardive code les trois protéines structurales VP1 (40,1 kDa), VP2 (38,3 kDa) et VP3 (26,7 kDa) ainsi que l'agnoprotéine (7,4 kDa) obtenues à partir d'un même transcrit. L'agnoprotéine joue un rôle dans la régulation de l'expression des gènes viraux et la réplication du génome

[47], ainsi que l'assemblage et la libération des virions [48]. Elle participerait également à la modulation de certaines fonctions cellulaires comme la progression du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN [49]. VP2 et VP3 sont traduites dans le même cadre de lecture, VP3 représentant une forme de VP2 tronquée dans la partie N-terminale. VP1 est obtenue à partir d'un cadre de lecture distinct. Les protéines de capside sont hautement conservées, excepté une région variable (boucle BC) de VP1 utilisée pour déterminer le génotype et le sous-groupe des différentes souches [50]. Les trois protéines de capside contiennent une séquence de localisation nucléaire afin d'être importées dans le noyau et VP2 comporte un site putatif de myristoylation dans sa partie N-terminale. Enfin, la région tardive code également un pré-microARN qui se poursuit jusqu'à la région précoce [51] et produit deux microARNs complémentaires de la partie 3′ de l'ARN messager codant le LTAg. La liaison des microARNs à l'ARN messager du LTAg entraîne une diminution de son expression permettant de contrôler la réplication virale [25].

Cycle de réplication virale

Entrée du virus

L'infection cellulaire par le BKV est un cycle productif qui débute par l'attachement aux récepteurs cellulaires suivi de l'entrée, la réplication virale, puis l'assemblage et la libération de nouveaux virions *(figure 3)*. Les récepteurs du BKV appartiennent à la classe des gangliosides, des glycosphingolipides présents à la surface de nombreuses populations cellulaires. Ils sont constitués d'une chaîne céramide et d'un oligosaccharide extracellulaire contenant des acides sialiques liés en α(2,3) ou α(2,6) à la chaîne saccharidique principale et en α(2,8) à d'autres acides sialiques internes. L'implication des acides sialiques dans l'infection par le BKV de cellules épithéliales rénales humaines du tubule proximal (*renal proximal tubule epithelial cells* [RPTEC]) a été confirmée par abolition de l'infectiosité suite à l'ajout de neuraminidase, une enzyme capable de cliver les groupements acides sialiques [52]. Les gangliosides récepteurs du BKV contiennent des acides sialiques liés en α(2,8), site putatif d'interaction avec VP1. Les gangliosides GD1b et GT1b ont été identifiés en tant que récepteurs dans les années 2000. Par la suite, d'autres gangliosides comme GD2 et GD3 ont été identifiés comme récepteurs du BKV [53]. En outre, il a été suggéré que certains sous-types du génotype IV du BKV puissent utiliser une voie indépendante des gangliosides [54].

Après liaison aux récepteurs, l'internalisation du BKV se fait par endocytose cavéoline-dépendante [55]. Cependant, une étude récente suggère la possibilité d'une entrée indépendante de la cavéoline et de la clathrine [56]. Les étapes suivantes de l'internalisation et du trafic intracellulaire sont encore peu connues. Bien que l'entrée du BKV soit cavéoline-dépendante, il a été suggéré que l'infection par le BKV nécessite une baisse de pH, ce qui indique que le BKV transite par la voie classique d'endocytose requérant une phase d'acidification des vésicules [57]. Il a été montré que le BKV est ensuite transporté grâce aux microtubules [58]. Il semblerait que le transport du BKV par la dynéine associée aux microtubules ne passe pas par l'appareil de Golgi et délivre les vésicules d'endocytose contenant les virions au réticulum endoplasmique (RE). Le trafic *via* le RE serait une étape obligatoire pour les polyomavirus et jouerait un rôle important dans le processus de décapsidation puis dans l'accès au noyau. Il a été montré pour le SV40 que des protéines associées au RE, telles que ERp29, ERp57 et ERp72, induisent des changements conformationnels de VP1 essentiels pour la décapsidation des virions [59]. Le processus de dégradation associée au RE (*endoplasmic reticulum-associated protein degradation* [ERAD]) est un mécanisme permettant de diriger les protéines mal repliées vers le protéasome afin d'assurer leur dégradation. Par analogie avec les processus décrits pour le SV40, l'ERAD serait essentielle pour le cycle infectieux du BKV en assurant la rétrotranslocation des virions partiellement décapsidés dans le cytoplasme [59]. Les protéines de l'ERAD comme les chaperonnes BiP et les navettes transmembranaires BAP interagiraient avec VP2 et VP3 qui sont des protéines virales indispensables pour l'accès au cytoplasme [60, 61]. Le mécanisme d'entrée dans le noyau du BKV serait analogue à celui du SV40, *via* la voie canonique du complexe de pore nucléaire. Les virions BKV (45 nm) ont une taille supérieure au diamètre de 39 nm du pore nucléaire mais la décapsidation partielle préalable permettrait au virus de franchir le pore [62]. La décapsidation exposerait les séquences de localisation nucléaire présentes sur VP1, VP2 et VP3 afin de permettre l'import nucléaire par interaction avec les importines. Il a notamment été montré pour le SV40 que VP3 est primordiale pour l'accès au noyau [63].

Réplication du génome et synthèse des protéines virales

Les processus de transcription, traduction et réplication du génome viral nécessitent l'implication de la machinerie enzymatique cellulaire, car le BKV ne possède pas d'ADN ni d'ARN polymérases. La première étape suivant l'accès du génome au noyau est la transcription des gènes de la phase précoce. Le LTAg et StAg sont ainsi exprimés après fixation de facteurs de transcription cellulaires sur le promoteur précoce situé dans la NCCR. Le LTAg joue un rôle primordial dans le cycle viral et sa fixation à la

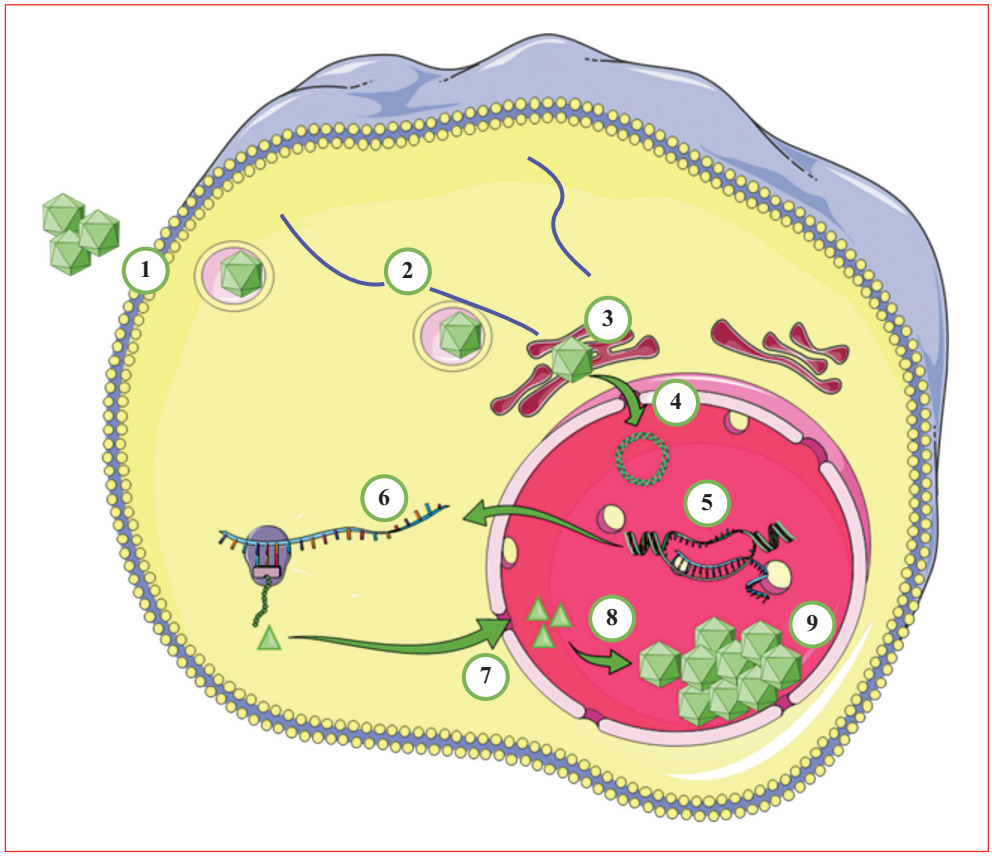

Figure 3. Cycle de réplication virale du BKV. Le virus pénètre par endocytose cavéoline-dépendante après liaison à ses récepteurs cellulaires (1). Les vésicules sont transportées dans la cellule *via* les microtubules (2). Le BKV gagne le réticulum endoplasmique où il est partiellement décapsidé (3). Les particules sont rétro-transloquées dans le cytoplasme et entrent dans le noyau *via* le complexe de pore nucléaire (4). L'ADN double brin circulaire superenroulé est transcrit par les enzymes cellulaires : la transcription de la région précoce se produit d'abord, suivie de la réplication du génome et de la transcription de la région tardive (5). Les ARN messagers viraux sont traduits dans le cytoplasme (6) et les protéines néo-synthétisées rejoignent le noyau grâce à leur séquence de localisation nucléaire (7). Les protéines de capside s'auto-assemblent autour des génomes nouvellement synthétisés (8), donnant lieu à une accumulation de particules dans le noyau (9) et conduisant à la lyse de la cellule.

