

Université Claude Bernard



Lyon 1

## **DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **27 novembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur Alexandre LALANDE**

Titre de la thèse : Agrégation et fibrillation des facteurs de virulence W et V des virus Hendra et Nipah

### **Résumé**



Les virus Hendra et Nipah sont des pathogènes zoonotiques émergents à potentiel épidémique et pandémique. Leur haute virulence chez l'Homme, leur létalité, l'absence de traitement et de vaccin, et le danger bioterroriste qu'ils pourraient représenter en font des virus de niveau maximal de biosécurité. Ces paramyxovirus sont responsables de syndromes respiratoires sévères et d'encéphalites pouvant atteindre des taux de létalité supérieures à 90%. Leur pathogénicité est sous-tendue notamment par l'expression de leurs facteurs de virulence W et V, des protéines virales spécialisées pour l'inhibition et l'évasion à la réponse immunitaire de l'hôte. Ces protéines sont intrinsèquement désordonnées, et agissent en liant et contrecarrant des éléments clés des cascades de la réponse innée cellulaire. Sur la base d'études in vitro démontrant la capacité de la W et la V à former des fibrilles de type amyloïde, l'objectif de cette thèse a été de caractériser les propriétés d'agrégation et de fibrillation de ces protéines, leurs déterminants moléculaires, et les conséquences fonctionnelles associées, dans un contexte cellulaire. Notre hypothèse de travail est que la formation d'agrégats et de fibrilles est une stratégie virale pour séquestrer des protéines cellulaires de l'immunité et plus largement pour interférer avec les fonctions cellulaires au profit du virus. Nous avons ainsi mis en évidence la formation de filaments nucléaires par la W du virus Hendra, un phénotype dépendant de sa région N-terminale, de ses résidus cystéine, en lien avec des phénomènes redox. Nous avons aussi mis en lumière la colocalisation des filaments avec l'actine filamentueuse nucléaire, suggérant une interaction dont la nature et le rôle restent à investiguer. La W forme également des agrégats globulaires et des agrégats amorphes, propriétés partagées par la W du virus Nipah, qui en revanche ne fibrille pas. Les V, cytosoliques, ne fibrillent a priori pas non plus. L'altération des capacités d'agrégation impacte négativement le rôle inhibiteur de la W du virus Hendra sur la voie de l'immunité innée NF- $\kappa$ B. Ces résultats apportent un nouvel éclairage sur la compréhension des propriétés moléculaires des facteurs de virulence des Henipavirus.

**Mots-clés :** Henipavirus, Facteur de virulence, Fibrillation, Désordre intrinsèque, Encéphalite virale, Immunité innée