

Sujet de thèse :

Étude des mécanismes de haute pathogénicité du virus Nipah

Encadrant : Branka HORVAT, branka.horvat@inserm.fr

Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI)

INSERM U1111, CNRS UMR5308, Université Lyon 1, ENS-Lyon, 21 Av. Tony Garnier, 69007 LYON

Tel : 33 4 37 28 23 92 FAX : 33 4 37 28 23 91

Site web : <http://ciri.inserm.fr/les-equipes/toutes-nos-equipes/immunobiologie-des-infections-virales/themes-de-recherche/>

Financement : bourse DGA-INSERM (3 ans à partir de 1/10/2018, nationalité UE requise)

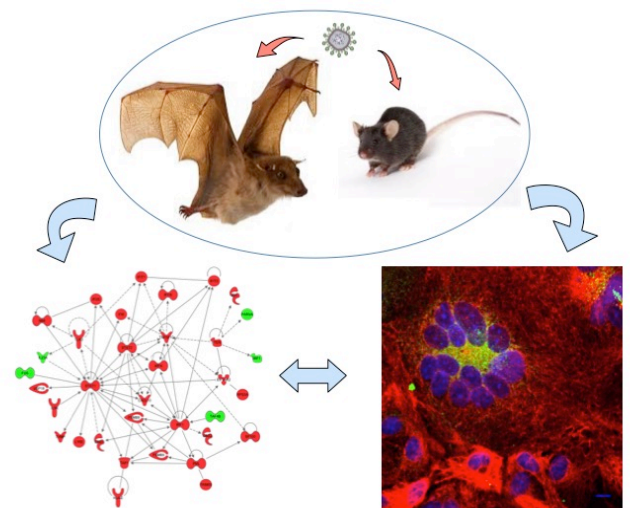
Applications : envoyer le CV avec une lettre de référence à B. Horvat **avant 10 Juillet**

Description du sujet de thèse

Le virus Nipah (NiV) est un *Paramyxovirinae* hautement pathogène appartenant au genre *Henipavirus* apparu en 1998 en Malaisie. Le NiV infecte un large panel de mammifères, de son hôte réservoir naturel, la chauve-souris frugivore *Pteropus sp.*, en passant par le porc jusqu'à l'Homme. Des épidémies de NiV responsables d'encéphalite réémergent en Asie de Sud régulièrement, avec un taux de mortalité 40-90%. La transmission interhumaine augmente la capacité du NiV à provoquer des épidémies mortelles chez l'Homme. Enfin, la répartition géographique des *Henipavirus* s'étend actuellement au-delà de l'Australie et de l'Asie, accroissant le risque d'exposition de la population humaine à ce genre de virus, classé parmi les plus pathogènes. Comme pour les épisodes précédents d'Ebola, l'infection par NiV reste sporadique et semble jusqu'à présent affecter uniquement de petites zones géographiques. Toutefois, NiV peut avoir un potentiel pandémique mondial. La sensibilité humaine, le large spectre d'hôte et la transmission inter-espèces des *Henipavirus* ont conduit à leur classification en tant qu'agents pathogènes de niveau 4. A ce jour, il n'existe ni vaccin, ni traitement thérapeutique efficace pour lutter contre les flambées épidémiques de ces virus.

Le projet de thèse vise à mieux comprendre les mécanismes de haute pathogénicité du virus Nipah chez l'Homme et l'absence de pathogénicité chez son hôte naturel, les chauves-souris frugivores. De récents travaux de notre équipe ont montré que les protéines non structurales du virus Nipah moduleraient la réponse inflammatoire, mais les mécanismes sous-jacents restent à découvrir. Les mécanismes expliquant l'absence de pathogénicité chez la souris et la chauve-souris sont encore inconnus. Chez la souris, un déficit des récepteurs à l'IFN α/β entraîne une pathologie mortelle après infection par les *Henipavirus*, et constitue donc une piste à approfondir. Chez l'hôte réservoir, les interactions moléculaires entre les *Henipavirus* et les voies de signalisation cellulaires restent inconnues, malgré l'enjeu majeur qu'ils constituent pour la compréhension de la pathogénicité des *Henipavirus* (ainsi que des nombreux autres virus hébergés par la chauve-souris, comprenant les virus Ebola, Marbourg, SARS et MERS). Les différences de pathogénicité des *Henipavirus* observées chez l'Homme, la souris et la chauve-souris, pourraient être liées, du moins en partie, à des jeux d'interactions des *Henipavirus* avec les cascades de signalisation de l'immunité innée qui diffèrent entre les espèces. Le projet de thèse vise à étudier les interactions des protéines non structurales du virus Nipah avec les voies de signalisation de la réponse immunitaire innée chez