NCCR induit plusieurs effets : la transcription des gènes de la phase précoce est inhibée par blocage de la liaison de l'ARN polymérase alors que la fixation au promoteur tardif entraîne la transcription des gènes de la phase tardive [64]. De plus, la liaison du LTAg à l'origine de réplication déclenche le recrutement du complexe de réplication cellulaire (complexe ADN polymérase α/primase, ADN polymérase δ, topoisomérase II et autres protéines auxiliaires). L'activité hélicase du LTAg assure un déroulement local de l'ADN superenroulé, permettant l'initiation de la réplication du génome du BKV [65, 66]. Les propriétés anti-apoptotiques du LTAg et StAg entraînent une altération du déroulement du cycle cellulaire mais aucune transformation oncogénique n'a été formellement démontrée chez l'homme. Par ailleurs, le BKV détourne pour sa propre réplication des protéines cellulaires des voies de signalisation des dommages et de réparation de l'ADN [67, 68]. Le génome du BKV reste sous forme épisomale dans le noyau en tant que minichromosome probablement soumis à une régulation épigénétique [69, 70].

Assemblage et libération des particules virales

La traduction des ARN messagers de VP1, VP2 et VP3 se déroule dans le cytoplasme de façon concomitante ou juste après l'initiation de la réplication. Les protéines de capside nouvellement produites rejoignent le noyau grâce à leur séquence de localisation nucléaire puis s'auto-assemblent autour des génomes néo-synthétisés. Il n'existe pas de signal d'encapsidation et les particules peuvent incorporer d'autres molécules d'ADN circulaires [63] ou rester vides [71]. Les virions nouvellement assemblés s'accumulent dans le noyau en structures réticulaires jusqu'à former des inclusions nucléaires (visibles dans les cellules épithéliales

tubulaires de biopsies rénales ou excrétées dans l'urine). Le mécanisme de libération des virions n'est pas clairement identifié mais il a été suggéré que l'accumulation de particules dans le noyau conduit à la lyse de la membrane nucléaire et de la cellule [72], sans l'action d'une viroporine [73].

Histoire naturelle de l'infection

Le mode de transmission du BKV reste inconnu mais les voies orale et respiratoire sont considérées comme les plus probables [74, 75]. Le virus est excrété de façon intermittente dans les urines des individus infectés [76] et des virus de souches archétypes ont été retrouvés dans l'environnement [77], pouvant donner lieu à une contamination orale par de l'eau ou des aliments contaminés. La primo-infection serait associée à une atteinte respiratoire bénigne [78], évoquant une transmission par aérosols. L'ADN du BKV peut aussi être retrouvé dans les amygdales [78, 79]. Une transmission verticale durant la grossesse ou la période péri-natale apparaît également possible [80]. Des transmissions par transfusion ou transplantation d'organe ont été décrites, en particulier dans le contexte de la transplantation rénale [81, 82]. L'infection se fait de façon précoce dans l'enfance et la séroprévalence du BKV peut atteindre jusqu'à 50 % à l'âge de 3 ans [83] et jusqu'à 90 % à l'âge de 10 ans [84, 85].

La primo-infection est habituellement asymptomatique ou paucisymptomatique. Le virus diffuse dans l'organisme *via* une virémie primaire [74, 86] puis persiste indéfiniment dans les cellules tubulaires rénales et les cellules épithéliales du tractus urinaire [87]. Le génome du BKV a par ailleurs été détecté dans la moelle osseuse et dans les cellules mononucléées du sang périphérique, suggérant que ces cellules pourraient contribuer à la dissémination du virus dans l'organisme [88]. Les mécanismes de persistance sont imparfaitement compris. En particulier, l'expression d'ARN messagers ou de protéines associés à une phase de latence n'a pas été mise en évidence à ce jour.

Il existe quatre génotypes du BKV (I, II, III, et IV) correspondant à des sérotypes distincts [89] et définis historiquement selon la séquence de la boucle BC de VP1 appelée « région de typage » [50]. Le génotype I est prépondérant dans le monde (80 %), possiblement grâce à une capacité réplicative accrue [90]. Il est suivi du génotype IV (15 %) [91] et les génotypes II et III sont plus rarement isolés. Les génotypes I et IV sont respectivement divisés en quatre (Ia, Ib1, Ib2, Ic) et six (IVa1, IVa2, IVb1, IVb2, IVc1 et IVc2) sous-groupes. Le sous-groupe Ia est surtout présent en Afrique alors que les sous-groupes Ib2 et IVc2 sont retrouvés en Europe [92]. Dans les populations asiatiques, de nombreux sous-groupes sont détectés : Ib1, Ic, IVa1, IVa2, IVb2 et IVc1. Il a récemment été montré que plusieurs sous-types ou génotypes peuvent être détectés chez un même individu, qu'il soit malade ou sain [93]. Cependant, aucune corrélation n'a été formellement établie à ce jour entre le génotype et le développement de pathologies associées au BKV [94].

Maladies associées

Le BKV est un virus d'importance grandissante en pathologie humaine en raison de l'augmentation du nombre de patients immunodéprimés. En effet, les pathologies majeures causées par le BKV sont la néphropathie associée au BKV (BKVN) chez les transplantés rénaux et la cystite hémorragique observée chez les greffés de moelle osseuse. L'émergence de la BKVN et la découverte du BKV en tant qu'agent étiologique datent de la fin des années 90 [95, 96]. En effet, les nouveaux protocoles immunosuppresseurs plus puissants établis à cette époque ont permis de faire décroître l'incidence du rejet de greffon mais ont augmenté le risque de réactivation de pathogènes opportunistes comme le BKV. La BKVN est caractérisée par une réplication à haut niveau du BKV dans les cellules épithéliales tubulaires du rein transplanté, entraînant une lyse cellulaire et une dénudation de la monocouche tubulaire. L'afflux des cellules inflammatoires dans l'interstitium conduit à une atrophie des tubules et une fibrose interstitielle [97] responsables d'une altération de la fonction rénale. La BKVN affecte entre 1 et 10 % des transplantés rénaux durant les deux premières années post-transplantation [98-100] et ne survient que très rarement dans d'autres transplantations d'organe solide [101, 102]. Certaines études suggèrent que le virus responsable de la BKVN est le virus du donneur se réactivant dans le rein transplanté et non le virus du receveur [103, 104]. La pathogenèse de la BKVN débute par une réactivation locale du virus dans le greffon rénal, puis le virus dissémine vers les cellules urothéliales où la réplication est amplifiée [105]. Le virus est alors excrété dans l'urine (phase de virurie). La réplication intense dans l'urothélium peut alors entraîner un retour du virus dans le rein transplanté, créant de multiples foyers de réplication. La réplication dans les cellules tubulaires rénales est responsable du passage de virus dans le compartiment sanguin (phase de virémie) précédant la BKVN. Les deux compartiments seraient toutefois relativement indépendants et pourraient répliquer des variants viraux distincts [105].

La cystite hémorragique (CH) est une pathologie présentant une morbidité élevée et est caractérisée par une dysurie, une hématurie et des douleurs suprapubiennes [106]. En fonction de la sévérité clinique, on distingue 4 grades de CH ;

dans les cas les plus sévères, l'obstruction du tractus urinaire peut causer des douleurs importantes, des saignements incontrôlables et une insuffisance rénale aiguë. La CH due au BKV touche essentiellement les greffés de moelle. Elle débute typiquement deux à sept semaines après la greffe [58] et survient chez 10 à 25 % des patients. Le conditionnement des patients par chimio-irradiation est toxique pour la muqueuse vésicale [107]. La lésion de l'urothélium donne lieu à une réactivation virale intense en raison de l'immunosuppression. Lors de la prise de greffe, les lymphocytes T du donneur capables de reconnaître le BKV vont détruire les cellules infectées, causant des lésions extensives de la muqueuse avec dysurie et saignements [108].

Par ailleurs, le BKV est classé dans la catégorie 2B en tant que virus « possiblement carcinogène chez l'homme » par le groupe de travail de l'Agence internationale pour la recherche contre le cancer de l'OMS [109]. En effet, le BKV présente un potentiel oncogénique *via* les antigènes précoces LTAg et StAg. Quelques cas de cancers vésicaux possiblement dus au BKV ont été décrits suite au marquage de la tumeur primaire et des métastases par un anticorps anti-BKV [110]. De plus, la description de cas de tumeurs dont les cellules présentent une infection non lytique par le BKV (génome sous forme épisomale ou intégrée) suggère que le BKV puisse participer à des processus tumoraux par une expression non contrôlée du LTAg [111]. Cependant, des preuves formelles manquent pour établir le rôle causal du BKV dans ces processus tumoraux [112, 113]. Par ailleurs, le rôle potentiel de l'infection par le BKV en tant que co-facteur de développement de cancer de la prostate [114] ou des voies urinaires a été évoqué suite à la détection du LTAg dans certaines lésions cancéreuses précoces [115] mais les mécanismes mis en jeu restent à définir.

Réponse immunitaire contre le BKV

Réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée est essentielle pour la défense contre les infections virales. La détection des acides nucléiques viraux suite à l'entrée dans la cellule induit la production d'interférons puis de gènes stimulés par les interférons (*interferon-stimulated genes* [ISG]) responsables d'un état antiviral. Les mécanismes de détection du BKV et l'impact de l'infection par le BKV sur l'expression des ISG sont peu décrits à ce jour. Certains auteurs ont montré que l'infection par le BKV n'entraîne qu'une faible activation des ISG dans les RPTEC [116]. Une autre équipe utilisant un modèle d'infection de fibroblastes embryonnaires murins par un vecteur lentivirus exprimant le LTAg a par contre suggéré que le LTAg induit un état antiviral dans ces cellules [117]. Cependant, une restriction de l'infection des cellules murines par le BKV a été décrite [118], suggérant que les mécanismes de défense antivirale intracellulaires diffèrent selon l'origine des cellules et que ce modèle de cellules murines ne peut convenablement mimer l'infection de cellules humaines par le BKV.

