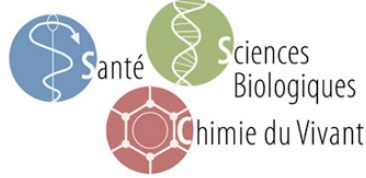




ECOLE DOCTORALE SSBCV



**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

1. Informations administratives :

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : [Mustapha Si-Tahar](#)
Unité : [Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires \(CEPR\) – Inserm U1100](#)
Equipe (*si unité multi-équipes*): « Infection Respiratoire & Immunité »
Filière de rattachement : B
Email de l'encadrant : si-tahar@univ-tours.fr
Co-encadrant éventuel (NB : limité à 1 seul co-encadrant(e)) : [Antoine Guillon](#)

2. Titre de la thèse : [Intérêt du ciblage de l'hôte lors de l'infection par le virus grippal](#)

3. Résumé :

La grippe : une infection virale fréquente et potentiellement grave.

Les progrès concernant le traitement des pathologies respiratoires infectieuses demeurent très modestes. Nous n'avons ainsi toujours pas de traitement curatif contre la grippe alors que cette infection virale respiratoire a causé la mort de plus de 40 millions de morts sur la planète, il y a près d'un siècle. Il existe pourtant tout un arsenal thérapeutique contre le virus Influenza mais celui-ci présente plusieurs faiblesses.

Ainsi, la capacité du virus grippal à générer de nouveaux variants antigéniques limite régulièrement l'efficacité des campagnes annuelles de vaccinations ciblées tout comme celle des molécules antivirales disponibles (comme l'amantadine, la rimantadine, l'oseltamivir ou le zanamivir). Or, la crainte majeure de l'Organisation Mondiale pour la Santé est que la dérive génétique du virus grippal aboutisse à l'émergence d'une souche exceptionnellement contagieuse et d'une très grande virulence.

Le traitement - cibler le patient plutôt que le virus ?

Le virus de la grippe est un « parasite » obligatoire ; cela signifie qu'il doit infecter une cellule hôte, dite « réservoir », et détourner la machinerie intracellulaire de signalisation et de biosynthèse pour permettre sa propre réplication. Au cours de ce travail de thèse, la/le candidat(e) étudiera une **approche thérapeutique anti-grippale innovante** qui consistera à caractériser une molécule qui ciblera non pas le virus *per se* mais les cellules « réservoirs » du virus, c'est-à-dire les cellules épithéliales de la muqueuse respiratoire. L'avantage majeur d'une telle stratégie sera d'éviter l'émergence de néo-variants viraux résistants au traitement car la pression de sélection ne s'exercera plus sur le virus grippal. Le succès de cette stratégie nécessite toutefois une meilleure connaissance des modifications cellulaires induites par le virus de la grippe. Aussi, avons-nous entrepris une analyse détaillée de la réponse intracellulaire de cellules épithéliales bronchiques infectées ou non par le virus grippal, par une analyse métabolomique (à l'aide de la résonnance magnétique nucléaire (1H-RMN)), en collaboration avec l'unité INSERM U930. Nous avons d'ores et déjà observé que les principales voies métaboliques qui étaient modifiées au cours de l'infection grippale étaient celles du métabolisme du glucose. En outre, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'accumulation dans le compartiment extracellulaire des cellules infectées d'un métabolite glucidique, précédemment décrit comme un immunomodulateur potentiel. Ce métabolite sera désigné ici seulement par l'acronyme « MDA », en raison de démarches de protection auprès du service de valorisation de l'UFRT. Les premières séries d'analyses fonctionnelles réalisées au laboratoire à l'aide de techniques *in vitro* (sur des cultures d'épithelia respiratoires) et *in vivo* (chez la souris) confortent notre hypothèse selon laquelle la production de MDA pourrait constituer un mécanisme jusqu'alors inconnu de défense anti-grippale de l'hôte.

Objectifs de la thèse.

L'objectif principal de ce projet thèse sera d'élucider le mécanisme d'action antivirale du MDA.

Plus précisément, nous :

- (i) examinerons les voies de signalisation intracellulaires mises en jeu par le MDA (récepteurs ? transporteurs ?, kinases activées ?...);
- (ii) rechercherons le (ou les) cible(s) moléculaire(s) intracellulaire(s) du MDA qui rendent compte de l'inhibition de la réplication du virus grippal ;
- (iii) évaluerons la spécificité de l'effet antiviral du MDA; en d'autres termes peut-il exercer un effet antiviral vis-à-vis d'autres virus respiratoires que le seul virus Influenza ;

Enfin, nous rechercherons d'autres métabolites cellulaires induits par le virus grippal et susceptibles d'exercer un effet anti-grippal, à l'instar du MDA.

4. Résumé en anglais :

Development of an innovative host-directed anti-influenza therapy - in vitro and in vivo approaches

Influenza: a common and potentially serious viral infection.

Progress in scientific research that could lead to better treatment of infectious respiratory diseases remains very modest. As a result, we still do not have a cure for the flu, yet this viral respiratory infection has killed more than 40 million people around the world almost a century ago. However, a whole arsenal of therapy against the flu virus is available but it has several weaknesses. Thus, the capacity of the influenza virus to generate new antigenic variants regularly limits the effectiveness of the annual campaigns of targeted vaccinations as well as that of the available antiviral molecules (such as amantadine, rimantadine, oseltamivir or zanamivir). Moreover, the fear of the World Health Organization is that the genetic drift of the influenza virus results in an exceptionally contagious and extremely virulent strain.

Treatment – shouldn't we target the patient rather than the virus?

The influenza virus is a mandatory "parasite"; this means that it must infect a host cell, called a "reservoir", and divert the intracellular signaling and biosynthetic machinery to allow its own replication. During this thesis work, the candidate will study an innovative anti-influenza therapeutic approach that will consist in characterizing a host molecule that will not target the virus per se but instead the "reservoir" cells of the virus. *i.e.* the respiratory epithelial cells. The major advantage of such a strategy will be to avoid the emergence of viral neo-variants resistant to treatment because the selection pressure will no longer be exerted on the influenza virus. However, the success of this strategy relies on our ability to better understand the cellular changes induced by influenza viruses. Therefore, we undertook a detailed analysis of the intracellular response of bronchial epithelial cells infected or not by the influenza virus, by a metabolomic analysis (using nuclear magnetic resonance (¹H-NMR)), in collaboration with the INSERM U930 unit. We have already observed that the main metabolic pathways that were modified during influenza infection were those related to glucose metabolism. In addition, we were particularly interested in the accumulation in the extracellular compartment of a carbohydrate metabolite with immunomodulatory properties. This metabolite will be designated here only by the acronym "MDA", because of IP actions through the patent office of the university of Tours. Interestingly, the first series of functional analyzes carried out in the laboratory using in vitro techniques (on respiratory epithelia cultures) and in vivo (in mice) further support our hypothesis that the production of MDA is a new host mechanism of anti-influenza defense.

Objectives of this thesis.

The main objective of this thesis project will be to elucidate the molecular mechanisms of MDA antiviral activity.