



Centre
International
de Recherche
en Infectiologie



Fibrillation du facteur de virulence W des Henipavirus émergents : visualisation *in cellula* et impact sur la réponse immunitaire innée

BIOTUESDAYS

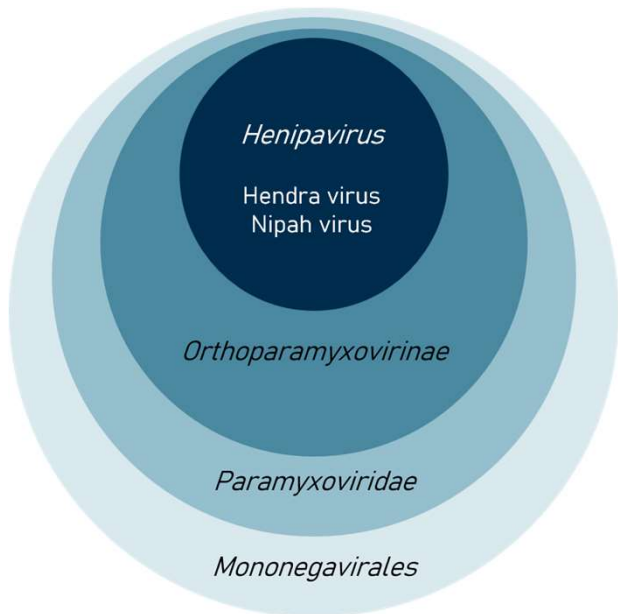
05/03/2024

Alexandre Lalande

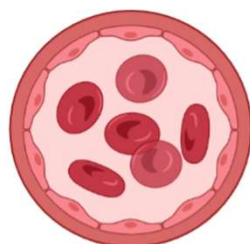
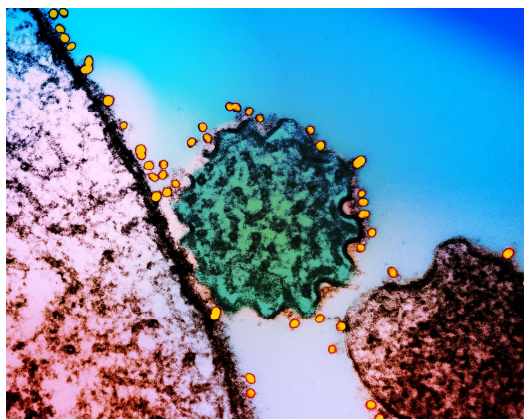
Centre International de Recherche en Infectiologie, Equipe NITROVIRE



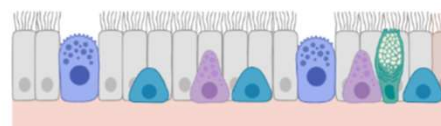
Virus Hendra et Nipah : des pathogènes émergents issus de la chauve-souris



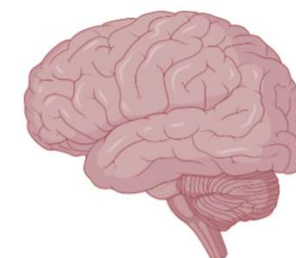
- Virus pouvant infecter presque tous les mammifères
- Mortalité 40-100%
- Pas de vaccin ni de traitement
- Nécessitent une manipulation en laboratoire P4



Endothéliotrope → Vascularite



Epithéliotrope → Syndrome respiratoire



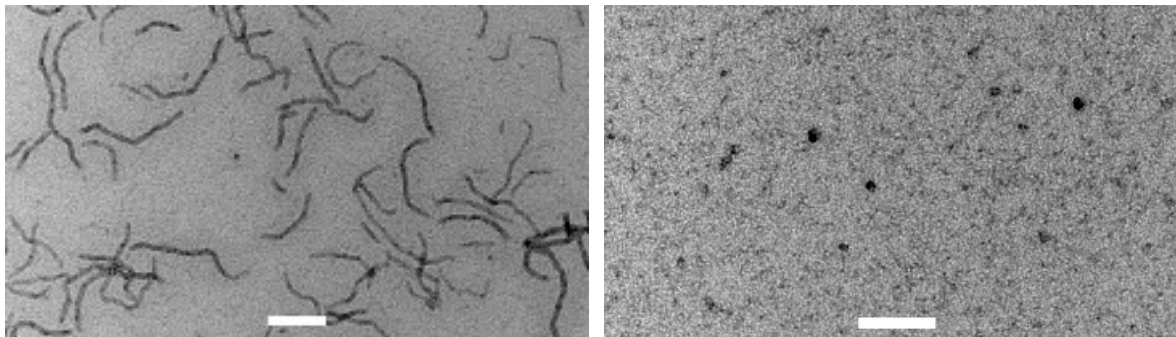
Neurotrope → Encéphalites

Fibrillation du facteur de virulence W des Henipavirus *in vitro*



Microscopie électronique sur protéines purifiées
W vs W avec toutes les cystéines mutées en sérines