D'autres voies de la réponse immunitaire innée auraient un effet sur le cycle viral du BKV. L'interféron γ inhibe la réplication du BKV dans les cellules primaires endothéliales rénales du tubule proximal (RPTEC, cellules cibles de l'infection *in vivo*) [119]. L'interféron γ agit également sur la transcription virale par un mécanisme encore inconnu, possiblement par l'intermédiaire de facteurs de transcription opérant sur le promoteur viral.

Chez des patients atteints d'infection à BKV, certains aspects de la réponse immunitaire innée ont été étudiés. Une équipe a pu montrer que les cellules épithéliales rénales surexpriment le Toll-*like* récepteur 3 (TLR3), capable de détecter des constituants viraux et entraînant la production de cytokines et de chémokines [120]. De même, la voie du *tumor necrosis factor* (TNF) serait impliquée dans l'inflammation observée lors de maladies associées au BKV [121], contribuant possiblement à la pathologie [120, 122]. Cependant, chez les individus sains, l'infection ne cause pas de pathologie et le virus persiste dans l'organisme, suggérant que le BKV pourrait échapper à la détection de ses constituants et à la stimulation de la réponse immunitaire innée.

Le BKV peut interagir avec d'autres éléments associés à la réponse immunitaire innée comme les corps nucléaires de la protéine leucémie promyélocytaire (PML-NB) impliqués dans la régulation de la réponse interféron [123], la régulation épigénétique du génome viral [124] et l'inhibition de l'assemblage des virions [125]. Lors de l'infection par le BKV, les constituants majoritaires des PML-NB, les protéines Daxx et SP100, sont dispersées dans le noyau, ce qui les empêche d'exercer leurs fonctions antivirales [126]. Cependant, la ou les protéines du BKV médiant cette propriété de destruction des PML-NB et permettant un échappement à cette réponse immunitaire intracellulaire n'ont pas été identifiées. D'autres constituants de l'immunité innée, comme les défensines antimicrobiennes, peuvent inhiber l'infection par le BKV. *In vitro*, la lactoferrine et l'alpha défensine humaine 5 peuvent directement interagir avec les particules virales, entraînant une aggrégation et une diminution de l'attachement aux récepteurs cellulaires [127]. Cependant, l'importance du rôle effectif de ces molécules de l'immunité innée lors de l'histoire naturelle de l'infection n'est pas connue.

En ce qui concerne le volet cellulaire de la réponse immunitaire innée, les cellules NK (*natural killer*) et les cellules dendritiques contribuent à la réponse anti-BKV. *In vivo*, le

taux de cellules dendritiques chez les transplantés rénaux est significativement plus bas chez les patients atteints de pathologies liées au BKV [128]. De plus, un taux faible de cellules dendritiques avant transplantation rénale est associé au développement d'une réplication à haut niveau et d'atteintes dues au BKV. Chez les transplantés rénaux présentant des pathologies liées au BKV, une diminution des récepteurs KIR activateurs à la surface des NK a également été observée [129], avec une très faible proportion de KIR activateurs de génotype 3DS1 dont l'effet protecteur antiviral a déjà été démontré pour d'autres virus [67]. Ceci suggèrerait l'existence d'une prédisposition génétique liée aux cellules NK pour le développement d'atteintes liées au BKV. Néanmoins, aucune influence du nombre de gènes de KIR activateurs sur l'infection à BKV n'a été montrée dans une autre étude [68]. D'autre part, les microARNs du BKV peuvent se lier aux ARN messagers codant ULBP3, un facteur cellulaire exprimé par les cellules infectées et reconnu par le récepteur NKG2D des cellules NK [130]. Le BKV pourrait ainsi diminuer l'expression de ULPB3 et échapper à la réponse immunitaire innée médiée par les cellules NK.

Réponse immunitaire adaptative

Immunité cellulaire

Les pathologies associées au BKV surviennent fréquemment chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ciblant principalement la réponse cellulaire, suggérant que celle-ci joue un rôle crucial dans le contrôle de la réplication virale. La réponse T CD4 est dirigée contre le LTAg ainsi que VP1 [131] et VP3 [132]. Une étude visant à générer des lymphocytes T spécifiques du BKV *in vitro* a permis de démontrer que les cellules CD4 étaient prédominantes après stimulation et avaient une activité cytolytique [133]. *In vivo*, le taux de lymphocytes T CD4 anti-BKV augmente jusqu'à l'âge de 20-30 ans puis décline avec l'âge, en corrélation avec la cinétique observée pour les anticorps. En transplantation rénale, une faible réponse CD4 au moment de la réactivation a été observée chez les patients répliquant le virus [134]. Les lymphocytes T CD4 peuvent atteindre des taux élevés suite à la réplication virale mais sont caractérisés par une fonctionnalité réduite avec un profil d'expression cytokinique limité chez les patients progressant vers des atteintes plus sévères [135]. De plus, le délai nécessaire pour monter une réponse efficace était prolongé chez les patients ayant une BKVN. À l'inverse, la présence d'un taux élevé de lymphocytes T CD4 fonctionnels spécifiques du BKV est associée à une clairance rapide du virus [136].

Chez des individus sains, la réponse CD4 anti-BKV est prédominante et les lymphocytes CD8 sont rarement détectables [137]. Les lymphocytes T CD8 anti-BKV circulants ont un phénotype de lymphocytes T mémoires au repos et sont principalement dirigés contre des épitopes de la protéine de capside VP1 ainsi que le LTAg [138-140]. Chez l'immunodéprimé, une faible réponse T CD8 cytotoxique spécifique de VP1 ou du LTAg est associée à un risque élevé de réplication virale. À l'opposé, la reconstitution d'une réponse T CD8 efficace permet la clairance du virus [141, 142]. Des altérations fonctionnelles des LT CD8 cytotoxiques ont été mises en évidence chez les patients répliquant le BKV [141, 143]. Il a été montré récemment que la cinétique d'évolution de la réponse cellulaire, notamment une perte importante de lymphocytes T anti-BKV dans le premier mois suivant la transplantation, était liée à un risque augmenté de réplication virale [144]. Une modification d'immunodominance des épitopes de VP1 ciblés par les populations lymphocytaires a été observée, suggérant que l'aspect qualitatif de la réponse cellulaire est essentiel [141]. De plus, les populations CD4 et CD8 semblent toutes deux impliquées dans cette réponse, sans que le rôle de contrôle de la réplication ne soit exclusivement attribué à l'une des deux [139, 140] et le profil complet des lymphocytes T spécifiques anti-BKV devrait être établi afin de déterminer le niveau de protection [132, 145]. Par ailleurs, certains auteurs suggèrent qu'une réponse cellulaire T retardée pourrait exercer un rôle néfaste [146]. En effet, une accumulation de lymphocytes T a été mise en évidence chez des transplantés rénaux atteints de BKVN et progressant vers une perte du greffon [147]. La réplication incontrôlée du BKV causerait une inflammation chronique responsable de l'afflux de cellules T activées attaquant les cellules du greffon infectées ou non et causant des lésions extensives [146].

Chez les patients greffés de moelle développant une CH due au BKV, la pathologie a parfois été comparée à un syndrome inflammatoire de reconstitution immune (SIRI) où la réponse immunitaire est en partie responsable des lésions organiques [148, 149]. Ce phénomène de SIRI a également été décrit pour le JCV suite à la mise en place d'une trithérapie antirétrovirale chez des patients infectés par le VIH atteints de LEMP [150]. Concernant le BKV chez les greffés de moelle, les patients atteints de CH sont séropositifs avant transplantation [151]. Peu d'études ont été effectuées pour identifier plus précisément la réponse cellulaire anti-BKV dans ce contexte. Dès 1985, une corrélation a été observée entre la détection de la réplication virale et l'apparition d'une prolifération lymphocytaire anti-BKV après la prise de greffe [152]. Plus récemment, une étude chez 7 greffés de moelle répliquant le BKV a montré la présence de lymphocytes T CD8 spécifiques dirigées contre VP1 chez cinq d'entre eux [153]. Cependant, les temps de prélèvements ainsi que la cinétique d'apparition de cette réponse n'étaient pas plus précisément étudiés.

Immunité humorale

La majorité de la population présente des anticorps anti-BKV. Lors des premières études de séroépidémiologie, la réponse humorale a tout d'abord été mesurée par inhibition de l'hémagglutination en raison de la faculté du BKV à agglutiner les hématies [154]. Des techniques ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) utilisant des protéines du génotype I ont ensuite été développées [155]. Les anticorps spécifiques du BKV sont principalement dirigés contre des épitopes conformationnels de VP1 et dans une moindre mesure contre le LTAg [156]. La réponse spécifique de génotype n'a été que peu analysée à ce jour. L'analyse fonctionnelle de la réponse humorale par des techniques de neutralisation a montré que les génotypes du BKV représentaient différents sérotypes [54, 89].

