"INTERACTIONS HÔTES – PATHOGÈNES " PAR FABIENNE MISGUICH

Discipline : Microbiologie

Résumé :
Les agents pathogènes ont développé des stratégies sophistiquées pour infecter, se propager et persister au sein de leurs hôtes. L'ensemble de ma carrière s'est orientée vers l'étude des interactions hôtes-pathogènes au niveau moléculaire, cellulaire voire au niveau de l'organisme entier dans le but d'identifier de nouvelles cibles pour le diagnostic, la vaccination et le traitement. J'ai eu l'opportunité d' étudier 3 modèles différents : les infections par les coccidies aviaires, l'amibiase intestinale humaine et enfin les infections humaines par des mycobactéries opportunistes.
L'intestin des poulets est sujet au parasitisme par des Eimeria, coccidie au développement intracellulaire et entraîne une entérite qui altère les performances des animaux et qui peut être mortelle. J'ai produit des candidats vaccins et développé des formules adjuvantes (ISCOMs) orientée vers la vaccination orale chez le Poulet et réalisé des essais de vaccination partiellement protecteurs. J'ai aussi développé de nouveaux outils absents chez le Poulet, notamment une banque d'anticorps recombinants de Poulet (ScFv) produits en phage, afin de relancer un crible à plus grande échelle des antigènes les plus

immunoprotecteurs vis-à-vis de cette parasitose.
L’amibiase humaine est une parasitose intrigante dans le sens où le parasite se comporte dans la majorité des cas comme un commensal mais le parasite peut devenir pathogénique provoquant des abcès intestinaux ou hépatiques pouvant conduire à la mort. Les évènements qui caractérisent la progression de l’amibiase invasive sont seulement en partie connus par l’absence de modèle animal permettant de reproduire une infection intestinale. Mon objectif a été de développer un modèle porcin d’amibiase intestinale s’appuyant sur la proximité phylogénétique de ces animaux avec l’homme, la robustesse de ce modèle animal pour étudier d’autres pathologies humaines, la connaissance de leur génome, la mise à disposition de nombreux phénotypes et la possibilité de manipuler la flore intestinale de ces animaux.
La mucoviscidose est une maladie génétique mortelle. Le dysfonctionnement de la protéine CFTR entraîne une accumulation de sécrétions visqueuses épaisses, conduisant à une obstruction des voies respiratoires et une inflammation. Cela transforme l'environnement pulmonaire en un environnement favorable à l'accumulation et à la prolifération d'agents pathogènes, dont Mycobacterium abscessus, véritable mycobactérie opportuniste. J’ai encadré des doctorant·ess qui ont mis en évidence certains facteurs responsables de ces mécanismes de la persistance de M. abscessus dans les cellules, notamment le système de sécrétion mycobactérien de type VII ESX-4 et ses substrats. Les causes de la susceptibilité particulière des patients atteints de mucoviscidose à l’infection par rapport aux patients en bonne santé ne sont pas vraiment connues. Nous avons développé un modèle de mouches de type mucoviscidose pour identifier, parmi les facteurs de l'hôte impliqués dans la réponse innée contre l'infection à M. abscessus, des candidats qui, lorsque leur expression est modulée, permettent aux mycobactéries de se maintenir de façon chronique chez ces patients.

Abstract:
Pathogens have developed sophisticated strategies to infect, spread and persist within their hosts. My career has been oriented towards the study of hostpathogen interactions at the molecular, cellular and even whole-organism level in order to identify new targets for diagnosis, vaccination and treatment. I have had the opportunity to study 3 different models: infections by avian coccidia, human intestinal amoebiasis and finally human infections by opportunistic mycobacteria.
Chicken intestines are subject to parasitism by Eimeria, a coccidia with intracellular development and leads to enteritis which alters the performance of the

animals and can be fatal. I have produced candidate vaccines and developed adjuvant formulations (ISCOMs) oriented towards oral vaccination in chickens
and carried out partially protective vaccination trials. I have also developed new tools not available in Chicken, notably a bank of recombinant chicken
antibodies (ScFv) produced in phage, in order to screen the most immunoprotective antigens against this parasitosis.
Human amoebiasis is an intriguing parasitosis in the sense that the parasite behaves in the majority of cases like a commensal but the parasite can become
pathogenic causing intestinal or liver abscesses that can lead to death. The events that characterize the progression of invasive amoebiasis are only partially
known due to the lack of an animal model to reproduce an intestinal infection. My objective was to develop a porcine model of intestinal amoebiasis based
on the phylogenetic proximity of these animals with humans, the robustness of this animal model to study other human pathologies, the knowledge of their
genome, the availability of numerous phenotypes and the ability to manipulate the intestinal flora of these animals.
Cystic fibrosis is a fatal genetic disease. The dysfunction of the CFTR protein leads to an accumulation of thick viscous secretions, leading to airway obstruction
and inflammation. This turns the lung environment into an environment conducive to the accumulation and proliferation of pathogens, including Mycobacterium
abscessus, a true opportunistic mycobacterium. I have supervised PhD students who have highlighted factors responsible for these mechanisms of
M. abscessus persistence in cells, notably the mycobacterial type VII ESX-4 secretion system and its substrates. The causes of the particular susceptibility
of cystic fibrosis patients to infection compared to healthy patients are not really known. We have recently developed a cystic fibrosis fly model to identify,
among the host factors involved in the innate response to M. abscessus infection, candidates which, when their expression is modulated, allow mycobacteria
to persist chronically in these patients

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

MEMBRES DU JURY
Mme Hélène BIERNE, DR INRAE Jouy-en-Josas, Équipe Epigénétique et Microbiologie Cellulaire (Rapporteure)
Mme Stéphanie BURY-MONÉ, PU, Université Paris-Saclay, Équipe Microbiologie moléculaire des Actinomycètes (Rapporteure)
Mme Anne SILVESTRE, CR INRAE Nouzilly, UMR Infectiologie et santé publique

(Rapporteure)
Mme Caroline DEMANGEL, Chef de groupe Immunobiologie de l'infection, Institut Pasteur (Examinatrice)
M. Jean-Louis HERRMANN, PU-PH, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, U1173 (Examinateur et Président du Jury)

Contact : DSR - Service FED : theses@uvsq.fr