W (Calls) W^{Calls}



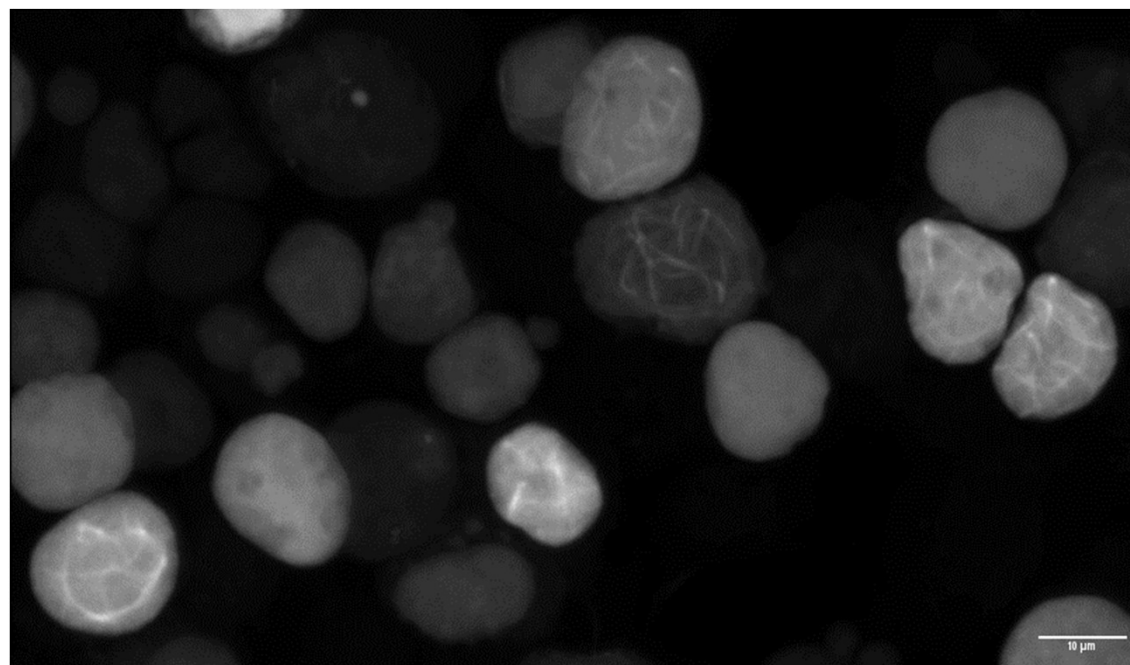
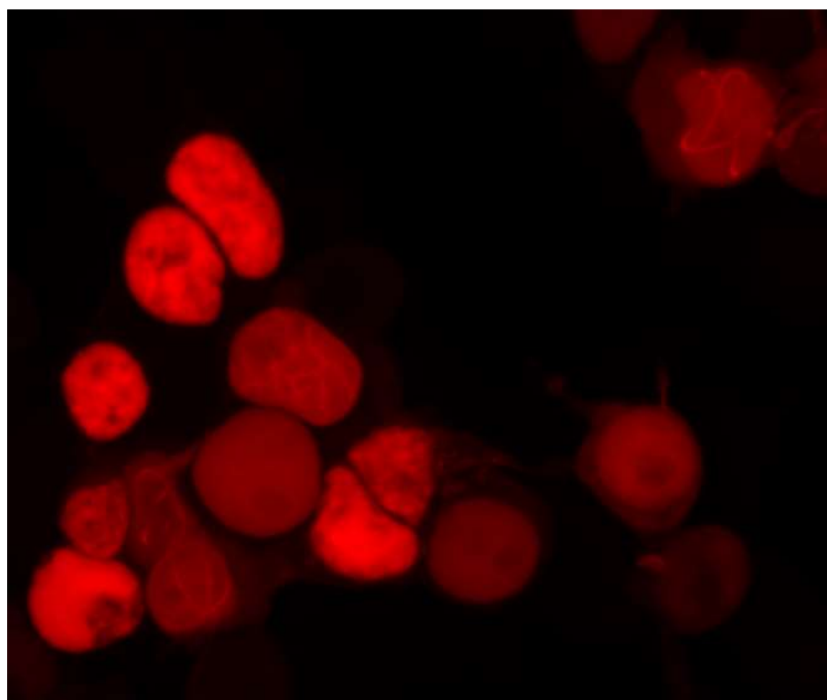
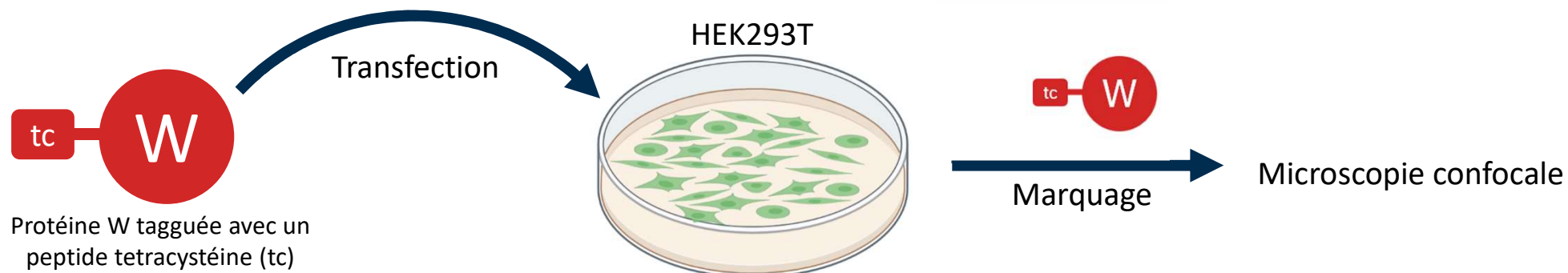
Formation de fibrilles de type amyloïde dépendante des cystéines