Le rôle de la réponse immunitaire humorale a longtemps été considéré comme négligeable en raison du développement de pathologies associées au BKV aussi bien chez les patients séropositifs que séronégatifs. Cependant, la description de certains cas d'atteinte rénale sévère – comme chez un patient présentant un syndrome d'hyper IgM incapable d'effectuer un switch de classe d'immunoglobulines [157] – a amené à considérer l'aspect qualitatif de la réponse humorale outre la seule présence d'anticorps. Il a été montré dans une population pédiatrique que l'absence d'anticorps anti-BKV chez le receveur en pré-transplantation était associée à un risque plus élevé de pathologies associées au BKV [158, 159]. De plus, de plus faibles titres d'anticorps ont été détectés chez des patients progressant vers une atteinte plus avancée en comparaison des patients non progresseurs [160]. Le titre d'anticorps du receveur n'a néanmoins pas pu être associé à la clairance virale. D'autres auteurs n'ont pas trouvé d'influence du titre d'anticorps chez le receveur, contrairement à celui du donneur [161]. Cependant, toutes les études citées ci-dessus utilisaient des techniques ELISA ciblant uniquement le génotype I. Plus récemment, l'étude des anticorps neutralisants spécifiques de génotype montre que certains patients séropositifs ne sont pas capables de neutraliser tous les génotypes [89]. Lors de la transplantation, les patients peuvent être exposés à de nouveaux génotypes, notamment le virus possiblement présent dans le rein transplanté [104]. Les anticorps neutralisants permettent de bloquer l'entrée du virus dans la cellule et pourraient donc protéger le receveur de la réplication du virus du donneur. En effet, une étude prospective combinant un suivi virologique et immunologique spécifique de génotype du BKV chez les transplantés rénaux a montré qu'un titre d'anticorps neutralisants supérieur au seuil de 4 log10 IC50 permettait de protéger de la virurie ainsi que de la virémie [162]. Cette étude investigant également les profils sérologiques de neutralisation des donneurs a révélé que le virus du donneur était majoritairement responsable de la réplication BKV après transplantation rénale. Le titre d'anticorps neutralisants chez le donneur était plus élevé pour les receveurs répliquant le BKV ; cependant, l'évolution de l'infection dépendait de la réponse humorale neutralisante du receveur. En effet, les patients présentant une réponse retardée – due dans la plupart des cas à une « primo-infection » par un nouveau génotype – évoluaient vers la BKVN. Ce rôle essentiel de la réponse humorale dans des situations d'immunodépression cellulaire a été confirmé pour d'autres polyomavirus [163, 164]. Cependant, une étude a récemment découvert une interaction entre le BKV et les protéines de la famille APOBEC, pouvant mener à des mutations de VP1 permettant au virus d'échapper à la réponse immunitaire neutralisante et à utiliser différents glycanes récepteurs pour l'entrée cellulaire [165].

En greffe de moelle, les patients développant une CH due au BKV sont séropositifs avant transplantation, suggérant que le virus du receveur se réactive [151]. Les rôles respectifs de la réponse humorale du receveur et du donneur sont peu connus et les quelques études disponibles utilisent des techniques non spécifiques de génotype. Certains auteurs avancent qu'un taux élevé d'anticorps chez le receveur reflète le degré de présence du virus dans l'organisme et le risque de réactivation [166-168]. À l'inverse, une association entre un taux élevé d'anticorps anti-BKV et l'absence de virémie a été établie en greffe de moelle pédiatrique [169]. Dans ce contexte, la réponse humorale neutralisante du receveur ou du donneur n'a pas été étudiée à ce jour.

Modèles d'étude

Modèles animaux

Le développement de modèles animaux pour l'étude de l'infection par le BKV est entravé par la spécificité cellulaire et le spectre d'hôte restreints de ce virus. Par exemple, un modèle de souris transgénique contenant les gènes de la région précoce ne développe pas de néphropathie ou d'autres atteintes trouvées chez l'homme, mais des tumeurs rénales et des carcinomes hépatocellulaires [170]. De même, l'infection de souris par le polyomavirus murin, qui ne possède pas d'agnoprotéine, entraîne une infection silencieuse persistante avec l'apparition de tumeurs dues notamment à la présence d'un antigène T appelé « middle T antigen » [171]. L'infection par ce virus entraîne la production de lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques [172, 173], suggérant une possible utilité de ce modèle dans l'étude de l'infection et de la pathogenèse des polyomavirus chez l'immunodéprimé. Cependant, une infection par voie intracrânienne n'a pas permis de mimer

la pathologie neurologique induite par un autre polyomavirus humain, le JCV, mais a mené à la formation de tumeurs [174].

Une autre approche consiste à infecter des souris par le polyomavirus murin après transplantation allogénique de rein. Dans ce modèle, l'infection par la souche sauvage A2 a mené à un cycle viral productif dans le greffon rénal, entraînant des lésions et un dysfonctionnement accéléré du greffon [175]. Cependant, les souris n'étaient pas traitées par immunosuppresseurs en raison de l'absence de rejet aigu lors d'une transplantation allogénique chez la souris. Le même type d'infection a donc été entrepris chez des souris incapables de développer une réponse immunitaire adaptative [176]. Des charges virales élevées ont été observées chez ces souris, mais sans association à une atteinte ou une perte du greffon rénal. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer l'utilité de ce modèle et d'autres modèles animaux mimant plus fidèlement l'infection par le BKV chez l'homme seraient à développer.

Étude de la multiplication virale et des interactions virus-cellules

Virus produit en culture cellulaire

Le BKV à NCCR archétype ou réarrangée peut être cultivé sur des lignées cellulaires comme les cellules HEK (*human embryonic kidney*) 293TT [177]. Ces cellules contiennent une copie intégrée du génome polyomavirus simien SV40 ainsi qu'un plasmide codant le LTAg du SV40, la séquence de celui-ci étant très proche de celle du LTAg du BKV. Le LTAg du SV40 est ainsi exprimé de façon importante, permettant la réplication virale en se fixant à l'origine de réplication. La lignée HEK293TT permet de produire de grandes quantités de virus mais ne représente pas un modèle approprié pour l'étude du cycle viral dans les cellules hôtes au cours de l'histoire naturelle de l'infection. Les cellules primaires endothéliales rénales du tubule proximal (RPTEC) sont utilisées à cet effet [178] mais présentent des contraintes expérimentales car elles entrent rapidement en phase de sénescence. Ce modèle a permis de montrer que l'infection par le BKV affectait les voies de signalisation des dommages à l'ADN et de réparation de l'ADN [179]. Ceci confirme les résultats d'études précédentes montrant que le BKV détourne des protéines cellulaires impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire, la réplication et la réparation de l'ADN cellulaire pour sa propre réplication [180, 181]. Les souches de BKV à NCCR réarrangée peuvent également se multiplier dans de nombreux autres types cellulaires comme des lignées cellulaires de mélanome humain ou des lignées simiennes [182], des cellules primaires humaines de glandes salivaires [183, 184] ou des fibroblastes de poumon humain fœtal [185].

Particules virus-*like* (VLP) et pseudovirions (PsV)

Les particules virus-*like* (VLP) et les pseudovirions (PsV) sont des particules constituées de protéines de capside auto-assemblées et ne comprenant pas d'ADN viral. Les VLP sont des particules vides tandis que les PsV contiennent un plasmide codant un gène rapporteur. Les VLP et les PsV ne permettent donc pas d'analyser la réplication virale ou l'assemblage des virions. Les VLP peuvent être produites à partir de systèmes utilisant des levures ou des baculovirus [186]. Elles ont été utilisées dans de nombreuses études visant à étudier le statut sérologique de témoins sains ou de patients atteints de pathologies dues au BKV par des tests ELISA [187, 188]. Les PsV sont quant à eux produits par co-transfection de cellules HEK293TT avec des plasmides codant les protéines de capsides et un plasmide portant un gène rapporteur [89]. L'utilisation de la GFP (*green fluorescent protein*) ou de la luciférase permet ainsi de quantifier l'entrée des PsV dans les cellules cibles. Les PsV sont un modèle efficace pour l'étude des étapes précoces du cycle viral du BKV comme l'attachement et l'entrée dans la cellule. L'utilisation de PsV du BKV de différents génotypes a permis d'étudier la présence et l'activité des anticorps neutralisants dans des échantillons de patients transplantés rénaux et d'individus sains [54, 89]. Ces études ont montré que les génotypes du BKV étaient de sérotypes distincts et que la présence d'anticorps contre un génotype ne protège pas contre l'infection par un génotype différent. Elles ont également révélé que les receveurs d'un greffon rénal ayant un faible titre d'anticorps neutralisants contre le génotype de leur donneur avaient un risque plus élevé de réplication du BKV [162]. Ce même modèle a permis de montrer que les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) possédaient une activité neutralisante contre tous les génotypes du BKV [189].

Conclusion et perspectives

Malgré les progrès des modèles d'étude, les mécanismes de persistance et de pathogenèse du BKV sont encore imparfaitement compris. Le rôle de l'immunité humorale et de l'infection par de nouveaux génotypes doit être exploré plus largement en transplantation rénale ainsi que dans d'autres contextes (autres transplantations d'organe solide, greffe de moelle) pour lesquels la transmission et réplication pourraient différer. Le développement de nouvelles thérapeutiques ainsi que la recherche de facteurs pronostiques sont un axe de recherche essentiel, dans une perspective de mise au point de vaccins prophylactiques et thérapeutiques.

Liens d'intérêt : les auteures déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971 ; 1 : 1253-7.

2. Hilleman MR. Discovery of simian virus 40 (SV40) and its relationship to poliomyelitis virus vaccines. *Dev Biol Stand* 1998 ; 94 : 183-90.

3. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971 ; 1 : 1257-60.

4. Fauquet CM, Mayo MA. The 7th ICTV report. *Arch Virol* 2001 ; 146 : 189-94.

5. Allander T, Andreasson K, Gupta S, *et al*. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol* 2007 ; 81 : 4130-6.

6. Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, *et al*. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog* 2007 ; 3 : e64.

7. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008 ; 319 : 1096-100.

8. van der Meijden E, Janssens RWA, Lauber C, *et al*. Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromized patient. *PLoS Pathog* 2010 ; 6 : e1001024.

9. Siebrasse EA, Reyes A, Lim ES, *et al*. Identification of MW polyomavirus, a novel polyomavirus in human stool. *J Virol* 2012 ; 86 : 10321-6.

10. Lim ES, Reyes A, Antonio M, *et al*. Discovery of STL polyomavirus, a polyomavirus of ancestral recombinant origin that encodes a unique T antigen by alternative splicing. *Virology* 2013 ; 436 : 295-303.

11. Yu G, Greninger AL, Isa P, *et al*. Discovery of a novel polyomavirus in acute diarrheal samples from children. *PloS One* 2012 ; 7 : e49449.

12. Scuda N, Hofmann J, Calvignac-Spencer S, *et al*. A novel human polyomavirus closely related to the african green monkey-derived lymphotropic polyomavirus. *J Virol* 2011 ; 85 : 4586-90.

13. Buck CB, Phan GQ, Raiji MT, Murphy PM, McDermott DH, McBride AA. Complete genome sequence of a tenth human polyomavirus. *J Virol* 2012 ; 86 : 10887.

14. Korup S, Rietscher J, Calvignac-Spencer S, *et al*. Identification of a novel human polyomavirus in organs of the gastrointestinal tract. *PloS One* 2013 ; 8 : e58021.

15. Mishra N, Pereira M, Rhodes RH, *et al*. Identification of a novel polyomavirus in a pancreatic transplant recipient with retinal blindness and vasculitic myopathy. *J Infect Dis* 2014 ; 210 : 1595-9.

16. Polyomaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Calvignac-Spencer S, Feltkamp MCW, Daugherty MD, Moens U, Ramqvist T, *et al*. A taxonomy update for the family Polyomaviridae. *Arch Virol* 2016 ; 161 : 1739-50.

17. Bennett SM, Broekema NM, Imperiale MJ. BK polyomavirus : emerging pathogen. *Microbes Infect Inst Pasteur* 2012 ; 14 : 672-83.

18. Yang RC, Wu R. BK virus DNA : complete nucleotide sequence of a human tumor virus. *Science* 1979 ; 206 : 456-62.

19. Markowitz RB, Dynan WS. Binding of cellular proteins to the regulatory region of BK virus DNA. *J Virol* 1988 ; 62 : 3388-98.

20. Moens U, Johansen T, Johnsen JI, Seternes OM, Traavik T. Noncoding control region of naturally occurring BK virus variants : sequence comparison and functional analysis. *Virus Genes* 1995 ; 10 : 261-75.

21. Watanabe S, Yoshiike K. Change of DNA near the origin of replication enhances the transforming capacity of human papovavirus BK. *J Virol* 1982 ; 42 : 978-85.

22. Watanabe S, Yoshiike K. Evolutionary changes of transcriptional control region in a minute-plaque viable deletion mutant of BK virus. *J Virol* 1986 ; 59 : 260-6.

23. Chakraborty T, Das GC. Identification of HeLa cell nuclear factors that bind to and activate the early promoter of human polyomavirus BK in vitro. *Mol Cell Biol* 1989 ; 9 : 3821-8.

24. Deyerle KL, Subramani S. Linker scan analysis of the early regulatory region of human papovavirus BK. *J Virol* 1988 ; 62 : 3378-87.

25. Broekema NM, Imperiale MJ. miRNA regulation of BK polyomavirus replication during early infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 ; 110 : 8200-5.

26. Hanssen Rinaldo C, Hansen H, Traavik T. Human endothelial cells allow passage of an archetypal BK virus (BKV) strain–a tool for cultivation and functional studies of natural BKV strains. *Arch Virol* 2005 ; 150 : 1449-58.

27. Rubinstein R, Schoonakker BC, Harley EH. Recurring theme of changes in the transcriptional control region of BK virus during adaptation to cell culture. *J Virol* 1991 ; 65 : 1600-4.

28. Sundsfjord A, Johansen T, Flaegstad T, *et al*. At least two types of control regions can be found among naturally occurring BK virus strains. *J Virol* 1990 ; 64 : 3864-71.

29. Sundsfjord A, Flaegstad T, Flø R, *et al*. BK and JC viruses in human immunodeficiency virus type 1-infected persons : prevalence, excretion, viremia, and viral regulatory regions. *J Infect Dis* 1994 ; 169 : 485-90.

30. Markowitz RB, Eaton BA, Kubik MF, Latorra D, McGregor JA, Dynan WS. BK virus and JC virus shed during pregnancy have predominantly archetypal regulatory regions. *J Virol* 1991 ; 65 : 4515-9.

31. Negrini M, Sabbioni S, Arthur RR, Castagnoli A, Barbanti-Brodano G. Prevalence of the archetypal regulatory region and sequence polymorphisms in nonpassaged BK virus variants. *J Virol* 1991 ; 65 : 5092-5.

32. Sharma PM, Gupta G, Vats A, Shapiro R, Randhawa PS. Polyomavirus BK non-coding control region rearrangements in health and disease. *J Med Virol* 2007 ; 79 : 1199-207.

33. Sundsfjord A, Osei A, Rosenqvist H, *et al*. BK and JC viruses in patients with systemic lupus erythematosus : prevalent and persistent BK viruria, sequence stability of the viral regulatory regions, and nondetectable viremia. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 1-9.

34. Takasaka T, Goya N, Tokumoto T, Tanabe K, Toma H, Ogawa Y, *et al*. Subtypes of BK virus prevalent in Japan and variation in their transcriptional control region. *J Gen Virol* 2004 ; 85 : 2821-7.

35. Emami A, Yaghobi R, Moattari A, Baseri Salehi M, Roozbeh J. Noncoding Control Region Pattern of BK polyomavirus in Kidney Transplant Patients With Nephropathy. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant* 2017 ; 15 : 150-6.

36. Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, Egli A, Ramos E, Drachenberg CB, *et al*. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 841-52.

37. Priftakis P, Bogdanovic G, Kalantari M, Dalianis T. Overrepresentation of point mutations in the Sp1 site of the non-coding control region of BK virus in bone marrow transplanted patients with haemorrhagic cystitis. *J Clin Virol* 2001 ; 21 : 1-7.

38. Barth H, Solis M, Lepiller Q, Sueur C, Soulier E, Caillard S, *et al*. 45 years after the discovery of human polyomaviruses BK and JC : Time to speed up the understanding of associated diseases and treatment approaches. *Crit Rev Microbiol* 2017 ; 43 : 178-95.

39. Topalis D, Andrei G, Snoeck R. The large tumor antigen : a “Swiss Army knife” protein possessing the functions required for the polyomavirus life cycle. *Antiviral Res* 2013 ; 97 : 122-36.

40. An P, Sáenz Robles MT, Pipas JM. Large T antigens of polyomaviruses : amazing molecular machines. *Annu Rev Microbiol* 2012 ; 66 : 213-36.

41. Harris KF, Christensen JB, Imperiale MJ. BK virus large T antigen : interactions with the retinoblastoma family of tumor suppressor proteins and effects on cellular growth control. *J Virol* 1996 ; 70 : 2378-86.

42. Cicala C, Avantaggiati ML, Graessmann A, Rundell K, Levine AS, Carbone M. Simian virus 40 small-t antigen stimulates viral DNA replication in permissive monkey cells. *J Virol* 1994 ; 68 : 3138-44.

43. Howe AK, Gaillard S, Bennett JS, Rundell K. Cell cycle progression in monkey cells expressing simian virus 40 small t antigen from adenovirus vectors. *J Virol* 1998 ; 72 : 9637-44.

44. Whalen B, Laffin J, Friedrich TD, Lehman JM. SV40 small T antigen enhances progression to >G2 during lytic infection. *Exp Cell Res* 1999 ; 251 : 121-7.

45. Yang RC, Wu R. Comparative study of papovavirus DNA : BKV(MM), BKV(WT) and SV40. *Nucleic Acids Res* 1979 ; 7 : 651-68.

46. Abend JR, Joseph AE, Das D, Campbell-Cecen DB, Imperiale MJ. A truncated T antigen expressed from an alternatively spliced BK virus early mRNA. *J Gen Virol* 2009 ; 90 : 1238-45.

47. Gerits N, Moens U. Agnoprotein of mammalian polyomaviruses. *Virology* 2012 ; 432 : 316-26.

48. Rinaldo CH, Traavik T, Hey A. The agnogene of the human polyomavirus BK is expressed. *J Virol* 1998 ; 72 : 6233-6.

49. Khalili K, White MK, Sawa H, Nagashima K, Safak M. The agnoprotein of polyomaviruses : a multifunctional auxiliary protein. *J Cell Physiol* 2005 ; 204 : 1-7.

50. Jin L, Gibson PE, Knowles WA, Clewley JP. BK virus antigenic variants : Sequence analysis within the capsid VP1 epitope. *J Med Virol* 1993 ; 39 : 50-6.

51. Seo GJ, Fink LHL, O'Hara B, Atwood WJ, Sullivan CS. Evolutionarily conserved function of a viral microRNA. *J Virol* 2008 ; 82 : 9823-8.

