

## ***Integrative Master for Global Health and Ecology*** **Parcours « Physiopathologie intégrative »**

**Stage de recherche en laboratoire ou entreprise pour l'année 2018-2019**

**Titre proposé :**

**Criblage *in cellula* d'une chimiothèque pour l'identification de nouveaux inhibiteurs de la réplication du rétrovirus humain HTLV-1**

**Structure d'accueil :**

Equipe « Oncogénèse Rétrovirale »

Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI - INSERM U1111), ENS de Lyon

**Coordonnées de la structure :**

Adresse : 46, allée d'Italie, 69007 Lyon

Téléphone : 04 72 72 87 93

**Tuteurs scientifiques :**

Nom, prénom, qualité : Dutartre Hélène (CR1 INSERM) et Mahieux Renaud (PU ENS)

Adresse : ENS de Lyon, 46, allée d'Italie, 69007 Lyon

Téléphone : 04 72 72 87 93

Courriel : [helene.dutartre@ens-lyon.fr](mailto:helene.dutartre@ens-lyon.fr) et [renaud.mahieux@ens-lyon.fr](mailto:renaud.mahieux@ens-lyon.fr)

**Choisissez 5 mots clefs qui permettent de décrire plus précisément le projet :**

Virologie, HTLV-1, antiviraux, chimiothèque, criblage

**Description du projet (environ 1/2 page):**

Les travaux de l'équipe d'accueil portent sur le virus de la leucémie T humaine de type 1 (HTLV-1), le premier rétrovirus oncogène à avoir été découvert chez l'Homme. L'infection par ce virus est chronique et peut conduire, après une longue période de latence, à l'une des deux maladies suivantes : la leucémie T de l'adulte (ATL) ou la Paraparésie Spastique tropicale (HAM/TSP), 2 maladies pour lesquelles il n'existe aucune thérapie efficace. A l'heure actuelle, le seul facteur indicateur de l'évolution vers ces maladies est l'augmentation de la charge provirale, c'est-à-dire du nombre de cellules ayant un génome viral intégré dans leur propre génome. Cette augmentation est le résultat de deux processus non exclusifs : (i) la réplication virale et l'infection de nouvelles cellules et/ou (ii) la multiplication clonale des cellules infectées dans lesquelles le virus est latent. Ainsi, la diminution de la charge provirale semble une stratégie intéressante pour prévenir l'apparition des maladies chez les porteurs d'HTLV-1 ou pour freiner l'évolution aux étapes précoces de la maladie. Pour compléter l'arsenal thérapeutique anti-HTLV-1 qui est actuellement extrêmement restreint, nous souhaitons donc développer un système de crible de molécules issues de chimiothèques.

**L'objectif du stage sera de réaliser le criblage *in cellula* d'une chimiothèque d'environ 1000 composés afin de déterminer leur capacité à bloquer la réplication virale.** L'efficacité de la réplication virale en présence de chacun des composés sera mesurée à l'aide d'un test luciférase réalisé après la co-culture en plaque 96 puits des cellules infectées et des cellules cibles rapportices. Pour chaque molécule présentant une activité inhibitrice, le candidat déterminera l'IC<sub>50</sub>, puis l'efficacité des inhibiteurs sera validée *ex vivo* sur des cellules issues de patients infectés par HTLV-1 dont nous disposons. Enfin, le candidat cherchera à identifier les étapes du cycle réplcatif inhibées (i.e. entrée, transcription inverse, intégration, prolifération des cellules infectées) en utilisant entre autre des techniques de cytométrie en flux, de qPCR et de RT-qPCR, et caractérisera la spécificité de l'inhibition en utilisant des cellules infectées par HTLV-2, un rétrovirus apparenté à HTLV-1 mais peu pathogène.

Ce projet permettra d'identifier de nouveaux inhibiteurs de la réplication d'HTLV-1 qui seront ensuite testés *in vivo* dans un modèle pré-clinique de singes *Papio papio* naturellement infectés dont nous disposons.