Barre d'échelle, 200 μ m

Hypothèse : la formation de fibrilles = stratégie virale pour séquestrer des protéines cellulaires de l'immunité

Objectifs : déterminer la capacité de fibrillation de W *in cellula* et son rôle

Visualisation des filaments de W en cellules vivantes dans le noyau par microscopie confocale

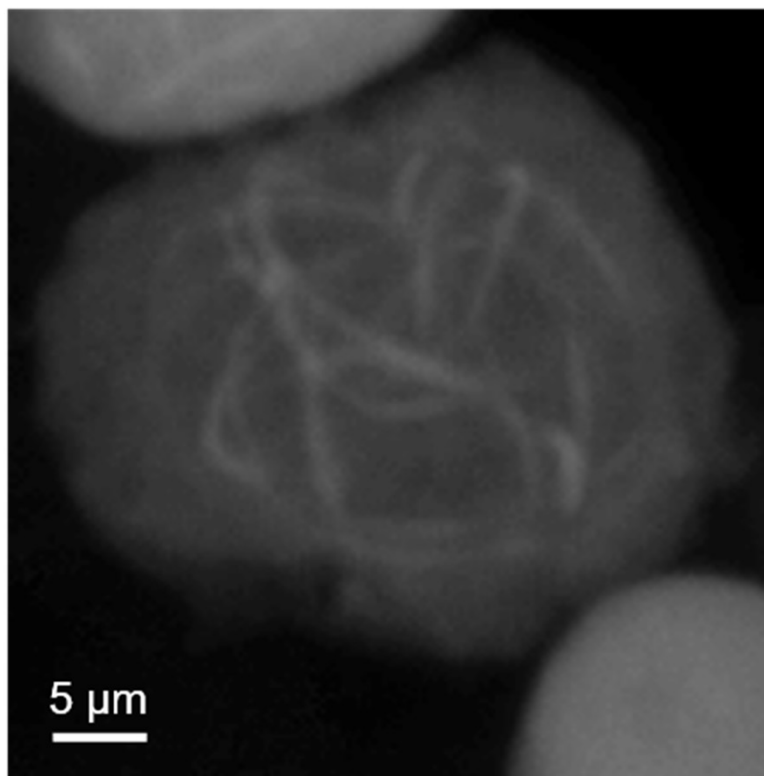


Visualisation des filaments de W en cellules vivantes dans le noyau par microscopie confocale

