



université PARIS-SACLAY

"RÔLE DES PROTÉASES ET DE LEURS RÉCEPTEURS ANNEXINE II ET PAR2 ET DE LA MOLÉCULE IMMUNOSUPPRESSIVE HLAG AU COURS DES INFECTIONS À INFLUENZA VIRUS" PAR FANNY LE BOUDER

Discipline : Virologie, Laboratoire : VIM - UR 892 - Unité de Virologie et D'Immunologie Moléculaires

Résumé :

La grippe est une maladie infectieuse et contagieuse, causée par les virus Influenza, entraînant des pertes humaines et économiques importantes au cours d'épidémies saisonnières ou de pandémies plus espacées dans le temps. Ces infections récurrentes mettent en évidence la menace permanente causée par ces virus. La présence de protéases au niveau des sites infectieux est l'un des facteurs majeurs contrôlant le tropisme et la virulence. L'étude des protéases et de leurs récepteurs constitue donc un sujet de recherche majeur dans la compréhension de la pathogénicité des Influenza virus. Dans un premier temps, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au rôle de la protéase sérique plasminogène et de son récepteur Annexine II afin de mieux

comprendre les mécanismes permettant aux virus de disséminer dans l'organisme. Au-delà du rôle de clivage protéolytique direct des protéines virales, les protéases peuvent participer à la pathogénicité des virus Influenza en activant des récepteurs cellulaires. Nous nous sommes donc intéressés à une famille de récepteurs nommés PARs (Protease-Activated-Receptors) et plus particulièrement PAR-2 connu pour réguler la réponse inflammatoire de l'hôte. Ces molécules (Annexine II et PAR-2) représentent un intérêt thérapeutique majeur dans la lutte contre les infections aux virus Influenza. Enfin, il est indispensable de comprendre les stratégies développées par les virus Influenza pour échapper à l'action du système immunitaire. En particulier, l'induction de molécules de tolérance immunitaire au niveau de la cellule infectée, constituerait un mécanisme très efficace pour le virus afin de contrecarrer la réponse antivirale de l'hôte. Dans ce but, nous nous sommes intéressés au rôle de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I non classique (HLA-G) dont l'expression permettrait de contrôler la réponse immunitaire de l'hôte durant l'infection.

Abstract:

Flu is one of the most common infectious diseases in humans caused by Influenza viruses occurring as seasonal epidemic and sporadic pandemic outbreaks. The recurring infections highlight the permanent threat caused by these viruses. Tropism and virulence of influenza is determined by host cellular proteases. Researches on proteases and their receptors constitute a major subject in the comprehension of Influenza pathogenicity. In a first time, we particularly interested in the role of the serum protease plasminogen and his Annexin II receptor in order to better understand the mechanisms implied in dissemination. In addition to the direct proteolytic cleavage of viral proteins, proteases can also participate in the pathogenicity of influenza through the activation of cellular receptors. Therefore, we interested in a family of receptors called PARs (Protease-Activated Receptors) and more precisely in PAR-2 which can regulate the host inflammatory response. These two proteases receptors families (Annexin II and PAR-2) represent a major therapeutic interest in fighting against viral infections. Finally, a better understanding of strategies developed by Influenza viruses to bypass the immune system is required. Particularly, induction of tolerogenic molecules constitutes an efficient mechanism for the virus to evade the host antiviral response. In light of this observation, we provide evidence suggesting that the non-classical human leukocyte antigen class I (HLA-G) molecule is important to control the host immune response during infection.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Philippe GOSSET, Chargé de recherche, Centre d'infection et d'immunité, Université Lille Nord de France, Lille – Rapporteur

Daniel MARC, Chargé de recherche, Unité de recherche Infectiologie Animale et Santé Publique, INRA Centre de Tours – Rapporteur

Abdenour BENMANSOUR, Directeur de recherche, Unité de Virologie et Immunologie Moléculaires, INRA Jouy-en-Josas - Directeur de thèse

Jean-Michel ROSSIGNOL, Professeur des Universités, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Examineur

Marc NADAL, Professeur des Universités, Institut de Génétique et Microbiologie, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Examineur

Nadia NAFFAKH, Chargée de recherche, Université Paris 7 – Examineur

Contact : DREDVal service FED : theses@uvsq.fr