52. Sinibaldi L, Viti D, Goldoni P, Cavallo G, Caroni C, Orsi N. Inhibition of BK virus haemagglutination by gangliosides. *J Gen Virol* 1987 ; 68 : 879-83.

53. Neu U, Allen S-AA U, Blaum BS, Liu Y, Frank M, Palma AS, *et al*. A structure-guided mutation in the major capsid protein retargets BK polyomavirus. *PLoS Pathog* 2013 ; 9 : e1003688.

54. Pastrana DV, Ray U, Magaldi TG, Schowalter RM, Cuburu N, Buck CB. BK Polyomavirus Genotypes Represent Distinct Serotypes with Distinct Entry Tropism. *J Virol* 2013 ; 87 : 10105-13.

55. Dugan AS, Eash S, Atwood WJ. Update on BK virus entry and intracellular trafficking. *Transpl Infect Dis* 2006 ; 8 : 62-7.

56. Zhao L, Marciano AT, Rivet CR, Imperiale MJ. Caveolin- and clathrin-independent entry of BKPyV into primary human proximal tubule epithelial cells. *Virology* 2016 ; 492 : 66-72.

57. Jiang M, Abend JR, Tsai B, Imperiale MJ. Early events during BK virus entry and disassembly. *J Virol* 2009 ; 83 : 1350-8.

58. Eash S, Atwood WJ. Involvement of cytoskeletal components in BK virus infectious entry. *J Virol* 2005 ; 79 : 11734-41.

59. Schelhaas M, Malmström J, Pelkmans L, Haugstetter J, Ellgaard L, Grünewald K, *et al*. Simian Virus 40 depends on ER protein folding and quality control factors for entry into host cells. *Cell* 2007 ; 131 : 516-29.

60. Goodwin EC, Lipovsky A, Inoue T, Magaldi TG, Edwards APB, Van Goor KEY, *et al*. BiP and multiple DNAJ molecular chaperones in the endoplasmic reticulum are required for efficient simian virus 40 infection. *mBio* 2011 ; 2 : e00101-00111.

61. Geiger R, Andritschke D, Friebe S, Herzog F, Luisoni S, Heger T, *et al*. BAP31 and BiP are essential for dislocation of SV40 from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Nat Cell Biol* 2011 ; 13 : 1305-14.

62. Panté N, Kann M. Nuclear pore complex is able to transport macromolecules with diameters of about 39 nm. *Mol Biol Cell* 2002 ; 13 : 425-34.

63. Nakanishi A, Chapellier B, Maekawa N, Hiramoto M, Kuge T, Takahashi R, *et al*. SV40 vectors carrying minimal sequence of viral origin with exchangeable capsids. *Virology* 2008 ; 379 : 110-7.

64. Deyerle KL, Sajjadi FG, Subramani S. Analysis of origin of DNA replication of human papovavirus BK. *J Virol* 1989 ; 63 : 356-65.

65. Stahl H, Dröge P, Knippers R. DNA helicase activity of SV40 large tumor antigen. *EMBO J* 1986 ; 5 : 1939-44.

66. Stillman B, Gerard RD, Guggenheimer RA, Gluzman Y. T antigen and template requirements for SV40 DNA replication in vitro. *EMBO J* 1985 ; 4 : 2933-9.

67. Bonagura VR, Du Z, Ashouri E, Luo L, Hatam LJ, DeVoti JA, *et al*. Activating killer cell immunoglobulin-like receptors 3DS1 and 2DS1 protect against developing the severe form of recurrent respiratory papillomatosis. *Hum Immunol* 2010 ; 71 : 212-9.

68. Stern M, Elsässer H, Hönger G, Steiger J, Schaub S, Hess C. The number of activating KIR genes inversely correlates with the rate of CMV infection/reactivation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 1312-7.

69. Meneguzzi G, Pignatti PF, Barbanti-Brodano G, Milanesi G. Minichromosome from BK virus as a template for transcription in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978 ; 75 : 1126-30.

70. Wollebo HS, Woldemichaele B, Khalili K, Safak M, White MK. Epigenetic regulation of polyomavirus JC. *Virol J* 2013 ; 10 : 264.

71. Li PP, Naknanishi A, Tran MA, Ishizu K-I, Kawano M, Phillips M, *et al*. Importance of Vp1 calcium-binding residues in assembly, cell entry, and nuclear entry of simian virus 40. *J Virol* 2003 ; 77 : 7527-38.

72. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, Cubitt CL, Ramos E. BK polyoma virus allograft nephropathy : ultrastructural features from viral cell entry to lysis. *Am J Transplant* 2003 ; 3 : 1383-92.

73. Henriksen S, Hansen T, Bruun J-A, Rinaldo CH. The Presumed Polyomavirus Viroporin VP4 of Simian Virus 40 or Human BK Polyomavirus Is Not Required for Viral Progeny Release. *J Virol* 2016 ; 90 : 10398-413.

74. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 : 611-23.

75. Bialasiewicz S, Whiley DM, Lambert SB, Nissen MD, Sloots TP. Detection of BK, JC, WU, or KI polyomaviruses in faecal, urine, blood, cerebrospinal fluid and respiratory samples. *J Clin Virol* 2009 ; 45 : 249-54.

76. Doerries K. Human polyomavirus JC and BK persistent infection. *Adv Exp Med Biol* 2006 ; 577 : 102-16.

77. Bofill-Mas S, Formiga-Cruz M, Clemente-Casares P, Calafell F, Girones R. Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA. *J Virol* 2001 ; 75 : 10290-9.

78. Goudsmit J, Wertheim-van Dillen P, van Strien A, van der Noordaa J. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol* 1982 ; 10 : 91-9.

79. Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol* 2006 ; 577 : 19-45.

80. Boldorini R, Allegrini S, Miglio U, Paganotti A, Cocca N, Zaffaroni M, *et al*. Serological evidence of vertical transmission of JC and BK polyomaviruses in humans. *J Gen Virol* 2011 ; 92 : 1044-50.

81. Dolei A, Pietropaolo V, Gomes E, Di Taranto C, Zicchedda M, Spanu MA, *et al*. Polyomavirus persistence in lymphocytes : prevalence in lymphocytes from blood donors and healthy personnel of a blood transfusion centre. *J Gen Virol* 2000 ; 81 : 1967-73.

82. Shah KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2000 ; 15 : 754-5.

83. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, *et al*. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003 ; 71 : 115-23.

84. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009 ; 5 : e1000363.

85. Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, Lehtinen M, Dillner J. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *J Gen Virol* 2003 ; 84 : 1499-504.

86. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis* 1983 ; 147 : 676-84.

87. Heritage J, Chesters PM, McCance DJ. The persistence of papovavirus BK DNA sequences in normal human renal tissue. *J Med Virol* 1981 ; 8 : 143-50.

88. Chatterjee M, Weyandt TB, Frisque RJ. Identification of archetype and rearranged forms of BK virus in leukocytes from healthy individuals. *J Med Virol* 2000 ; 60 : 353-62.

89. Pastrana DV, Brennan DC, Çuburu N, Storch GA, Viscidi RP, Randhawa PS, *et al*. Neutralization Serotyping of BK Polyomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients. Imperiale M, editor. *PLoS Pathog* 2012 ; 8 : e1002650.

90. Nukuzuma S, Takasaka T, Zheng H-Y, Zhong S, Chen Q, Kitamura T, *et al*. Subtype I BK polyomavirus strains grow more efficiently in human renal epithelial cells than subtype IV strains. *J Gen Virol* 2006 ; 87 : 1893-901.

91. Zheng H-Y, Nishimoto Y, Chen Q, Hasegawa M, Zhong S, Ikegaya H, *et al*. Relationships between BK virus lineages and human populations. *Microbes Infect* 2007 ; 9(2) : 204-13.

92. Yogo Y, Sugimoto C, Zhong S, Homma Y. Evolution of the BK polyomavirus : epidemiological, anthropological and clinical implications. *Rev Med Virol* 2009 ; 19 : 185-99.

93. Luo C, Hirsch H, Kant J, Randhawa P. VP-1 Quasispecies in Human Infection with Polyomavirus BK. *J Med Virol* 2012 ; 84 : 152-61.

94. Boukoum H, Nahdi I, Sahtout W, Skhiri H, Segondy M, Aouni M. BK polyomavirus genotypes and nephropathy : is there a relationship? *Transpl Infect Dis* 2016 ; 18 : 309-11.

95. Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, *et al*. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs : a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999 ; 67 : 918-22.

96. Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalquen P, *et al*. Polyomavirus infection of renal allograft recipients : from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol JASN* 1999 ; 10 : 1080-9.

97. Hirsch HH, Randhawa P. AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013 ; 13 Suppl 4 : 179-88.

98. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, *et al*. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 488-96.

99. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, *et al*. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999 ; 67 : 103-9.

100. Ramos E, Drachenberg CB, Portocarrero M, Wali R, Klassen DK, Fink JC, *et al*. BK virus nephropathy diagnosis and treatment : experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transpl* 2002 : 143-53.

101. Sharma SG, Nickeleit V, Herlitz LC, de Gonzalez AK, Stokes MB, Singh HK, *et al*. BK polyoma virus nephropathy in the native kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 620-31.

102. Vigil D, Konstantinov NK, Barry M, Harford AM, Servilla KS, Kim YH, *et al*. BK nephropathy in the native kidneys of patients with organ transplants : Clinical spectrum of BK infection. *World J Transplant* 2016 ; 6 : 472-504.