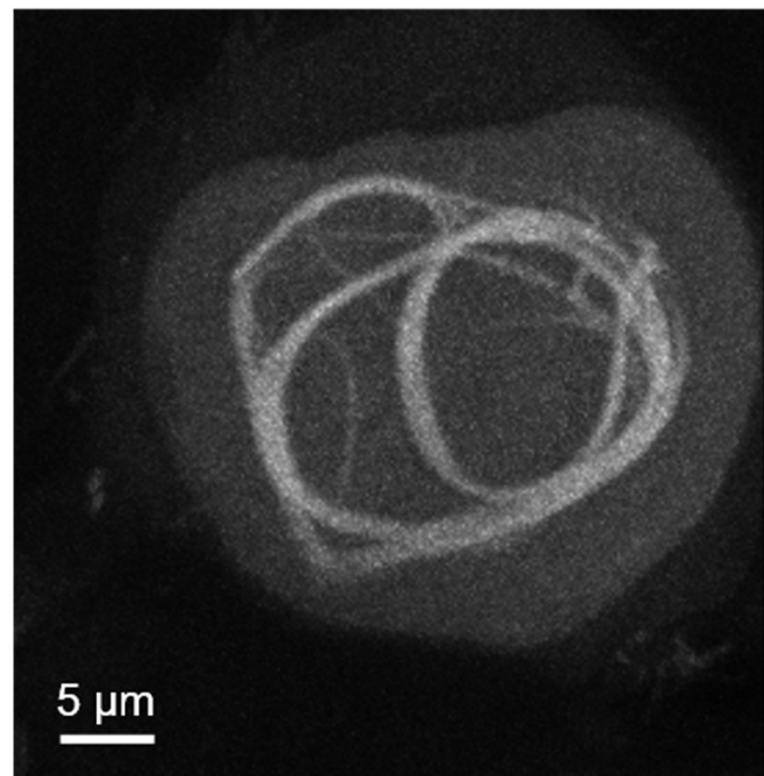


Amélioration de la visualisation des filaments de W par microscopie super-résolution

