

## Inra– Université de Lyon 1 - Rétrovirus et pathologie comparée

### Présentation de l'unité

<b>Nom de l'unité :</b>	<b>UMR754 Rétrovirus et pathologie comparée</b>
<b>Nom de l'équipe (des équipes)</b>	Rétrovirus et pathologie comparée
<b>Nom du responsable de l'unité:</b>	Pr Jean-François Mornex, PU PH
<b>Organisme(s) de rattachement:</b>	INRA Université Lyon 1
<b>Adresse :</b>	Université Lyon 1, 50 avenue Tony Garnier, 69007 Lyon
<b>Mail :</b>	<a href="mailto:Mornex@univ-lyon1.fr">Mornex@univ-lyon1.fr</a>
<b>Tél. :</b>	0437287604
<b>Domaine scientifique :</b>	Virologie
<b>Nombre de scientifiques (par catégorie)</b>	1 PR (EPHE, VetAgro Sup), 1 DR INRA, 3 CR1 INRA, 1 CR2 INRA, 4 PU-PH (Université Lyon 1- HCL))
<b>Mots – clés (5 max)</b>	Rétrovirus, arbovirus, physiopathologie, poumon, tropisme

### L'Unité en bref (historique, objectifs... – 10 lignes max) :

L'UMR754 a pour objectif la compréhension des mécanismes d'infection virale et de maladies chez les animaux de rente, plus spécifiquement les moutons, chèvres, chevaux et poulets. Nous travaillons sur plusieurs pathologies virales d'importance en santé animale dont le lentivirus EIAV (Equine Infectious Anemia Virus) chez les équidés, l' $\alpha$ -rétrovirus ALV (Avian Leukosis Virus) chez les poulets, le  $\beta$ -rétrovirus JSRV (Jaagsiekte Sheep RetroVirus) et les arbovirus dont BTV (Blue Tongue Virus) chez le mouton et les rétrovirus endogènes chez les vertébrés et non vertébrés dont la drosophile. Outre les infections virales et dans un contexte de pathologie comparée, nous développons des axes de recherches sur des maladies pulmonaires rares chez l'homme telles que la lymphangioléiomyomatose, le cancer bronchioloalvéolaire ou les thymomes.

### Axes de recherche de l'unité :

Notre activité de recherche s'articule autour de la biologie rétrovirale, l'analyse réponse de la cellule ou de l'hôte à l'infection, le développement d'outils de diagnostic moléculaire et cellulaires et la pathologie comparée.

### Principaux projets en cours (5 max) :

#### Thèmes et objectifs scientifiques associés :

L'équipe "Infection et évolution des génomes viraux" (Pr C. Terzian, PR EPHE) développe principalement 2 thématiques dans le domaine de la virologie des insectes que sont l'étude des facteurs modulant la cytopathogénicité des arbovirus dans le contexte de la fièvre catarrhale du mouton induite par BTV chez son hôte culicoides et l'étude des voies "d'endogénéisation" des virus à génome ARN chez les insectes, c'est à dire de l'intégration de génomes viraux dans la lignée germinale de leur hôte animal.

L'équipe "rétrovirus, Evolution et Cancer" (Dr C. Leroux DR2 INRA) travaille sur la compréhension des mécanismes d'oncogenèse dans le cadre de l'infection des petits ruminants par le rétrovirus JSRV responsable d'un adénocarcinome pulmonaire chez l'animal. Elle travaille également sur la caractérisation génétique et biologique de souches naturelles d'EIAV (Equine Infectious Anemia Virus) à l'origine de cas d'anémie infectieuse chez le cheval et sur le lien entre le virus et la pathologie pulmonaire associée.. En lien avec le service de Pneumologie du groupement hospitalier Est (Lyon), l'équipe travaille également sur la compréhension des mécanismes aboutissant à la dérégulation de la prolifération cellulaires dans plusieurs pathologies pulmonaires rares chez l'homme.

