« DÉFENSES INNÉES ANTIVIRALES DU POISSON ZÈBRE : DE LA SIGNALISATION AUX CELLULES SPÉCIALISÉES » PAR ELINA ALEKSEJEVA

Discipline : Sciences de la vie et de la santé, Laboratoire : LUNITE DE VIROLOGIE ET IMMUNOLOGIE MOLECULAIRE VIM (INRA, UNIVERSITE PARIS SACLAY)

Résumé :
Cette thèse est basée sur deux projets principaux: (1) l'étude de la réponse innée antivirale du poisson zèbre, en particulier des voies de signalisation des interférons de type I et (2) l'étude de leucocytes particuliers localisés au voisinage des neuromastes, structures permettant au poisson de percevoir le flux d'eau qu'il traverse et constituant potentiellement des brèches dans la peau de l'animal.La voie des IFN de type I est le principal composant de l'immunité antivirale innée. Dans cette thèse, deux types de protéines de poisson-zèbre capables d'augmenter l'induction des IFN de type I ont été étudiés. Nous avons montré que les deux orthologues chez le poisson zèbre du facteur de transcription à domaine BTB/POZ nommé PLZF (Promyelocytic leukemia zinc finger) augmentent l'induction de l'Ifn par différents stimuli. Ce travail montre que l'implication de PLZF dans la régulation de la voie IFN est ancienne et peut intervenir à différents niveaux de la voie IFN. Le second modèle étudié est le gène Ftr83 (finTRIM83), qui

appartient à un groupe de TRIM très diversifié et spécifique des poissons. L'expression de cette protéine TRIM induit une très forte induction des Ifn de type I et une protection contre différents virus, via la surexpression de différents ISGs. Ftr83 est exprimé dans la peau et dans les branchies, régions très exposées aux pathogènes, et son niveau d'expression est fortement corrélé au niveau d'expression de l'Ifn. Dans cette thèse, une lignée transgénique où les cellules spécifiquement fluorescentes évoquent des leucocytes localisés à proximité des neuromastes a été étudiée. Ces cellules ont été observées, leurs mouvements suivis et leur transcriptome analysé par séquençage profond après tri au FACS. Cette analyse a identifié des marqueurs typiques de cellules myéloides (macrophages, dendritiques); ces observations sont cohérentes avec l'idée de cellules sentinelles autour des neuromastes.

Abstract :
This thesis is based on the studies of two aspects of innate immunity in zebrafish: 1) proteins involved in the regulation of type I interferon (Ifn) and 2) specialized myeloid cells that patrol neuromasts – mechano-sensory organs embed in the skin that could be pathogen entry sites. In this thesis two different proteins are described for the capability to enhance Ifn production. In one part, two zebrafish orthologues of mammalian transcription factor PLZF (Promyelocytic leukemia zinc finger) are shown to augment type I Ifn and ISG in response to double-stranded RNA viruses. PLZF is a BTB/POZ transcription factor that was recently shown to induce a subset of ISG, in human and mouse. Thus, zebrafish Plzf proteins can operate at multiple steps in the Ifn system. Furthermore, their activity was not dependent on the presence of BTB-domain implying that the underlying mechanism is different from the usual mode of action of BTB/POZ transcription factors. In the second part, fish-specific TRIM ubiquitin ligase - Ftr83 (Fish novel tripartite motif protein 83), mounted a strong anti-viral protection through the upregulation of Ifn. Interestingly a strong correlation between the expression of Ftr83 and Ifn was seen in the gills suggesting that Ftr83 might maintain a low basal level of Ifn signalling in organs constantly exposed to pathogens. In the second part, a GFP reporter transgenic line called medaktin:EGFP has been characterized. It marks leukocytes in the skin surrounding neuromasts. Deep sequencing revealed that these cells express several macrophage and dendritic cell markers, including genes involved in autophagy, microbicidial functions and antigen presentation, thus highlighting them as possible sentinel cells.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Georges LUTFALLA, Directeur de Recherches, à l'Université de Montpellier, DIMNP - CNRS – Rapporteur

Sébastien NISOLE, Chargé de Recherches, à Université Paris Descartes, INSERM – Rapporteur

Pierre BOUDINOT, Directeur de Recherches, à l'Institut National de la Recherche Agronomique - INRA – Directeur de thèse

Jean-Pierre LEVRAUD, Directeur de Recherches, à l'Institut Pasteur, CNRS – Co-Directeur de thèse

Sophie VRIZ, Professeur au Collège de France, INSERM - CNRS – Examinateur

Jean-Louis HERRMANN, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines– Examinateur

Contact : DREDVAL - Service SFED : theses@uvsq.fr