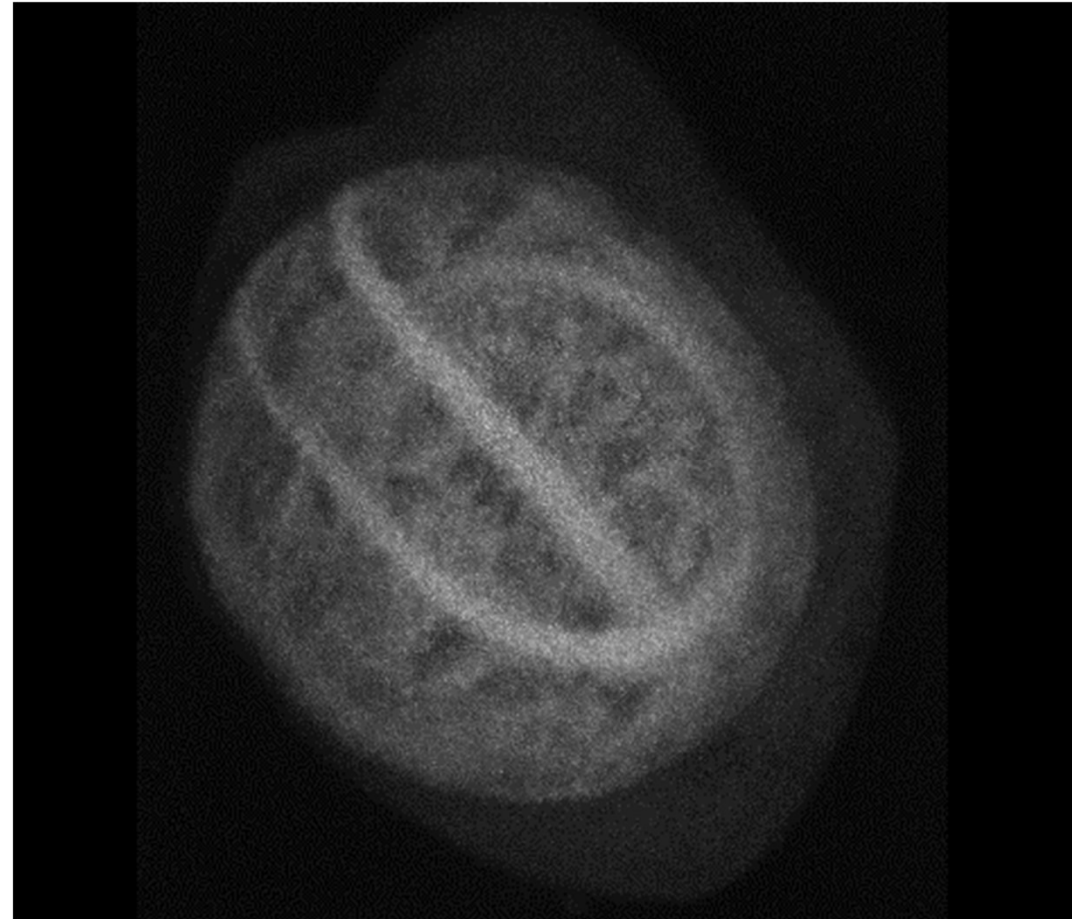
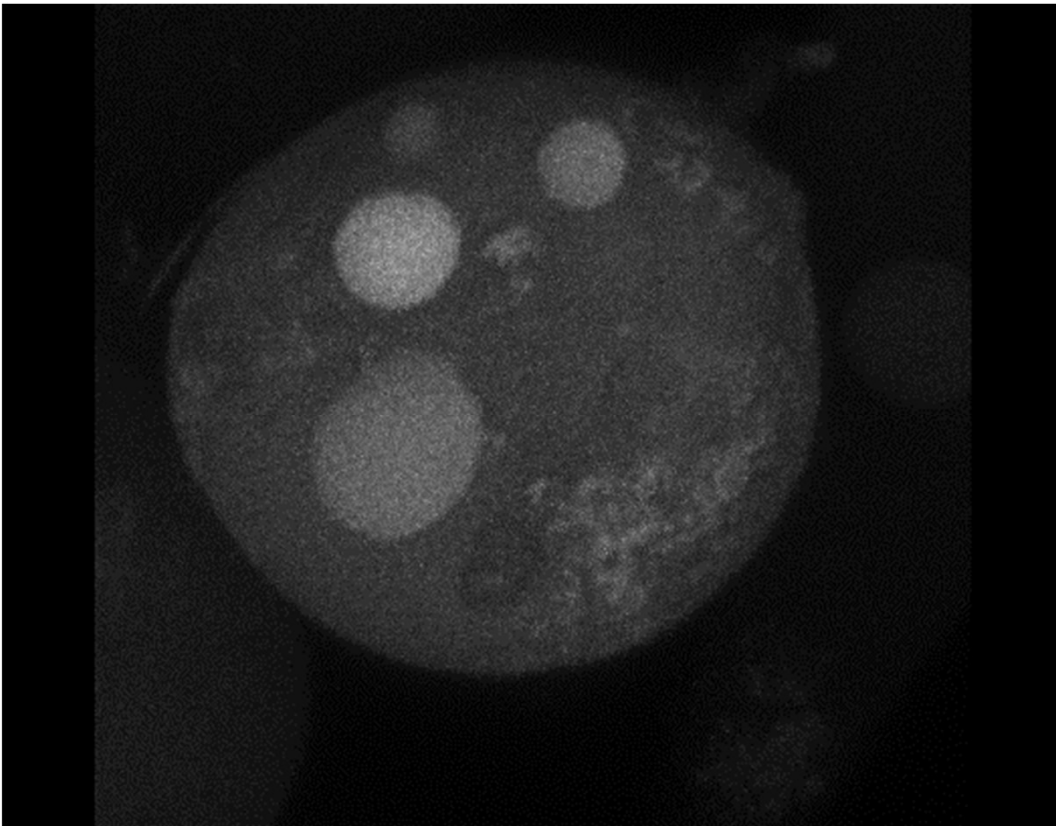
Confocal spinning disk