103. Vera-Sempere FJ, Rubio L, Felipe-Ponce V, Garcia A, Sanahuja MJ, Zamora I, *et al*. Renal donor implication in the origin of BK infection : analysis of genomic viral subtypes. *Transplant Proc* 2006 ; 38 : 2378-81.

104. Schmitt C, Raggub L, Linnenweber-Held S, Adams O, Schwarz A, Heim A. Donor origin of BKV replication after kidney transplantation. *J Clin Virol* ; 59 : 120-5. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653213005052 [cited 2014 Jan 21].

105. Funk GA, Gosert R, Comoli P, Ginevri F, Hirsch HH. Polyomavirus BK replication dynamics in vivo and in silico to predict cytopathology and viral clearance in kidney transplants. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 2368-77.

106. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008 ; 41 : 11-8.

107. Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 1982 ; 20 : 256-8.

108. Azzi A, Cesaro S, Laszlo D, Zakrzewska K, Ciappi S, De Santis R, *et al*. Human polyomavirus BK (BKV) load and haemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. *J Clin Virol* 1999 ; 14 : 79-86.

109. Bouvard V, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, *et al*. Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 339-40.

110. van Aalderen MC, Yapici Ü, van der Pol JA, de Reijke TM, van Donselaar-van der Pant K a. MI, Florquin S, *et al*. Polyomavirus BK in the pathogenesis of bladder cancer. *Neth J Med* 2013 ; 71 : 26-8.

111. Nickeleit V, Singh HK, Kenan DJ, Mieczkowski PA. The two-faced nature of BK polyomavirus : lytic infection or non-lytic large-T-positive carcinoma. *J Pathol* 2018 ; 246 : 7-11.

112. Abend JR, Jiang M, Imperiale MJ. BK virus and human cancer : innocent until proven guilty. *Semin Cancer Biol* 2009 ; 19 : 252-60.

113. Dalianis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology* 2013 ; 437 : 63-72.

114. Delbue S, Ferrante P, Provenzano M, Polyomavirus M. BK and prostate cancer : an unworthy scientific effort? *Oncoscience* 2014 ; 1 : 296-303.

115. Papadimitriou JC, Randhawa P, Rinaldo CH, Drachenberg CB, Alexiev B, Hirsch HH. BK Polyomavirus Infection and Renourinary Tumorigenesis. *Am J Transplant* 2016 ; 16 : 398-406.

116. Abend JR, Low JA, Imperiale MJ. Global effects of BKV infection on gene expression in human primary kidney epithelial cells. *Virology* 2010 ; 397 : 73-9.

117. Giacobbi NS, Gupta T, Coxon AT, Pipas JM. Polyomavirus T antigens activate an antiviral state. *Virology* 2015 ; 476 : 377-85.

118. Mahon C, Liang B, Tikhanovich I, Abend JR, Imperiale MJ, Nasheuer HP, *et al*. Restriction of human polyomavirus BK virus DNA replication in murine cells and extracts. *J Virol* 2009 ; 83 : 5708-17.

119. Abend JR, Low JA, Imperiale MJ. Inhibitory effect of gamma interferon on BK virus gene expression and replication. *J Virol* 2007 ; 81 : 272-9.

120. Ribeiro A, Wörnle M, Motamedi N, Anders HJ, Gröne EF, Nitschko H, *et al*. Activation of innate immune defense mechanisms contributes to polyomavirus BK-associated nephropathy. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 100-11.

121. Ribeiro A, Merkle M, Motamedi N, Nitschko H, Köppel S, Wörnle M. BK virus infection activates the TNFα/TNF receptor system in Polyomavirus-associated nephropathy. *Mol Cell Biochem* 2016 ; 411 : 191-9.

122. Kariminik A, Yaghobi R, Dabiri S. Innate Immunity and BK Virus : Prospective Strategies. *Viral Immunol* 2016 ; 29 : 74-82.

123. Scherer M, Stamminger T. Emerging Role of PML Nuclear Bodies in Innate Immune Signaling. *J Virol* 2016 ; 90 : 5850-4.

124. Shalginskikh N, Poleshko A, Skalka AM, Katz RA. Retroviral DNA methylation and epigenetic repression are mediated by the antiviral host protein Daxx. *J Virol* 2013 ; 87 : 2137-50.

125. Reichelt M, Wang L, Sommer M, Perrino J, Nour AM, Sen N, *et al*. Entrapment of viral capsids in nuclear PML cages is an intrinsic antiviral host defense against varicella-zoster virus. *PLoS Pathog* 2011 ; 7 : e1001266.

126. Jiang M, Entezami P, Gamez M, Stamminger T, Imperiale MJ. Functional reorganization of promyelocytic leukemia nuclear bodies during BK virus infection. *mBio* 2011 ; 2 : e00281-00210.

127. Longhi G, Pietropaolo V, Mischitelli M, Longhi C, Conte MP, Marchetti M, *et al*. Lactoferrin inhibits early steps of human BK polyomavirus infection. *Antiviral Res* 2006 ; 72 : 145-52.

128. Womer KL, Huang Y, Herren H, Dibadj K, Peng R, Murawski M, *et al*. Dendritic cell deficiency associated with development of BK viremia and nephropathy in renal transplant recipients. *Transplantation* 2010 ; 89 : 115-23.

129. Trydzenskaya H, Juerchott K, Lachmann N, Kotsch K, Kunert K, Weist B, *et al*. The genetic predisposition of natural killer cell to BK virus-associated nephropathy in renal transplant patients. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 359-65.

130. Bauman Y, Nachmani D, Vitenshtein A, Tsukerman P, Drayman N, Stern-Ginossar N, *et al*. An identical miRNA of the human JC and BK polyoma viruses targets the stress-induced ligand ULBP3 to escape immune elimination. *Cell Host Microbe* 2011 ; 9 : 93-102.

131. Binggeli S, Egli A, Schaub S, Binet I, Mayr M, Steiger J, *et al*. Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 1131-9.

132. Mueller K, Schachtner T, Sattler A, Meier S, Friedrich P, Trydzenskaya H, *et al*. BK-VP3 as a new target of cellular immunity in BK virus infection. *Transplantation* 2011 ; 91 : 100-7.

133. Weist BJD, Schmueck M, Fuehrer H, Sattler A, Reinke P, Babel N. The role of CD4(+) T cells in BKV-specific T cell immunity. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2014 ; 203 : 395-408.

134. Schachtner T, Müller K, Stein M, Diezemann C, Sefrin A, Babel N, *et al*. BK virus-specific immunity kinetics : a predictor of recovery from polyomavirus BK-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2011 ; 11 : 2443-52.

135. Schmidt T, Adam C, Hirsch HH, Janssen MWW, Wolf M, Dirks J, *et al*. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. *Am J Transplant* 2014 ; 14 : 1334-45.

136. Trydzenskaya H, Sattler A, Müller K, Schachtner T, Dang-Heine C, Friedrich P, *et al*. Novel approach for improved assessment of phenotypic and functional characteristics of BKV-specific T-cell immunity. *Transplantation* 2011 ; 92 : 1269-77.

137. Zhou W, Sharma M, Martinez J, Srivastava T, Diamond DJ, Knowles W, *et al*. Functional characterization of BK virus-specific CD4+ T cells with cytotoxic potential in seropositive adults. *Viral Immunol* 2007 ; 20 : 379-88.

138. van Aalderen MC, Remmerswaal EBM, Heutinck KM, ten Brinke A, Pircher H, van Lier RAW, *et al*. Phenotypic and functional characterization of circulating polyomavirus BK VP1-specific CD8+ T cells in healthy adults. *J Virol* 2013 ; 87 : 10263-72.

139. Comoli P, Binggeli S, Ginevri F, Hirsch HH. Polyomavirus-associated nephropathy : update on BK virus-specific immunity. *Transpl Infect Dis* 2006 ; 8 : 86-94.

140. Comoli P, Cioni M, Basso S, Gagliardone C, Potenza L, Verrina E, *et al*. Immunity to Polyomavirus BK Infection : Immune Monitoring to Regulate the Balance between Risk of BKV Nephropathy and Induction of Alloimmunity. *Clin Dev Immunol* [Internet] 2013 ; 2013 : 256923. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755406/ [cited 2014 Sep 24].

141. Chen Y, Trofe J, Gordon J, Du Pasquier RA, Roy-Chaudhury P, Kuroda MJ, *et al*. Interplay of cellular and humoral immune responses against BK virus in kidney transplant recipients with polyomavirus nephropathy. *J Virol* 2006 ; 80 : 3495-505.

142. Randhawa PS, Popescu I, Macedo C, Zeevi A, Shapiro R, Vats AN, *et al*. Detection of CD8+ T cells sensitized to BK virus large T antigen in healthy volunteers and kidney transplant recipients. *Hum Immunol* 2006 ; 67 : 298-302.

143. Renner FC, Dietrich H, Bulut N, Celik D, Freitag E, Gaertner N, *et al*. The risk of polyomavirus-associated graft nephropathy is increased by a combined suppression of CD8 and CD4 cell-dependent immune effects. *Transplant Proc* 2013 ; 45 : 1608-10.

144. Schachtner T, Stein M, Babel N, Reinke P. The Loss of BKV-specific Immunity From Pretransplantation to Posttransplantation Identifies Kidney Transplant Recipients at Increased Risk of BKV Replication. *Am J Transplant* 2015 ; 15 : 2159-69.

145. Quaglia M, Cena T, Fenoglio R, Musetti C, Cagna D, Radin E, *et al*. Immune function assay (immunknow) drop over first 6 months after renal transplant : a predictor of opportunistic viral infections? *Transplant Proc* 2014 ; 46 : 2220-3.

