



Université Claude Bernard



## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **02 novembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LOZACH Pierre-Yves**

Titre de la thèse : « *Interactions précoces entre virus et cellules hôtes: virus transmis, entrée cellulaire et virulence* »

### Résumé



Mon intérêt pour les interactions hôte-virus est né de mes études doctorales sur le virus de l'hépatite C à l'Institut Pasteur de Paris, dans le laboratoire de Jean-Louis Virélizier. Lors d'une première expérience postdoctorale dans le laboratoire de Félix Rey, je me suis concentré sur un autre membre des *Flaviviridae*, le virus de la dengue, un virus transmis par des arthropodes (arbovirus, de l'anglais « arthropod-borne virus »). J'ai ensuite rejoint le groupe du Prof. Ari Helenius (ETHZ, Suisse), d'abord comme postdoc puis comme chargé de recherche. Dans ce laboratoire, j'ai acquis de solides compétences en biologie cellulaire et en microscopie, en travaillant sur les *Phenuiviridae*, une grande famille virale d'arbovirus pathogènes. J'ai également fait mes preuves en tant que chercheur indépendant, notamment en supervisant un petit groupe de recherche et en publiant mon premier article en tant qu'auteur correspondant (*Cell Host Microbe*, 2011).

J'ai été nommé professeur adjoint en virologie à l'INRS-Institut Armand Frappier (Canada) en 2012, puis rapidement après, je me suis vu offrir la prestigieuse chaire CellNetworks en Virologie de la Fondation allemande pour la recherche (DFG) à l'hôpital universitaire de Heidelberg en 2013. Depuis lors, je n'ai cessé de développer un programme de recherche indépendant, financé par des fonds externes, qui aborde des questions importantes sur la biologie cellulaire des virus zoonotiques constituant une menace mondiale pour la santé animale et humaine. Dans ces institutions prestigieuses, en travaillant avec des experts de renommée internationale, j'ai développé de solides compétences dans diverses technologies à haut débit, l'imagerie non-invasive de cellules et d'animaux, la microscopie à super résolution, des méthodes avancées de microscopie électronique et l'analyse d'images. Mes études ont fait progresser la compréhension de la transmission des arbovirus, de l'entrée des virus dans les cellules et des réponses au stress des cellules hôtes à la suite de l'entrée infectieuse. À cet égard, avec un portefeuille de différents virus utilisés pour déchiffrer les processus cellulaires de base, j'ai publié 14 travaux au cours des cinq dernières années, incluant des articles de recherche, des revues, des chapitres de livres, des nouvelles et des éditoriaux. D'autres publications dérivées d'études passionnantes sont en cours de révision ou en préparation. A la fin 2018, j'ai été nommé directeur de recherche à l'INRAE et j'ai commencé à l'Université de Lyon 1 (UMR754-IVPC) fin 2019. J'ai gardé une affiliation à l'hôpital universitaire de Heidelberg où mon contrat se terminera en mars 2022.

En bref, la prévention de la propagation et de l'infection par les virus zoonotiques nécessite des approches ciblant les interactions précoces virus-hôte, avant la libération du génome et du matériel viral dans le cytosol des premières cellules ciblées. J'ai une longue expérience avec les phénuivirus et d'autres arbovirus. Avec mon groupe, j'ai développé des technologies à haut débit et des méthodes avancées basées sur la fluorescence pour examiner les toutes premières étapes de l'infection par les arbovirus et d'autres infections zoonotiques telles que le coronavirus nouvellement apparu, le SARS-CoV-2. Ces approches ont