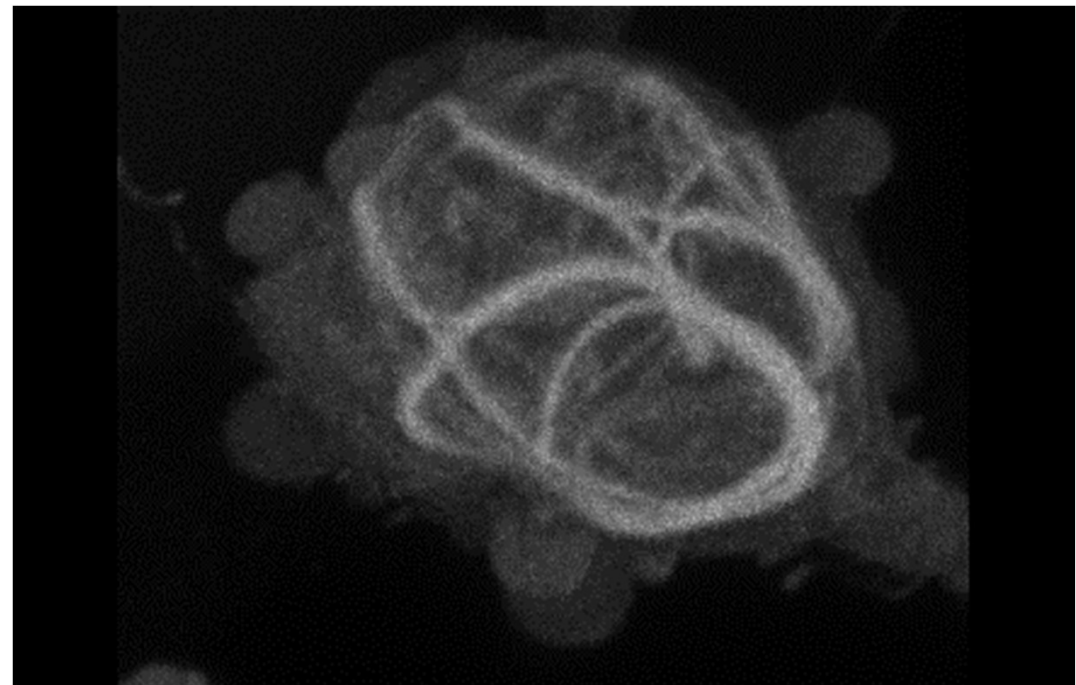
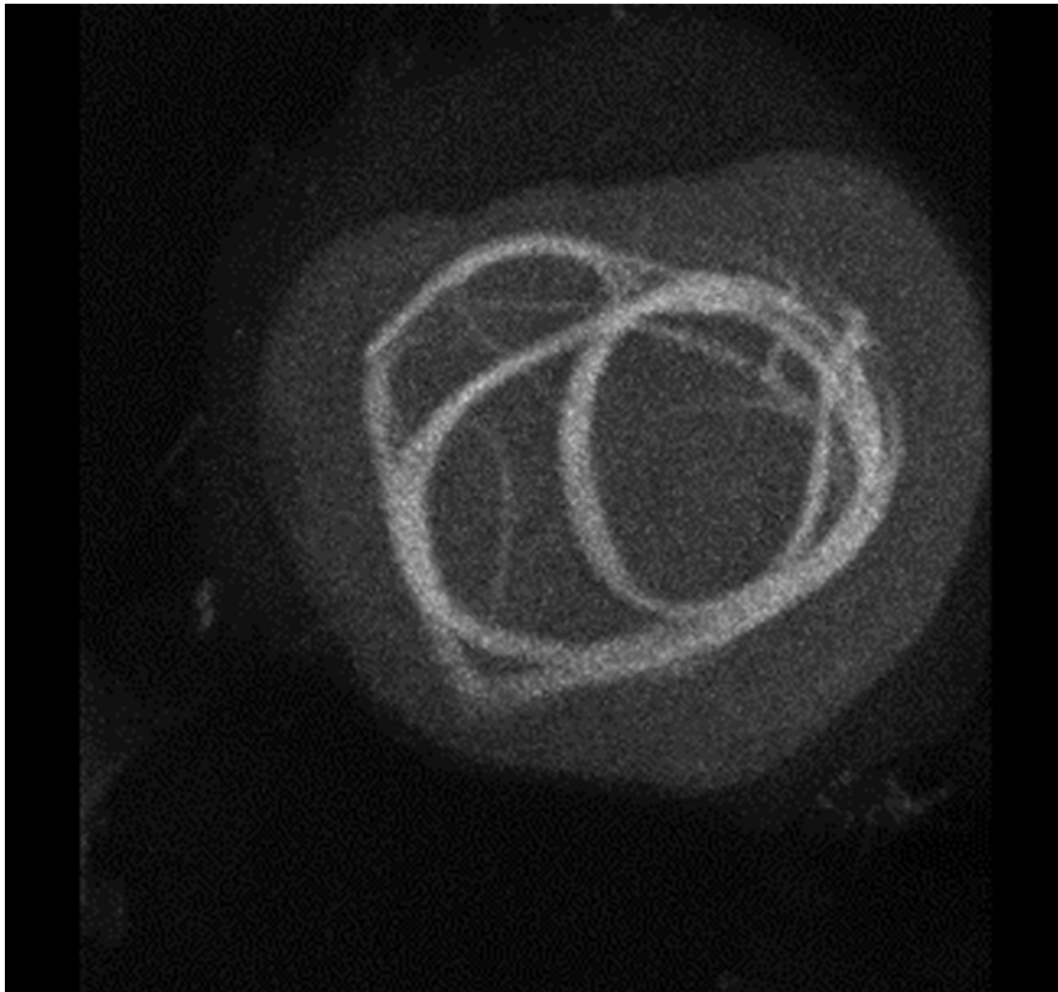
Confocal super-résolution (Abberior MATRIX)