146. Babel N, Volk H-D, Reinke P. BK polyomavirus infection and nephropathy : the virus-immune system interplay. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7 : 399-406.

147. Hammer MH, Brestrich G, Andree H, Engelmann E, Rosenberger C, Tillmann H, *et al*. HLA type-independent method to monitor polyoma BK virus-specific CD4 and CD8 T-cell immunity. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 625-31.

148. Hirsch HH. BK virus : opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 354-60.

149. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P, *et al*. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1103-9.

150. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy : impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 1250-7.

151. Bogdanovic G, Priftakis P, Taemmeraes B, Gustafsson A, Flaegstad T, Winiarski J, *et al*. Primary BK virus (BKV) infection due to possible BKV transmission during bone marrow transplantation is not the major cause of hemorrhagic cystitis in transplanted children. *Pediatr Transplant* 1998 ; 2 : 288-93.

152. Drummond JE, Shah KV, Saral R, Santos GW, Donnenberg AD. BK virus specific humoral and cell mediated immunity in allogeneic bone marrow transplant (BMT) recipients. *J Med Virol* 1987 ; 23 : 331-44.

153. Schneidawind D, Schmitt A, Wiesneth M, Mertens T, Bunjes D, Freund M, *et al*. Polyomavirus BK-specific CD8+ T cell responses in patients after allogeneic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2010 ; 51 : 1055-62.

154. Knowles WA, Gibson PE, Gardner SD. Serological typing scheme for BK-like isolates of human polyomavirus. *J Med Virol* 1989 ; 28 : 118-23.

155. Viscidi RP, Rollison DEM, Viscidi E, Clayman B, Rubalcaba E, Daniel R, *et al*. Serological cross-reactivities between antibodies to simian virus 40, BK virus, and JC virus assessed by virus-like-particle-based enzyme immunoassays. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003 ; 10 : 278-85.

156. Bodaghi S, Comoli P, Bösch R, Azzi A, Gosert R, Leuenberger D, *et al*. Antibody responses to recombinant polyomavirus BK large T and VP1 proteins in young kidney transplant patients. *J Clin Microbiol* 2009 ; 47 : 2577-85.

157. Rosen S, Harmon W, Krensky AM, Edelson PJ, Padgett BL, Grinnell BW, *et al*. Tubulo-interstitial nephritis associated with polyomavirus (BK type) infection. *N Engl J Med* 1983 ; 308 : 1192-6.

158. Ginevri F, De Santis R, Comoli P, Pastorino N, Rossi C, Botti G, *et al*. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients : a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation* 2003 ; 75 : 1266-70.

159. Smith JM, McDonald RA, Finn LS, Healey PJ, Davis CL, Limaye AP. Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 2109-17.

160. Bohl DL, Brennan DC, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Major EO, Storch GA. BK virus antibody titers and intensity of infections after renal transplantation. *J Clin Virol* 2008 ; 43 : 184-9.

161. Wunderink HF, van der Meijden E, van der Blij-de Brouwer CS, Mallat MJK, Haasnoot GW, van Zwet EW, *et al*. Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2017 ; 17 : 161-72.

162. Solis M, Velay A, Porcher R, Domingo-Calap P, Soulier E, Joly M, *et al*. Neutralizing Antibody-Mediated Response and Risk of BK Virus-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 326-34.

163. Nickeleit V, Singh HK, Rivier LH. Antibodies Can Extenuate Polyomavirus Infections. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 1577.

164. Solis M, Velay A, Moulin B, Caillard S, Fafi-Kremer S. The Authors Reply. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 1578.

165. Peretti A, Geoghegan EM, Pastrana DV, Smola S, Feld P, Sauter M, *et al*. Characterization of BK Polyomaviruses from Kidney Transplant Recipients Suggests a Role for APOBEC3 in Driving In-Host Virus Evolution. *Cell Host Microbe* 2018 ; 23 : 628-635.e7.

166. Arthur RR, Dagostin S, Shah KV. Detection of BK virus and JC virus in urine and brain tissue by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989 ; 27 : 1174-9.

167. Wong ASY, Chan K-H, Cheng VCC, Yuen K-Y, Kwong Y-L, Leung AYH. Relationship of pretransplantation polyoma BK virus serologic findings and BK viral reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 830-7.

168. Wunderink HF, van der Meijden E, van der Blij-de Brouwer CS, Zaaijer HL, Kroes ACM, van Zwet EW, *et al*. Stability of BK polyomavirus IgG seroreactivity and its correlation with preceding viremia. *J Clin Virol* 2017 ; 90 : 46-51.

169. Laskin BL, Sullivan KE, Hester J, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Antibodies to BK virus in children prior to allogeneic hematopoietic cell transplant. *Pediatr Blood Cancer* 2015 ; 62 : 1670.

170. Small JA, Khoury G, Jay G, Howley PM, Scangos GA. Early regions of JC virus and BK virus induce distinct and tissue-specific tumors in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986 ; 83 : 8288-92.

171. Schaffhausen BS, Roberts TM. Lessons from polyoma middle T antigen on signaling and transformation : A DNA tumor virus contribution to the war on cancer. *Virology* 2009 ; 384 : 304-16.

172. Kemball CC, Lee EDH, Vezys V, Pearson TC, Larsen CP, Lukacher AE. Late priming and variability of epitope-specific CD8+ T cell responses during a persistent virus infection. *J Immunol* 2005 ; 174 : 7950-60.

173. Lin E, Kemball CC, Hadley A, Wilson JJ, Hofstetter AR, Pack CD, *et al*. Heterogeneity among viral antigen-specific CD4+ T cells and their de novo recruitment during persistent polyomavirus infection. *J Immunol* 2010 ; 185 : 1692-700.

174. Frost EL, Lukacher AE. The importance of mouse models to define immunovirologic determinants of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Immunol* 2014 ; 5 : 646.

175. Han Lee ED, Kemball CC, Wang J, Dong Y, Stapler DC, Hamby KM, *et al*. A mouse model for polyomavirus-associated nephropathy of kidney transplants. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 913-22.

176. Albrecht JA, Dong Y, Wang J, Breeden C, Farris AB, Lukacher AE, *et al*. Adaptive immunity rather than viral cytopathology mediates polyomavirus-associated nephropathy in mice. *Am J Transplant* 2012 ; 12 : 1419-28.

177. Broekema NM, Imperiale MJ. Efficient propagation of archetype BK and JC polyomaviruses. *Virology* 2012 ; 422 : 235-41.

178. Li R, Sharma BN, Linder S, Gutteberg TJ, Hirsch HH, Rinaldo CH. Characteristics of polyomavirus BK (BKPyV) infection in primary human urothelial cells. *Virology* 2013 ; 440 : 41-50.

179. Justice JL, Verhalen B, Kumar R, Lefkowitz EJ, Imperiale MJ, Jiang M. Quantitative Proteomic Analysis of Enriched Nuclear Fractions from BK Polyomavirus-Infected Primary Renal Proximal Tubule Epithelial Cells. *J Proteome Res* 2015 ; 14 : 4413-24.

180. Jiang M, Zhao L, Gamez M, Imperiale MJ. Roles of ATM and ATR-mediated DNA damage responses during lytic BK polyomavirus infection. *PLoS Pathog* 2012 ; 8 : e1002898.

181. Verhalen B, Justice JL, Imperiale MJ, Jiang M. Viral DNA replication-dependent DNA damage response activation during BK polyomavirus infection. *J Virol* 2015 ; 89 : 5032-9.

182. Schowalter RM, Reinhold WC, Buck CB. Entry tropism of BK and Merkel cell polyomaviruses in cell culture. *PloS One* 2012 ; 7 : e42181.

183. Jeffers-Francis LK, Burger-Calderon R, Webster-Cyriaque J. Effect of Leflunomide, Cidofovir and Ciprofloxacin on replication of BKPyV in a salivary gland in vitro culture system. *Antiviral Res* 2015 ; 118 : 46-55.

184. Burger-Calderon R, Madden V, Hallett RA, Gingerich AD, Nickeleit V, Webster-Cyriaque J. Replication of oral BK virus in human salivary gland cells. *J Virol* 2014 ; 88 : 559-73.

185. Barth H, Solis M, Kack-Kack W, Soulier E, Velay A, Fafi-Kremer S. In Vitro and In Vivo Models for the Study of Human Polyomavirus Infection. *Viruses* 2016 ; 8 : pii : E292.

186. Teunissen EA, de Raad M, Mastrobattista E. Production and biomedical applications of virus-like particles derived from polyomaviruses. *J Control Release* 2013 ; 172 : 305-21.

187. Viscidi RP, Rollison DE, Sondak VK, Silver B, Messina JL, Giuliano AR, *et al*. Age-specific seroprevalence of Merkel cell polyomavirus, BK virus, and JC virus. *Clin Vaccine Immunol CVI* 2011 ; 18 : 1737-43.

188. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, Medipalli R, Van-Why SK, Cronin DC, *et al*. Donor and recipient BKV-specific IgG antibody and posttransplantation BKV infection : a prospective single-center study. *Transplantation* 2013 ; 95 : 896-902.

189. Randhawa P, Pastrana DV, Zeng G, Huang Y, Shapiro R, Sood P, *et al*. Commercially Available Immunoglobulins Contain Virus Neutralizing Antibodies Against All Major Genotypes of Polyomavirus BK. *Am J Transplant* 2015 ; 15 : 1014-20.