

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **15 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Maëva DUBOEUF**

Titre de la thèse : La protéine NSs du virus Toscana module la mort cellulaire.

Résumé



Le virus Toscana (VTOS) est un arbovirus neurotrophe émergent transmis par les phlébotomes, et constitue la principale cause de maladies neuro-invasives à arbovirus dans le bassin méditerranéen durant l'été. Malgré son importance clinique et sa large distribution géographique, le VTOS reste sous-diagnostiqué et négligé en matière de surveillance, de prévention et de recherche. Des millions de personnes sont exposées dans les zones endémiques, et des cas d'encéphalites inexpliquées ont été attribués à ce virus. Le VTOS appartient à la famille des Phenuiviridae, tout comme le virus de la fièvre de la Vallée du Rift (RVFV). Ces deux virus sont des virus à ARN simple brin de polarité négative, codant pour un nombre limité de protéines, dont la protéine non structurale NSs, un antagoniste clé de la réponse antivirale. Alors que la protéine NSs du RVFV est connue pour favoriser l'apoptose, le rôle de la NSs du VTOS dans la régulation de la mort cellulaire reste mal caractérisé. Dans ce travail, nous mettons en évidence une nouvelle stratégie d'évasion immunitaire médiée par la protéine NSs du VTOS. En utilisant des lignées cellulaires A549 éditées par CRISPR/Cas9 et déficientes pour des composants clés de la mort cellulaire ou de l'immunité innée (TNFR1, Caspase-8, Caspase-9 et MAVS), nous avons comparé de manière systématique les réponses cellulaires à un VTOS recombinant sauvage et à un mutant déficient pour la NSs (VTOS dNSs). Nos résultats montrent que l'infection par le VTOS active la caspase-3, effecteur terminal de l'apoptose. Cependant, la présence de NSs retarde cette mort cellulaire en empêchant l'activation précoce de la caspase-8 et en préservant le potentiel de membrane mitochondriale, suggérant l'activation d'une voie de mort indépendante de la mitochondrie. À l'inverse, l'infection par le VTOS dNSs déclenche une activation rapide de la caspase-8, une dépolarisation brutale des mitochondries, et une apoptose accélérée. Ces résultats montrent que NSs empêche la mort cellulaire, principalement en interférant avec les voies de signalisation des récepteurs de reconnaissance du non-soi (PRRs) et de l'interféron de type I. Ce blocage temporaire de l'apoptose permet probablement au virus de se répliquer avant d'être éliminé par le système immunitaire. Une meilleure compréhension de la manière dont le VTOS module la mort cellulaire améliorera nos connaissances sur les stratégies d'évasion immunitaire de ce virus, et sera essentielle pour comprendre comment il se propage du site initial d'infection, c'est à dire la peau, jusqu'au cerveau, pouvant conduire à une maladie inflammatoire.

Mots-clés : virus Toscana, arbovirus, réponse antivirale, mort cellulaire, apoptose,