

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **06 juin 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur IAMPIETRO Mathieu**

Titre des travaux : « *Interactions virus à ARN – immunité innée : de l'immuno-pathogénèse à la stratégie antivirale* »

### Résumé



Au cours de mon doctorat, mes travaux de recherche m'ont conduit à identifier des peptides immuno-dominants contre le virus Herpès humain 6B (HHV-6B) afin de mettre au point un protocole d'immunothérapie adoptive et de prévenir le potentiel rejet de greffe dû à une réactivation de HHV-6B ([1](#)). En parallèle, j'ai déterminé un mécanisme d'évasion immunitaire en démontrant la capacité de la protéine de tégument U54 d'HHV-6B d'inhiber l'activation du facteur de transcription NFAT ([2](#)). Par la suite, lors de mon postdoc, j'ai principalement travaillé sur la caractérisation de mécanismes responsables de la lymphopénie et de la paralysie immunitaire, deux syndromes très peu documentés à l'époque, observés lors d'une infection par le virus Ebola (EBOV) ([3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#)). De plus, j'ai contribué à décrire les mécanismes responsables de la présence de phosphatidylsérine à la surface de virions d'EBOV ([8](#), [9](#)).

Lors de mon arrivée au CIRI à Lyon, j'ai poursuivi mes recherches sur les virus à ARN négatifs hautement pathogènes dont le virus Nipah (NiV) qui sont répandus dans de nombreux pays et réapparaissent presque chaque année avec des taux de mortalité élevés. Aujourd'hui, l'immunovirologie qui leur est associée demeure obscure et pour un grand nombre d'entre eux, aucun traitement thérapeutique ou vaccin n'a été approuvé par les autorités sanitaires. Mes travaux initiaux évaluant les senseurs de l'immunité innée impliqués dans la médiation des ARN pathogènes de NiV suggèrent un contrôle partiel du virus par l'activation des voies MyD88 et MAVS, alors que TRIF semble dispensable ([10](#)). Ces résultats m'ont permis d'émettre l'hypothèse que l'axe cGAS/STING, pourtant impliqué dans la médiation d'ADN, pourrait également contribuer au contrôle de l'infection par le NiV. Cette hypothèse a été confirmée dans un premier temps avec la détermination de profils d'activation de STING ([11](#)) et dans un second temps décrit que la formation de syncytia perpétrés lors de l'expansion du NiV était responsable du relargage d'ADN mitochondrial dans le cytoplasme et de l'activation sous-jacente de STING ([12](#)).

La suite du projet a pour but de comprendre le rôle de STING dans la réponse immunitaire associée à une infection par NiV. Les investigations se projettent sur plusieurs axes de recherche impliquant (i) la caractérisation moléculaire du profil d'activation de STING ; (ii) la description des réponses immunitaires thérapeutiques et/ou pathologiques dépendantes de STING ; (iii) la comparaison de l'activation de STING chez l'homme et son hôte réservoir, la chauve-souris frugivore de la famille *Pteropus* et ; (iv) la mise au point de contremesures ciblant l'activation de STING pré-et/ou post-infection contre le NiV.

Ce projet de recherche propose de développer et d'utiliser des outils originaux incluant des cultures cellulaires de lignées ou primaires de chauve-souris *in vitro* et *ex vivo* mises au point au laboratoire, la délivrance ciblée d'agoniste de STING, la mise au point de lignées cellulaires spécifiquement déplétées de senseurs de l'immunité innée et de tester des agonistes ou inhibiteurs spécifiques de STING afin d'évaluer l'effet antiviral et/ou anti-inflammatoire d'un ciblage de STING contre le NiV.

En parallèle de mon projet principal, j'ai finalisé une étude démontrant le rôle de la protéine W de NiV dans la réduction de la réponse NF- $\kappa$ B ([13](#)). J'ai également participé à l'évaluation d'un vaccin anti-NiV ([14](#)) et poursuit dans cette direction en testant des contre-mesures contre le NiV et le virus de la rougeole tels que des peptides inhibiteurs de fusion anti-F ([15](#), [16](#)) ou encore des anticorps monoclonaux et polyclonaux anti-NiV (en cours). J'ai également contribué à l'effort contre le SARS-CoV-2 en participant à différents projets et notamment à la caractérisation de l'expression de protéines de rétrovirus endogènes HERV-W à la suite de l'infection ([17](#)). Au total, mes travaux ont abouti à la publication de 24 articles originaux, 1 transcriptome, 5 revues et 2 chapitres de livres.

Finalement, durant toute cette période mes activités d'encadrement se sont portées sur 3 étudiants au doctorat (1 direction (Lucia Amurri) et 2 supervisions), 12 étudiants en licence/master et 1 ingénieur d'études.