

Stage proposé par « **BIACCHESI, Stéphane** »
« CR INRA »

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :
Unité de Virologie et Immunologie Moléculaires
Domaine de Vilvert 78352 Jouy-en-Josas Cedex

Téléphone : 01 34 65 26 38

Mail : stephane.biacchesi@inra.fr

Site internet :

<http://www6.jouy.inra.fr/vim/Equipes-scientifiques/Virologie-moleculaire-des-poissons>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Sabine RIFFAULT

Intitulé de l'équipe d'accueil :
Equipe de Virologie Moléculaire des Poissons

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe: Stéphane Biacchesi

Résumé du thème de recherche du groupe

L'équipe de virologie moléculaire des poissons développe de nouvelles stratégies vaccinales contre des virus affectant les poissons d'élevage et ceux affectant les mammifères incluant l'homme. Les principaux axes de recherche sont :

1. Production pour l'aquaculture de vaccins vivants atténués par manipulation contrôlée des génomes viraux par génétique inverse (Alphavirus et Novirhabdovirus de salmonidés).
2. Utilisation de Novirhabdovirus recombinants comme plateforme vaccinales et approches anticancéreuses pour les mammifères (virus West Nile, virus Influenza, virus de la Dengue...).
3. Détermination des facteurs de virulences de virus de poissons pour la mise au point d'outils diagnostiques à haut débit.
4. Etudes des interactions virus-hôte (en particulier les protéines virales bloquant la réponse immunitaire innée de l'hôte).

Site Web : <http://www6.jouy.inra.fr/vim/Equipes-scientifiques/Virologie-Moleculaire-des-Poissons>

Titre du projet de stage :
Etude de la fonction de la protéine NV des Novirhabdovirus

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage:
Stéphane BIACCHESI

Téléphone : 01 34 65 26 38

Mail : stephane.biacchesi@jouy.inra.fr

Projet de stage :

Les Novirhabdovirus sont des rhabdovirus de vertébrés inférieurs qui se distinguent des autres rhabdovirus par la présence dans leur génome d'un gène additionnel codant pour une protéine non structurale NV (Non Virion). Le virus de la nécrose hématopoïétique infectieuse (VNHI) et le virus de la septicémie hémorragique virale (VSHV) sont deux pathogènes importants reconnus comme majeurs et causent de lourdes pertes économiques dans les élevages aquacoles de truites et de saumons.

La protéine NV est indispensable pour la réplication virale puisque sa délétion atténue fortement le virus *in vitro* et *in vivo*. Par génétique inverse, des virus recombinants sur-exprimant chacune des protéines NV fusionnées à un « tag » ont été construits et utilisés afin d'isoler par co-immunoprécipitation les protéines cellulaires interagissant avec NV dans les cellules infectées. Plusieurs protéines cellulaires ont été ainsi identifiées par spectrométrie de masse. L'étude des interactions de la protéine NV avec ses partenaires cellulaires a permis de préciser l'une de ces fonctions. En recrutant une protéine phosphatase PPM1B, la protéine NV bloque inhibe ainsi efficacement l'induction des interférons de type I médiée par le senseur cytoplasmique d'ARN viral RIG-I.

Parmi les autres protéines cellulaires co-purifiées, EFTUD2 et DDX3 ont également retenu notre attention. Ces deux protéines ont été récemment décrites comme des acteurs clés de la réponse de l'hôte à une infection virale ou comme cofacteurs de la réplication virale. Ce projet a pour but de valider ces interactions et d'étudier leurs rôles dans le cycle viral et/ou le blocage par le virus de la réponse immunitaire innée de la cellule hôte. Puisque les ARN interférents ne sont pas efficaces dans les cellules de poisson, nous

proposons d'adapter la technique d'édition des génomes CRISPR-CAS9 à nos lignées de cellule de poisson. Cette technique nous permettra d'éteindre spécifiquement ces gènes cellulaires et d'examiner l'impact de l'absence de leur expression sur la réplication virale.
L'étude des interactions de la protéine NV avec ces partenaires cellulaires permettra ainsi de préciser les autres fonctions de cette protéine unique chez les rhabdovirus.

Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :

2017

Baillon L, et al. 2017. A single amino acid change in the non-structural NV protein impacts the virulence phenotype of viral hemorrhagic septicemia virus in trout. *J Gen Virol*.

Biacchesi S, et al. NV Proteins of Fish Novirhabdovirus Recruit Cellular PPM1Bb Protein Phosphatase and Antagonize RIG-I-Mediated IFN Induction. *Sci Rep*.

2016

Rouxel RN, et al. Complete Protection against Influenza Virus H1N1 Strain A/PR/8/34 Challenge in Mice Immunized with Non-Adjuvanted Novirhabdovirus Vaccines. *PLoS One*.

Rouxel RN, et al. Attenuated Infectious Hematopoietic Necrosis Virus with Rearranged Gene Order as Potential Vaccine. *J Virol*.

Rouxel RN, et al. Efficient Co-Replication of Defective Novirhabdovirus. *Viruses*.

Mérour E, et al. Fine mapping of a salmonid E2 alphavirus neutralizing epitope. *J Gen Virol*.

Biacchesi S, et al. Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) muscle satellite cells are targets of salmonid alphavirus infection. *Vet Res*.

2015

Souto S, et al. In vitro and in vivo characterization of molecular determinants of virulence in reassortant betanodavirus. *J Gen Virol*.

2014

Biacchesi S, Brémont M. Vaccination against Viral Hemorrhagic Septicemia and Infectious Hematopoietic Necrosis. In: *Fish Vaccination*. Edited by Gudding R, Lillehaug A, Evensen Ø. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd: 289–302.

Nzonza A, et al. A Recombinant Novirhabdovirus Presenting at the Surface the E Glycoprotein from West Nile Virus (WNV) Is Immunogenic and Provides Partial Protection against Lethal WNV Challenge in BALB/c Mice. *PLoS One*.

Einer-Jensen K, et al. High virulence differences among phylogenetically distinct isolates of the fish rhabdovirus viral hemorrhagic septicaemia virus are not explained by variability of the surface glycoprotein G or the non-virion protein Nv. *J Gen Virol*.

2013

Verrier ER, et al. Lack of correlation between the resistances to two rhabdovirus infections in rainbow trout. *Fish Shellfish Immunol*.

Mérour E, et al. A Fully Attenuated Recombinant Salmonid Alphavirus Becomes Pathogenic through a Single Amino Acid Change in the E2 Glycoprotein. *J Virol*.