Visualisation des filaments de W en cellules vivantes dans le noyau par microscopie confocale



Visualisation des filaments de W en cellules vivantes dans le noyau par microscopie confocale



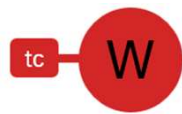
Filamentation de W et inhibition de la réponse cellulaire innée

La filamentation de W est-elle importante pour son rôle inhibiteur de la voie de signalisation NF- κ B ?

Transfection avec W ou W^{CallS} de cellules rapportrices Luciférase de l'activité de la voie NF- κ B

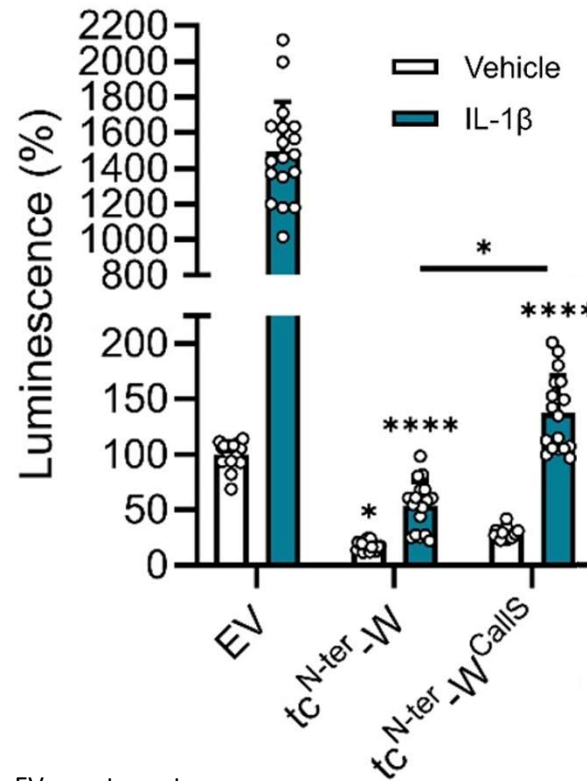
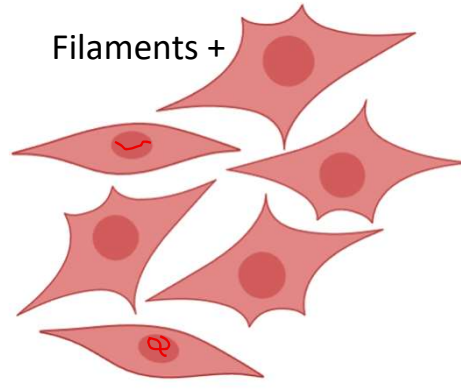
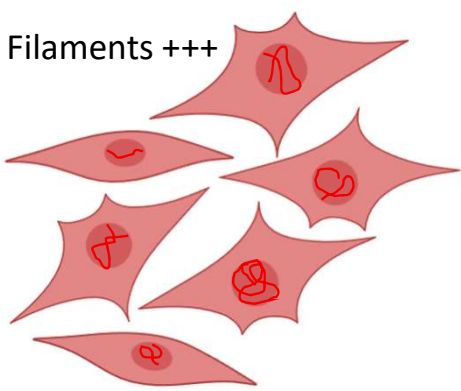
± IL-1 β

