



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 janvier 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **FURNON Wilhelm**

Titre de la thèse : « La protéine non-structurale NS1 du virus West Nile: Etude fonctionnelle et cible potentielle de nouvelles molécules antivirales »



Résumé

Parmi les virus émergents transmis par des moustiques (arbovirus), le genre *flavivirus* est fortement représenté avec les virus Dengue, Zika, et le virus West Nile (WNV). Le WNV est responsable de nombreux cas de maladies neuroinvasives sévères, parfois mortelles, chez l'humain et les chevaux. Ce virus représente donc un problème de santé publique humaine et animale. Il n'existe pour le moment aucun vaccin humain ni aucun traitement spécifique anti-WNV.

Parmi les déterminants viraux essentiels à l'infection par les *flavivirus*, la glycoprotéine non-structurale NS1 possède des propriétés multifonctionnelles. La forme sNS1, sécrétée dans le milieu extracellulaire, est fortement impliquée dans la dérégulation du système immunitaire de l'hôte. Ces mécanismes participent à l'évasion du virus à la réponse antivirale et, paradoxalement, à la pathogenèse observée dans les formes sévères de la maladie. L'essentiel de ces données concernant le virus de la Dengue, nous souhaitons étudier les propriétés fonctionnelles, *in vitro*, de la protéine sNS1^{WNV} au cours de l'infection de cellules épithéliales, gliales et neuronales de mammifères. En effet, la structure des protéines sNS1 de *flavivirus* étant très similaire, notre hypothèse suppose un rôle de sNS1^{WNV} dans les infections neuroinvasives.

Si la protéine sNS1^{WNV} ne semble pas moduler les étapes de l'infection virale, elle est cependant à l'origine d'un remodelage du cytosquelette d'actine dans les cellules épithéliales. Elle est aussi impliquée dans l'activation de voies antivirales chez les cellules neuronales non infectées. D'autre part, en ciblant sNS1 et la protéine d'enveloppe E du WNV, nous avons pu isoler, par criblage de molécules α Rep (protéines artificielles à motifs répétés), des ligands de haute affinité pour ces déterminants viraux. Ces nouvelles molécules, capables de se lier spécifiquement aux protéines sNS1 et E, ont le potentiel pour servir de base au développement de nouveaux outils de diagnostics et d'agents thérapeutiques antiviraux.