l'homme, et plus particulièrement la voie NF- κ B. Les autres candidats potentiellement impliqués dans la régulation de l'infection par le virus Nipah sont en train d'être identifiés dans l'équipe par l'approche de sélections positives et seront analysés au cours de la thèse. Dans l'ensemble, ce projet vise à identifier de nouveaux mécanismes de pathogénicité du virus Nipah et engendrerait des perspectives innovantes pour un traitement efficace contre cette infection émergente hautement létale.



Références de l'équipe sur le sujet de la thèse :

1. Mathieu C., Porotto M., Figueira T., Horvat B., Moscona A. Fusion inhibitory lipopeptides engineered for prophylaxis of Nipah virus in primates. **J. Infect. Dis.** 218(2): 218-227, 2018
2. Enchery F., Horvat B. : Understanding the interaction between henipaviruses and their natural host, fruit bats: paving the way towards control of highly lethal infection in humans. **Internat. Rev. Immunol.** Jan 6:1-14, 2017
3. Guillaume-Vasselin V., Lemaitre L., Dhondt K.P., Tedeschi L, Poulard A., Charreyre C. and Horvat B.: Protection from Hendra virus infection with Canarypox recombinant vaccine. **Nature PJ Vaccines**, 1: 16003, 2016. doi:10.1038/npjvaccines.2016.3
4. Mathieu C., Dhondt K.P., Châlons M., Mély S., Raoul H., Negre D., Cosset F.L., Gerlier D., Vivès R.R., and Horvat B. : Heparan Sulfate-dependent enhancement of Henipavirus infection. **mBio**, (2): e02427-14, 2015..
5. Mathieu C. & Horvat B., Henipavirus pathogenesis and anti-viral approaches. **Expert Rev Anti Infect Ther**, 29:1-12, 2015.
6. Dhondt K.P., Mathieu C., Chalons M., Reynaud J.M., Vallve A., Raoul H. and Horvat B. Type I interferon signaling protects mice from lethal Henipavirus infection. **J. Infect. Dis.** 207: 142-150, 2013.
7. Mathieu C., Guillaume V., Volchkova V.A., Pohl C., Jacquot, Looi R.Y., Wong K.T., Legras-Lachuer C., Volchkov V.E., Lachuer J. and Horvat B. : Nonstructural Nipah virus C protein regulates both the early host proinflammatory response and viral virulence. **J. Virol.**, 86(19): 10766-10775, 2012.
8. Mathieu C., Guillaume V., Sabine A., Ong K.C., Wong K.T., Legras-Lachuer C. and Horvat B. Lethal Nipah Virus infection induces rapid overexpression of CXCL10. **PLoS One** 7(2): e32157, 2012.
9. Mathieu C., Pohl C., Szecsi J., Trajkovic-Bodenec S., Devergnas S., Raoul H., Cosset F.L., Gerlier D., Wild T.F. and Horvat B. Nipah Virus uses leukocytes for efficient dissemination within a host. **J. Virol.** 85: 7863-71, 2011. (*Editor's Spotlight*)
10. Marianneau P., Guillaume V., Wong K.T., Badmanathan M., Looi R.Y., Murri S., Loth P., Tordo N., Wild T.F., Horvat B., and Contamin H.: Primate model for the emergent Nipah virus infection. **Emerg. Infect. Dis.** 16:507-510, 2010.