permis d'identifier les lectines de type C DC-SIGN et L-SIGN comme des récepteurs d'entrée des phénuivirus de la fièvre de la Vallée du Rift (VFVR), Toscana (TOSV) et Uukuniemi (UUKV). La localisation de DC-SIGN à la surface des cellules dendritiques du derme, qui sont présentes dans le site anatomique de transmission des arbovirus, ainsi que la localisation de L-SIGN dans le foie, fait de ces deux facteurs cellulaires des candidats intéressants pour expliquer les premières étapes de l'infection arbovirale dans la peau de l'hôte et le fort tropisme hépatique de nombreux phénuivirus. Mes approches multidisciplinaires innovantes représentent des facteurs clés de la compétitivité et du succès de mon groupe. Grâce à ces outils, j'ai récemment démontré que les virus amplifiés dans les cellules de tiques diffèrent considérablement au niveau moléculaire de ceux produits dans les cellules de mammifères. Les virus semblent acquérir des propriétés moléculaires spécifiques dans les cellules de tiques qui améliorent leur capacité à infecter les cellules de mammifères. Pour approfondir l'étude de l'entrée des phénuivirus, deux bibliothèques de siRNA contre le génome humain dans son ensemble ont été criblées pour leur HDR – Résumé des travaux Pierre-Yves Lozach Titre : « Early virus-host cell interactions: incoming viruses, entry, and virulence »

capacité à bloquer l'infection. Du virus immuno-précipité depuis des lysats cellulaires a également été analysé par spectrométrie de masse sans aucun marquage. Ensemble, ces deux approches ont révélé des centaines de protéines cellulaires ayant un rôle potentiel dans la pénétration et la réplication virale. De nombreux candidats ont des fonctions liées à la fois au trafic vésiculaire et aux réponses au stress. Pendant cette période à l'étranger, j'ai supervisé plusieurs postdocs et étudiants, dont onze ont obtenu une maîtrise ou un doctorat et ont trouvé un poste dans le milieu académique ou l'industrie. Dans le prolongement de mes travaux en Suisse, au Canada et en Allemagne, mon objectif à court terme est de poursuivre les recherches sur les interactions entre l'hôte et les pathogènes viraux émergents, en utilisant non seulement les arbovirus comme modèles, mais aussi d'autres virus zoonotiques tels que le SRAS-CoV-2 (Koch et al., EMBO J, 2021). Notre récente contribution sur les amyloïdes virales (Léger et al., Nat Commun, 2020) m'a également conduit à initier des projets liés à l'immunité innée et aux maladies neurodégénératives, dont les résultats ont de fortes implications pour les recherches futures sur l'agrégation, les fonctions et la toxicité des amyloïdes en général. Ces projets nécessiteront divers outils et méthodes que j'ai mis en place à Heidelberg. Cela permettra de progresser rapidement sur des questions générales en virologie, en biologie cellulaire et en immunité innée auxquelles aucune autre technique ne peut répondre. Mon objectif ultime est de fournir des solutions sur le long terme pour développer des traitements et des vaccins spécifiques contre les virus zoonotiques émergents, dont le nombre augmente rapidement, comme l'illustre la récente épidémie de Zika et la pandémie actuelle de SRAS-CoV-2. Mon programme de recherche vise à obtenir une vue d'ensemble des étapes précoces de l'infection des arbovirus chez l'homme et les autres hôtes mammifères. Une comparaison systématique entre les virus produits en cellules d'arthropodes et ceux issus de cellules de mammifères révélera comment les propriétés spécifiques acquises par ces virus chez les arthropodes améliorent leur capacité à infecter l'hôte mammifère. L'ensemble des résultats obtenus ici devrait apporter un éclairage nouveau sur la manière dont les arbovirus pénètrent et préparent les cellules hôtes pour assurer leur propre réplication et propagation, de cellule à cellule et d'hôte à hôte. Les informations glanées ici ont également le potentiel de fournir des indices précieux sur des mécanismes cellulaires et moléculaires de base difficiles à étudier, aussi large que le trafic des membranes vésiculaires et les réponses cellulaires aux stressés. En parallèle, nous poursuivrons nos collaborations en cours qui visent à obtenir des applications concrètes de nos recherches sur le moyen terme, par exemple en évaluant la possibilité d'utiliser les phénuivirus comme agents oncolytiques ou comme modèles d'étude des maladies chez l'homme associées à l'agrégation des protéines telle que la maladie d'Alzheimer. Ce sera la seule façon de consolider un programme scientifique passionnant et dynamique et, en fin de compte, de consolider notre expertise et notre réputation internationale.