

Caractérisation des génomes défectifs de la plateforme vaccinale rougeole et intérêt pour le développement d'un vaccin antipaludique

Type de contenu : Texte

Type de médiation : sans médiation

Type de support : Volume

Titre(s) : Caractérisation des génomes défectifs de la plateforme vaccinale rougeole et intérêt pour le développement d'un vaccin antipaludique / par Marie Mura ; sous la direction de Frédéric Tangy et Anastassia V. Komarova

Auteur(s) : Mura, Marie (1983-....)

Autre(s) responsabilité(s) : Tangy, Frédéric (Directeur de thèse)

Komarova, Anastassia V. (Directeur de thèse)

Université Sorbonne Paris Cité - Organisme de soutenance

École doctorale Bio Sorbonne Paris Cité Paris - 996

Université Paris Diderot - Paris 7 1970-2019 - 985

France, Institut de recherche biomédicale des armées - 985

Institut Pasteur - 985

Unité de Génomique virale et vaccination Paris - 981

Editeur, producteur : 2018

Description matérielle : 1 vol. (172-27 p.) : ill. ; 30 cm

Note sur la responsabilité : École doctorale : École doctorale Bio Sorbonne Paris Cité (BioSPC 562)

Partenaires associés : Université Paris Diderot (préparation), Unité de génomique virale et vaccination (Laboratoire), Institut Pasteur, Institut de recherche biomédicale des armées

Note sur l'exemplaire : (BCSSA) Version électronique disponible au format pdf

Note sur les bibliographies et les index : Bibliogr. p. 148-172

Note sur le contenu : En appendice, 1 article de recherche en anglais

Note de thèses et écrits académiques : Reproduction de Thèse de doctorat Virologie Sorbonne Paris Cité 2018

Résumé ou extrait : Le vaccin vivant rougeole a été atténué dans les années 1960 par passages successifs en culture de cellules embryonnaires de poulet. C'est un vaccin très sûr et efficace qui confère une protection à vie. L'essor de la génétique inverse a permis son développement comme vecteur vaccinal, et

ouvre de nouvelles perspectives vaccinales pour la prévention des maladies émergentes ou négligées, comme le paludisme, problème de santé publique mondial mais également pour les forces armées françaises. Les bases moléculaires de l'atténuation restent encore partiellement incomprises, mais impliquent des modifications de stimulation de la voie interféron de type I (IFN-I) et du tropisme cellulaire. La stimulation de la voie IFN-I par les souches vaccinales apparaît comme étroitement liée à la présence de génomes défectifs interférents (DI-RNA). Nous avons ainsi recherché et caractérisé de façon systématique les DI-RNAs produits par la plateforme vaccinale rougeole, puis validé leurs fonctions immunostimulatrices par leur liaison spécifique aux récepteurs cytosoliques de l'immunité innée RIG-I et LGP2. La modification du tropisme cellulaire a été décrite comme dépendante du récepteur humain ubiquitaire CD46. Cependant, nous avons montré *in vivo* sur modèle murin que ce récepteur n'est pas essentiel et que seule la barrière IFN-I restreint la réplication virale. Enfin, nous avons développé une stratégie vaccinale antipaludique vectorisée par la rougeole reposant sur l'effet adjuvant des DI-RNAs produits par les vaccins recombinants rougeole.

Measles virus has been attenuated in the 60s after multiple passages in chicken embryo cell culture. It is one of the most efficient and safe vaccines, conferring life-long protection. Thanks to reverse genetics revolution, it is now used as an efficient viral vaccine platform that open new opportunities to develop vaccines against emerging or neglected diseases, as malaria, which remains an issue for global health but also for the French armed forces. The molecular bases of measles attenuation are still not fully elucidated, but mainly lie on type-I interferon (IFN-I) stimulation and cellular tropism. IFN-I stimulation by vaccine strains was linked to the presence of defective interfering genomes (DI-RNAs). Thus, we characterized the DI-RNAs produced by various recombinant measles viruses and studied their immunostimulatory properties after their specific recognition by immune sensors of innate immunity RIG-I and LGP2. Modification of cellular tropism has long been described as dependent on human ubiquitous CD46 receptor. Nevertheless, we showed *in vivo* on murine model that hCD46 is not required for measles vaccine replication and that only IFN-I restricted host susceptibility. Finally, we developed an antimalarial vaccine strategy using measles vector by using adjuvant effect of DI-RNAs naturally produced by recombinant measles vaccines.

Sujet - Nom commun : Paludisme -- Vaccination -- Thèses et écrits académiques

Vaccin antirougeoleux -- Thèses et écrits académiques

Virus -- Atténuation -- Thèses et écrits académiques

Virus de la rougeole -- Thèses et écrits académiques