

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame JOSHI Garima**

Titre de la thèse : « *Modulation de la réponse immunitaire innée par la protéine de capsid ORF2 du virus de l'hépatite E* »

Résumé



Le virus de l'hépatite E (VHE) est connu pour causer une maladie du foie. Son incidence augmente dans les pays industriels, où il est transmis par les produits sanguins et la viande mal cuite. L'hépatite E peut être une maladie de courte durée ou entraîner des conséquences mortelles, notamment chez les patients immunodéprimés. Par conséquent, l'infection par le VHE est désormais considérée comme un problème émergent dans les pays en développement et industrialisés. Aucun vaccin n'est disponible en Europe. Un seul candidat vaccin, en essai clinique, n'est autorisé qu'en Chine. Nous avons donc décidé d'étudier l'immunité innée contre le VHE, et ainsi comprendre la progression de la maladie et donc aider à la conception de nouvelles thérapies pour guérir et/ou prévenir les graves conséquences de l'infection par le VHE. L'immunité innée et en particulier la production d'interféron de type I et III (IFN-I/III) est essentielle pour le contrôle de l'infection virale dans les premières phases d'une infection. Des études précédentes ont suggéré que le VHE peut inhiber cette réponse de défense dans les cellules infectées. Cependant, nos connaissances sont encore incomplètes car, paradoxalement, les molécules induites par la voie IFN-I/III sont détectées chez les patients infectés. Ceci suggère donc l'existence de mécanismes alternatifs pour détecter les cellules infectées. Pendant mon doctorat, nous avons découvert un mécanisme de reconnaissance des cellules infectées par un type de cellule immunitaire spécialisé dans la production d'IFN-I/III, les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC). Tout d'abord, nous avons comparé l'immunocompétence de modèles cellulaires adaptés pour étudier l'infection par HEV par l'utilisation d'agonistes des récepteurs TLR3, RIG-I/MDA5 et la signalisation IFN-I/III. Ensuite, nous avons défini la réponse contre le HEV des pDCs spécialisées pour la production d'IFN-I/III. Comme les

pDC ne sont pas infectées par le VHE, elles n'expriment pas de facteurs viraux, inhibant la réponse immunitaire. Ainsi, nous démontrons une production d'IFN-I/III par les pDC en réponse aux cellules infectées par le VHE. Nous avons démontré que cette réponse IFN-I/III nécessite le contact cellulaire entre pDC et cellules infectées, via des complexes d'adhésion recrutés au site de contact. Nos résultats indiquent que la détection des pDC requiert le récepteur TLR7. Cette réponse consiste en l'induction de divers effecteurs antiviraux et la maturation des pDC. La réponse des pDC inhibe alors la propagation du HEV aux cellules non infectées. De plus, nous avons découvert une régulation de la réponse des pDC par différentes formes de capsides ORF2 de HEV : sécrétées, glycosylées ou clivées, ou nucléaire/présent sur les virions infectieux. Ici, nous définissons plus précisément : i) comment les pDC reconnaissent et contrôlent le VHE ; ii) comment le virus peut moduler la défense de l'hôte.