Quantification de l'activité Luciférase Promega Bright-Glo Luciferase Assay System



Filaments +++

Filaments +



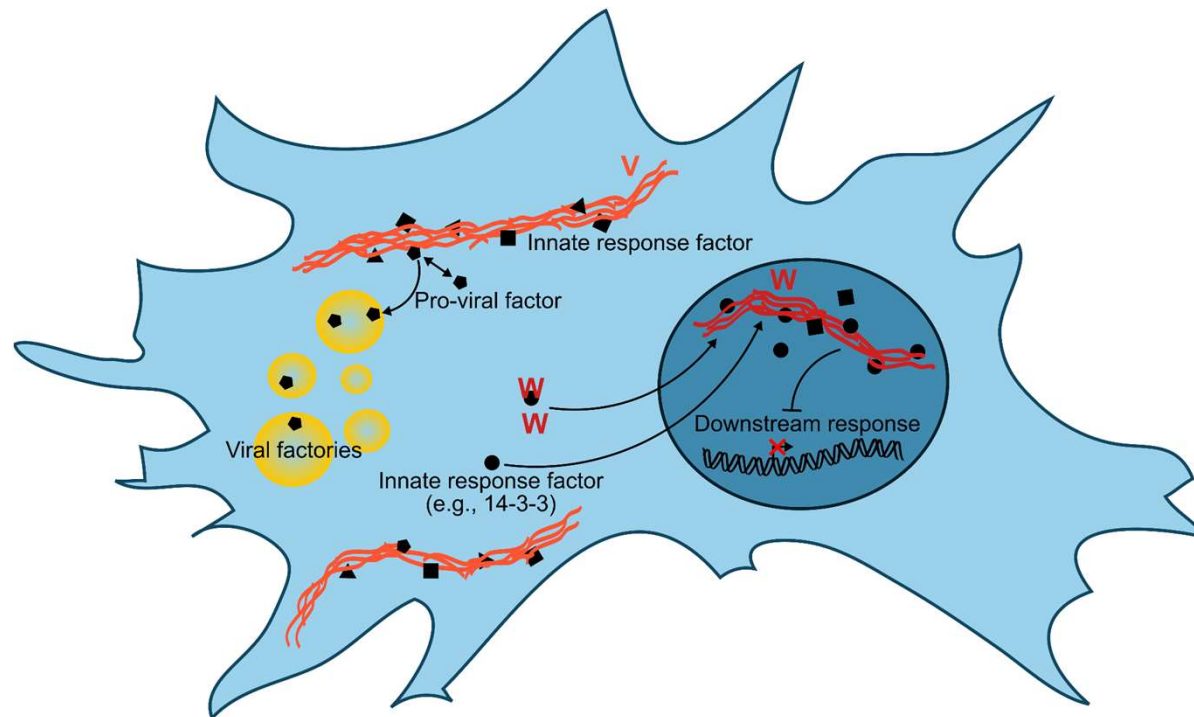
La réduction de la filamentation est associée à une réduction de la capacité de W à inhiber l'induction de la voie NF- κ B

→ Gondelaud, Lalande et al, bioRxiv 2024

EV, empty vector

Take-home message

- W forme des filaments nucléaires possiblement impliqués dans son rôle de répression de la réponse immunitaire
- Vers un modèle de l'action des facteurs de virulence des Henipavirus : des « attrape-mouches » pour des protéines cellulaires clés de l'immunité
- Déstructurer ces formations comme stratégie thérapeutique ?

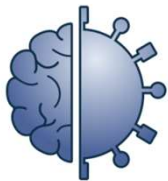


Remerciements



NITROVIRE

Cyrille Mathieu
Denis Gerlier
Didier Decimo
Lola Canus
Eva Ogire
Auriane Carcone
Amélie Bourgeais
Carole Meunier



NITROVIRE

Structural Disorder and Molecular Recognition

Sonia Longhi
Christophe Bignon
Frank Gondelaud
Giulia Pesce

Plateforme de microscopie électronique

Denis Ptchelkine



iWAYS

Pierre-Yves Lozach



Equipe P4 Inserm Jean Mérieux



Plateau Technique Imagerie/Microscopie (PLATIM) Lyon

