



École Pratique
des Hautes Études

PSL 



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

Stage de recherche en laboratoire ou entreprise pour l'année 2019-2020

Master 1 Master 2

Titre proposé : La réponse immunitaire innée par les cellules plasmacytoïdes dendritiques activée par contact avec les cellules infectées par des virus.

Structure d'accueil : Centre international de recherche en infectiologie (CIRI) – ENS de Lyon – INSERM U1111
Equipe : VESICULAR TRAFFICKING, INNATE RESPONSE AND VIRUSES
<http://ciri.inserm.fr/en/team/all-teams/>

Coordonnées de la structure:

Adresse : ENS Lyon 46 allée d'Italie, 69007 Lyon
Téléphone : +334 26 23 38 34

Tuteur scientifique:

Nom, prénom, Qualité : Dreux Marlène, responsable d'équipe
Adresse : ENS Lyon 46 allée d'Italie, 69007 Lyon
Téléphone : +334 26 23 38 34 Courriel : marlene.dreux@ens-lyon.fr

5 mots clés: Virus, immunité innée, interféron, synapse, cellules dendritiques

Description du projet (environ 1/2 page):

Toutes les cellules possèdent des mécanismes de détection de l'infection par les virus qui déclenchent une réponse immunitaire. Cette première ligne de défense est initiée par la reconnaissance des éléments viraux par les récepteurs cellulaires, notamment les récepteurs 'Toll-like' (TLR). Cette détection conduit à la production de molécules antivirales, notamment les interférons de types I (IFN-I). L'IFN-I est essentiel pour la protection contre les infections virales. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) sécrètent des quantités importantes IFN-I, par la reconnaissance des acides nucléiques viraux par des récepteurs localisés dans les endolysosomes (TLR7 et TLR9). Néanmoins, les pDC sont réfractaires à l'infection par la plupart des virus, soulevant la question : **comment les pDC détectent les virus et empêchent réplication virale.**

Nous avons révélé que les pDC détectent les cellules infectées par des contacts cellulaires directs. Le site de contact entre pDC et cellule infectée est une plateforme spécialisée, que nous avons nommée la **synapse interférogénique (iSYN)**. Cette synapse permet le transfert d'ARN viral et les réponses antivirales. Elle est formée par des complexes d'adhésion cellulaire, le recrutement du réseau d'actine et de la machinerie d'endocytose. La signalisation par TLR7 des pDC exerce une régulation positive qui favorise l'établissement d'iSYN et renforce les contacts cellulaires. De plus, nos résultats ont montré que l'activation des pDC entraîne la sécrétion d'IFN-I ciblée vers les cellules infectées. Dans ce projet, nous adressons les questions:

- **Comment l'iSYN a-t-elle une sécrétion d'IFN-I ciblant la cellule infectée en contact?**

- **Comment les fonctions de détection et de sécrétion d'IFN-I sont-elles régulées et connectées au niveau de iSYN?**

En particulier, l'objectif du projet est de définir les mécanismes de régulation de cette sécrétion polarisée. Nous étudierons, au niveau de iSYN, la dynamique des interactions entre les composants de l'hôte régulant : i) l'établissement de contacts, ii) le renforcement d'iSYN par la signalisation TLR7 et iii) la sécrétion polarisée d'IFN-I. En outre, ces études définiront le processus de sécrétion d'IFN-I, encore largement inconnu, bien que d'importance.

Ce travail permettra donc de déterminer comment iSYN permet une sécrétion d'IFN-I localisée au site d'infection, ainsi **confinant une réponse connue comme néfaste pour l'hôte**. De plus, cette réponse IFN-I ciblée sur les cellules infectées expliquera les conclusions contradictoires selon lesquelles la réponse IFN-I par les pDC contrôle l'infection virale, alors que les virus bloquent la voie IFN-I.

Une originalité de nos projets de recherche consiste à définir les interactions hôte/pathogène en utilisant des **approches techniques issues de domaines variés: biologie cellulaire** (imagerie en live et confocal), **immunologie** (réponse antivirale, cytokines) **et virologie** (réplication virale).

Lab publications en rapport avec le projet:

Antiviral Response by Plasmacytoid Dendritic Cells via Interferogenic Synapse with Infected Cells. Assil S, Coléon S, Décembre D, Sherry L, Allatif O, Webster B & Dreux M. **Cell Host and Microbe, in press**. Publication in May. Available on BioRxiv preprint server: <https://doi.org/10.1101/374496>

Sensing of Cell-associated HTLV by Plasmacytoid Dendritic Cells is Regulated by Dense beta-Galactoside Glycosylation. Assil S., Futsch N., Décembre E., Alais S., Gessain A., Cosset F-L., Mahieux R., Dreux M* & Dutartre H*. **PLoS Pathogens**. 2019 Feb 28;15(2):e1007589. doi: 10.1371/journal.ppat.1007589. eCollection 2019 Feb. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007589> * co-last authors

Plasmacytoid dendritic cells control dengue and Chikungunya virus infections via IRF7-regulated interferon responses. Webster B, Werneke SW, Zafirova B, This S, Coléon S, Décembre E, Paidassi H, Bouvier I, Joubert PE, Duffy D, Walzer T, Albert ML & Dreux M. **Elife**. 2018 Jun 19;7. pii: e34273. doi: 10.7554/eLife.34273. <https://elifesciences.org/articles/34273>

Sensing of immature particles produced by dengue virus infected cells induces an antiviral response by plasmacytoid dendritic cells. Décembre E, Assil S, Hillaire ML, Dejnirattisai W, Mongkolsapaya J, Screaton GR, Davidson AD & Dreux M. **PLoS Pathog**. 2014 Oct 23;10(10):e1004434. doi: 10.1371/journal.ppat.1004434.