

Monsieur Vincent THON-HON soutiendra sa thèse de doctorat en Biochimie - Immunologie, intitulée : " Étude de la réponse immunitaire innée des cellules humaines de la peau infectées par des Alphavirus ", sous la direction de Monsieur Philippe GASQUE, le :

Mardi 10 décembre 2013
A partir de 14h00
Amphithéâtre 177
Parc Technologique Universitaire

Composition du jury :

- Madame Marie-Christine JAFFAR BANDJEE, Praticien Hospitalier, CHU Félix Guyon
- Monsieur Philippe DESPRES, Directeur de Recherches, Institut Pasteur - Paris
- Monsieur Philippe GASQUE, Professeur, Université de La Réunion
- Monsieur Gilles GADEA, Chargé de Recherche - INSERM - Montpellier
- Monsieur Jean-Jacques HOARAU, Maître de Conférences, H.D.R., Université de La Réunion
- Monsieur Axel PERIANIN, Directeur de Recherche – CNRS, Université Paris Diderot – Paris 7

Résumé:

Le virus Chikungunya (CHIKV) appartient au genre *Alphavirus*. Il cause une maladie fébrile principalement caractérisée par des douleurs articulaires (arthralgies) et des éruptions cutanées. La transmission à l'Homme s'effectue par piqûre de moustiques infectés, du genre *Aedes* (*Ae. albopictus*). Le CHIKV se réplique ensuite dans la peau, en particulier dans les fibroblastes qui sont ses principales cibles, et se dissémine dans l'organisme. Il a été montré que les fibroblastes sont différemment infectés par le CHIKV et que la voie interféron (IFN) joue un rôle important dans la défense antivirale. Au cours de ma thèse, je me suis d'abord attaché à comparer la sensibilité et la réponse IFN de) des deux lignées de fibrosarcomes humains β et α -type I (IFN- Hs 633T et HT-1080 après infection par le CHIKV. Dans cette première étude (Article 1), j'ai montré que la lignée Hs 633T est la plus sensible à l'infection virale avec 63% de cellules infectées et une production virale 30 fois supérieure à celle de HT-1080 à 48h post-infection (pi). Nos résultats montrent que , ISG54 et β 1'expression des gènes de la voie IFN (RIG-I, IFN- ISG56) est plus importante chez Hs 633T à 48h pi. Cependant, dans les deux lignées, le CHIKV inhibe de façon similaire l'expression nucléaire d'un médiateur transductionnel de la réponse IFN, la protéine phospho-STAT1. L'expression et la distribution d'une autre protéine antivirale impliquée dans l'inflammation, HMGB1, a été analysée dans des cultures primaires de fibroblastes synoviaux (articulaires) humains infectées *in vitro* par le CHIKV. Nos résultats préliminaires (non publiés) montrent qu'HMGB1 est exprimée dans le noyau mais également dans le cytoplasme des fibroblastes synoviaux infectés. Nos données n'ont pas permis de détecter la forme soluble (sécritée) d'HMGB1.

Dans le cadre des manifestations cutanées provoquées par les *Alphavirus*, nous avons émis l'hypothèse que les mélanocytes seraient impliqués dans la réponse immunitaire innée cutanée (Manuscrit 1, en cours de révision). Nous avons ainsi choisi la lignée humaine de mélanome SK-MEL-28 infectée par l'*Alphavirus* Ross River (RRV) en tant que modèle afin d'étudier la sensibilité et la réponse médiée par les IFNs de type I. Cette étude a montré que les mélanocytes sont sensibles à l'infection par RRV avec 44% de cellules infectées à 48h pi, et une augmentation de l'expression des ISG15, 54 et 56. De plus, le virus RRV interfère

également avec la réponse IFN via l'inhibition de l'expression nucléaire de phospho-STAT1 et de phospho-STAT2.

En conclusion, nous avons démontré que les cellules de la peau (fibroblastes et mélanocytes) sont sensibles aux *Alphavirus* et sont capables d'engager une réponse immunitaire innée antivirale. Néanmoins l'activation de la voie IFN ne suffirait pas à elle seule à contrôler et éliminer l'infection. Ces différents modèles de cellules cutanées sont d'intérêts en vue de comprendre le mode d'action moléculaire des *Alphavirus* et d'évaluer la contribution d'autres réponses antivirales telles que la mort cellulaire programmée (l'apoptose) et l'autophagie.

Mots-clés:

Alphavirus, Chikungunya, Ross River, fibroblastes, mélanocytes, interféron, phospho-STAT, arthralgies persistantes, arthrite rhumatoïde, HMGB1, fibroblastes synoviaux

La soutenance est publique