#### Opérations et/ou projets liés à chaque axe (éventuellement préciser le responsable et les participants) :

##### EIAV ET TRANSMISSION (DR C LEROUX, PR JEAN-LUC CADORE)

Suite à la mise en évidence récente par notre équipe d'une pneumopathie interstitielle induite par EIAV chez les chevaux naturellement infectés (Bofa *et al.*, Vet Res, 2013), nous développons une projet visant à analyser les interactions entre le virus et l'épithélium pulmonaire pour comprendre les mécanismes de développement des lésions alvéolaires et bronchiolaires chez le cheval infecté par EIAV.

Pour comprendre la dissémination du virus en Europe, nous travaillons sur la cartographie génétique et la caractérisation biologique (tropisme, pouvoir pathogène...) des isolats d'EIAV circulants en Europe.

Pour améliorer le diagnostic, nous développons des approches de détection moléculaire (en collaboration avec le Dr Aymeric Hans, ANSES Dozulé et le Dr RF Cook, Gluck Equine Center, Lexington KY, USA)

##### DEVELOPPEMENT D'UN MODELE EXPERIMENTAL DE REPRODUCTION DE LA MYCOSE DES POCHE GUTTURALES CHEZ LE CHEVAL (PR JL CADORE) :

Nous avons développé un modèle expérimental de reproduction de la maladie des poches gutturales chez le cheval par inoculation d'Aspergillus. Les poches gutturales sont des diverticules ventraux remplis d'air s'étendant du nasopharynx jusqu'à l'oreille moyenne chez certains Perissodactyles dont les chevaux. La maladie des poches gutturales se caractérise par le développement de plaques fongiques sur la muqueuse qui peut conduire à des hémorragies et dysphagies potentiellement mortelles. La mise au point d'un modèle d'induction expérimentale permet des approches de physiopathologie pour cette maladie dont les mécanismes de développement sont mal connus (Cadore et al, en préparation)

**PROJET VIRUS WEST NILE (WNV) (PORTEUR DE PROJET: DR S.S. HONG)**

- Le virus du Nil Occidental ou West Nile Virus (WNV) est un virus ré-émergeant responsable de zoonoses, mais également pathogène pour l'homme, et dont l'expansion et l'incidence chez les oiseaux, les chevaux et les humains se sont accrues au cours des deux dernières décennies. En Europe, le WNV est devenu un problème de santé vétérinaire. Nous proposons un projet visant à l'étude extensive et comparative des déterminants viraux et cellulaires impliqués dans les infections à WNV de différentes espèces (insectes, oiseaux, mammifères). Le but de cette étude inter-espèces est, sur le plan fondamental, de comprendre les différents facteurs et paramètres contrôlant l'émergence, la pathogénicité, l'infectivité et l'adaptation du WNV à différents hôtes.

**Liste de publications représentatives des activités de recherche sur les 5 dernières années (max. 4) :**

**Equipe "Rétrovirus, évolution et cancer" (C Leroux)**

- Archer F, Abi-Rizk A, Desloire S, Dolmazon C, Gineys B, Guiguen F, Cottin V, Mornex JF, Leroux C. 2013. Lung progenitors from lambs can differentiate into specialized alveolar or bronchiolar epithelial cells. *BMC Vet Res* 9:224.
- Bolfa P, Nolf M, Cadore JL, Catoi C, Archer F, Dolmazon C, Mornex JF, Leroux C. 2013. Interstitial lung disease associated with Equine Infectious Anemia Virus infection in horses. *Vet Res* 44:113.
- Bolfa PF, Leroux C, Pintea A, Andrei S, Catoi C, Taulescu M, Tabaran F, Spinu M. 2012. Oxidant-antioxydant imbalance in horses infected with equine infectious anaemia virus. *Vet J* 192:449-454.
- Cook RF, Leroux C, Issel CJ. 2013. Equine infectious anemia and Equine Infectious Anemia Virus 2013: A Review. *Vet Microbiol* 167:181-204.

