

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **30 janvier 2026**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MAISSE Carine**

Titre des travaux : *Du stress cellulaire aux arbovirus : réponses précoces de l'hôte et stratégies d'échappement viral*

Résumé



Ce manuscrit décrit mes activités de recherche sur plus de vingt ans. Le parcours qui m'a conduite à étudier aujourd'hui les interactions précoces entre arbovirus et cellules hôtes est loin d'être linéaire, mais il a probablement forgé ma capacité à aborder la réponse antivirale de manière globale et intégrée, ayant exploré la réponse cellulaire à différentes formes de stress.

Au cours de ma thèse, effectuée en co-tutelle entre Rome et Paris, je me suis intéressée à la famille p53, en particulier p73 et ses isoformes, ainsi qu'aux différents niveaux de régulation de ces protéines dans des conditions de stress, telles que le dommage à l'ADN. Par la suite, en intégrant le laboratoire de Patrick Mehlen à Lyon, j'ai exploré le rôle des récepteurs à dépendance dans la progression tumorale liée à l'inflammation chronique de l'intestin. Plus particulièrement, nous avons pu montrer que NF- κ B régule l'expression de leur ligand Netrin-1, conduisant au développement tumoral. Au cours d'un second post-doctorat, j'ai étudié les voies IL-17 et NF- κ B dans le contexte de la survie des cellules dendritiques dérivées de monocytes, établissant des liens entre signalisation inflammatoire, stress cellulaire et survie. Ces travaux ont donné lieu à plusieurs publications montrant comment des voies apparemment indépendantes convergent pour réguler l'équilibre entre défense, réparation et mort cellulaire.

Quelques années après mon recrutement en tant que CR à l'IVPC, et au cours de ma transition vers la virologie, j'ai été amenée à animer l'équipe ATCC (Alphavirus Transmission and Comparative Cytopathology). Nos virus modèles étaient les alphavirus, tels que chikungunya (CHIKV) et Sindbis (SINV), tous deux transmis aux vertébrés par les moustiques, les plaçant dans le groupe fonctionnel des arbovirus (pour arthropod-borne virus). Suite à la création d'un Laboratoire International Associé avec l'Institut Pasteur de Shanghai, j'ai encadré deux thésards en co-tutelle sur des projets visant à mieux comprendre et comparer la réponse antivirale dans les cellules de mammifères et de moustiques. D'une part, j'ai exploré le rôle de p53 dans la réponse antivirale, utilisant des myoblastes primaires immortalisés, des cellules de moustiques et des lignées de drosophile. Les résultats ont montré que p53 n'est pas seulement impliquée dans la réponse au stress génotoxique, mais également dans la réponse antivirale et son amplification. En parallèle, nous avons étudié le rôle déterminant du métabolisme du fer dans la perméabilité cellulaire, indépendamment des transporteurs de cet ion. Ces travaux, complétés par des collaborations industrielles, m'ont permis d'établir un cadre expérimental robuste pour étudier les interactions virus-cellules.

Depuis la création du groupe iWays, que je co-dirige avec Pierre-Yves Lozach, mes recherches se concentrent sur les phenuivirus (Rift Valley Fever virus, Toscana virus, Uukuniemi virus) et l'orthobunyavirus Germiston. Notre approche intégrée combine l'expertise de Pierre-Yves sur l'entrée virale et le trafic intracellulaire avec mon expérience sur la mort cellulaire et la réponse au stress. Nous étudions les événements qui suivent immédiatement le contact du virus avec la cellule, en intégrant différents vecteurs et tissus, et en comparant des virus présentant des propriétés biologiques et pathogéniques variées.

Un axe majeur de notre programme actuel, et qui guidera une partie de nos projets futurs, concerne les protéines non-structurales NSs, véritables armes de l'évasion immunitaire des bunyavirus. Le travail de mon étudiante en thèse a mis en lumière le rôle clé de NSs de Toscana virus dans la modulation de la mort cellulaire, en plus de son rôle connu dans l'échappement immunitaire. Nous avons ainsi décrit comment NSs peut retarder la mort cellulaire, favorisant la réplication virale.

Parallèlement, nous étudions les propriétés biochimiques particulière de NSs de RVFV qui entraînent la formation de fibrilles de type amyloïde dans le cytoplasme et le noyau des cellules de mammifères infectées, provoquant leur mort. Nous cherchons à comprendre si la virulence de NSs, c'est-à-dire notamment sa capacité à contrecarrer la réponse antivirale, dépend de cette structure fibrillaire. Cette question est d'autant plus intrigante que ces mêmes fibrilles disparaissent rapidement dans les cellules de moustiques infectées, qui survivent. Ce projet nous a permis d'obtenir la labellisation FRM et de recruter une post-doctorante avec qui nous explorons ces différents aspects structure/fonction et la comparaison inter-espèces.

Ce parcours multidisciplinaire me permet aujourd'hui d'aborder l'infection virale avec une vision large et inclusive, intégrant non seulement les réponses antivirales classiques mais aussi la régulation du stress, de la survie et de la mort cellulaire. Cette perspective me positionne pour explorer de manière mécanistique et comparative les déterminants précoces de l'infection et leur contribution à l'émergence et à la pathogénicité des arbovirus, ouvrant des perspectives pour le développement de stratégies de contrôle innovantes.