**Equipe "Infection et évolution des génomes viraux" (C Terzian)**

- Murphy L, Varela M, Desloire S, Ftaich N, Murgia C, Golder M, Neil S, Spencer TE, Wootton SK, Lavillette D, Terzian C, Palmarini M, Arnaud F. The Sheep Tetherin Paralog oBST2B Blocks Envelope Glycoprotein Incorporation into Nascent Retroviral Virions. *J Virol.* 2015 Jan 1;89(1):535-44
- Touret F, Guiguen F, Terzian C. 2014. Wolbachia Influences the Maternal Transmission of the gypsy Endogenous Retrovirus in *Drosophila melanogaster*. *MBio.* Sep 2;5(5). pii: e01529-14
- Viginier B, Dolmazon C, Lantier I, Lantier F, Archer F, Leroux C, Terzian C. Copy number variation and differential expression of a protective endogenous retrovirus in sheep. *PLoS One.* 2012;7:e41965
- Shaw AE, Veronesi E, Maurin G, Ftaich N, Guiguen F, Rixon F, Ratiner M, Mertens P, Carpenter S, Palmarini M, Terzian C, Arnaud F. *Drosophila melanogaster* as a model organism for bluetongue virus replication and tropism. *J Virol.* 2012 86:9015-24.

**Equipe "rétrovirus, Intégration, Vecteurs et Vaccins" (C. Ronfort)**

- Sumarheni S, Hong S.S., Josserand V., Coll J-L., Boulanger P., Schoehn G & Fender P. (2014) Human full-length coagulation factor X and a GLA domain-derived 40-mer polypeptide bind to different regions of the adenovirus serotype 5 hexon capsomer. **Human Gene Therapy**, 25 : 1-11.
- Praditwongwan W, Chuankhayan P, Saoin S, Wisitponchai T, Lee VS, et al. (2014) Crystal structure of an antiviral ankyrin targeting the HIV-1 capsid and molecular modeling of the ankyrin-capsid complex. **J Comput Aided Mol Des.** 28 : 869-884.
- Chua AJS, Vitoret C, Tan MLC, Gonzalez G, Boulanger P, Ng ML, Hong SS (2013). A novel platform for virus-like particle-display of flaviviral envelope domain III : induction of Dengue and West Nile virus neutralizing antibodies. *Virology Journal* 10 :129. *Brevet associé.*
  - Nangola S, Urvoas A, Valerio-Lepiniec M, Khamaikawin W, Sakkhachornphop S, Hong SS, Boulanger P, Minard P, Tayapiwatana C (2012). Antiviral activity of recombinant ankyrin targeted to the capsid domain of HIV-1 Gag protein. *Retrovirology* 9 : 17.

**Partenariats et réseaux :**

**Liste des partenariats actuels au sein de la Fondation Hippolia (concrétisés par des conventions et/ou publications en commun)**

Projet EIAV (C Leroux): Pr Stephan Zientara, Laboratoire de santé animale d'Alfort UMR 1161 Virologie Anses, ENVA, INRA, Dr Aymeric Hans, Unité de Virologie, Anses Laboratoire de Pathologie Equine de Dozulé sur la caractérisation des souches d'EIAV circulant en France et à l'origine d'épisodes cliniques récents (Obtention de financements COST)  
 Projet Arbovirus (F. Arnaud, D. Lavillette, C. Terzian)  
 Dr Zientara/Dr Vitour (LNR, UMR 1161 ANSES-INRA-ENVA/Maisons-Alfort); Dr Mavingui (UMR 5557 CNRS/Lyon); Dr Garros (UMR "Contrôle des Maladies" Cirad-INRA/Montpellier); Dr Carpenter (IAH/Pirbright).

**Perspectives :**

**Projets liés à la santé équine que l'unité souhaiterait développer**

**PROJET EQUINE VIRUS TOOLS (C LEROUX, SS HONG)**

**PROJET ARBOVIRUS (C. TERZIAN, PR EPHE ET F. ARNAUD CR1 INRA)**

**PROJET VIRUS DE L'ENCEPHALITE EQUINE DU VENEZUELA (VEEV) (PORTEUR DE PROJET : DR DIMITRI LAVILLETTE, CR1 CNRS ; MEMBRE DE L'UNITE A COMPTER DE JANVIER 2016).**