

NEWSLETTER

Numéro 1 | Printemps 2020

Bienvenue

à notre 1^{er} numéro de la Newsletter du CIIL

Le mot du Directeur

Ces quelques derniers mois ont bousculé nos vies et ont, chez la plupart d'entre nous, occasionné beaucoup de stress lié à l'incertitude d'une nouvelle maladie infectieuse pour laquelle nous étions peu préparés. La majorité d'entre vous ont poursuivi leurs activités en télétravail et gardé le contact par l'intermédiaire de réunions en visioconférence au sein de chacune de vos équipes. Même si les expériences ont été mises entre parenthèses, vous avez mis à profit les deux mois de confinement pour analyser vos données, rédiger vos articles et demandes de financement, prendre le temps de la réflexion sur vos futurs projets,... Au début du confinement, vous avez également été nombreux à me solliciter pour participer à l'effort collectif. Malheureusement, nous n'avons pas pu répondre positivement à toutes les demandes de contributions aux nouveaux projets de recherche initiés dans le cadre de la Task Force COVID-19 mise en place par l'IPL. A plusieurs reprises, vous m'avez également posé des questions sur les activités de recherche initiées sur le SARS-CoV-2 depuis le début de la pandémie et je pense qu'il est temps que nous vous communiquions une synthèse des travaux et projets en cours et à venir sur le sujet. Cette réflexion sur la communication interne au sein du CIIL m'amène à proposer la création d'une Newsletter CIIL qui devrait nous aider à échanger régulièrement entre nous sur des questions d'actualité qui nous concernent. Voici donc le premier numéro d'une série qui, j'espère, se poursuivra sur une base régulière avec l'implication de chacun-e d'entre vous et je vous en remercie d'avance.



Jean DUBUISSON

Le point sur la recherche SARS-CoV-2 développée au sein du CIIL

Equipe DUBUISSON: La contribution d'une équipe de virologie à la Task Force COVID-19

Sur la base de notre expérience sur les coronavirus humains (surtout celle de Sandrine Belouzard), nous avons rapidement développé des outils sur le SARS-CoV-2. Avant d'obtenir du virus infectieux, nous avons obtenu des gènes synthétiques pour exprimer certaines protéines structurales du virus. Cela nous a permis de développer un modèle de pseudotypes rétroviraux exposant à leur surface la protéine Spike du SARS-CoV-2. Cet outil, développé par Muriel Lavie permet d'étudier l'entrée virale et il sera utilisé par Anne Goffard pour caractériser la réponse en anticorps neutralisants chez les patients. Par le biais de collaborations, nous avons obtenu du virus infectieux début mars, avant le confinement et nous avons également isolé notre propre souche lilloise grâce à une collaboration avec les virologues du CHU de Lille. Au cours des premières semaines du mois de mars Sandrine et Adeline



Muriel LAVIE



De gauche à droite: Nathan FRANCOIS, Adeline DANNEELS, Jean DUBUISSON, Karin SERON, Lowiese DESMARETS, Thomas MEUNIER, Thibaut VAUSSELIN, Sandrine BELOUZARD, Yves ROUILLE



Anne GOFFARD

Danneels ont mis au point la culture cellulaire du virus dans le laboratoire NSB3 de l'IPL. Différentes lignées cellulaires ont été testées ainsi que des épithéliums respiratoires humains reconstitués qui constituent le modèle pré-clinique in vitro le plus relevant. Sandrine, Yves Rouillé et Karin Séron ont en parallèle développé les outils de quantification (RT-qPCR, immunofluorescence, titrages viraux). La phase suivante a consisté en la mise au point d'un test de criblage à haut débit (384 puits) pour cribler plusieurs chimiothèques, dont celle d'Apteeus (environ 2000 composés) (soutien financier de l'IPL et l-Site), avec pour objectif d'identifier et de caractériser rapidement des molécules antivirales ayant eu ou ayant une autorisation

de mise sur le marché pour le traitement de pathologies autres que les infections virales respiratoires dans le but de repositionner le ou les médicaments montrant la plus forte activité antivirale pour le traitement du COVID-19.

Ce type d'approche permet de proposer rapidement un nouveau traitement en monothérapie et/ou bithérapie à évaluer dans le cadre d'un essai clinique. L'activité dans le laboratoire NSB3 s'est renforcée par l'arrivée de Lowiese Desmarets (Post-doc CNRS, soutien spécial COVID du CNRS) et de Nathan François (AI CDD Inserm, sur programme ANR MERS). Ce projet est développé en collaboration avec l'équipe de Priscille Brodin qui nous amène son expertise en criblage en confinement NSB3 et l'unité de Benoît Déprez pour son expertise en chimie et criblage. A l'issue d'une première campagne de criblage suivie d'une validation en analyses doses/réponses, nous avons identifié plusieurs candidats dont certains sont déjà en essai clinique. Nous devons actuellement effectuer les dernières validations en épithélium respiratoires

humains reconstitués. En cas d'échec au cours de cette dernière phase, nous envisageons de tester des combinaisons en espérant identifier des effets synergiques entre certains médicaments. De plus, d'autres chimiothèques seront testées dans les semaines qui viennent (dans le cadre d'un projet ANR Flash COVID/FRM et soutien financier du CNRS). Nous sommes également régulièrement sollicités par des laboratoires académiques ou industriels pour tester un ou des composés candidats potentiels de leur labo. De plus, nous avons également plusieurs projets d'identification de molécules antivirales à partir d'extraits de plantes (Karin Séron, soutien Financier ANR Flash COVID/Région, collaboration Labo de Pharmacognosie ULille) sur lesquels travaillent Thomas Meunier et Nathan. Nous avons déjà identifié des extraits de plantes montrant une activité antivirale et cherchons à identifier la ou les principes actifs par fractionnement. En parallèle, nous développons un projet vaccin en utilisant une approche basée sur la production de particules subvirales.

Equipe BRODIN : Une contribution essentielle à la Task Force COVID-19

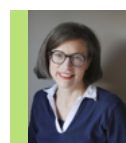
Avec l'arrivée de la pandémie, certains d'entre nous se sont enflammés pour le SARS-CoV-2, avec tout d'abord le développement d'un essai phénotypique adapté au criblage par microscopie automatisée avec Sandrine Belouzard (HCS Criblage phénotypique), puis l'implémentation en local d'un test cellulaire sérologique par imagerie (HCS Sérologie) à base de particules lentivirales exprimant la protéine de spicule du virus développé par notre chère collaboratrice Laleh Majlessi et Pierre Charneau (Theravectys-IP Paris), et enfin dans le développement du modèle

Hamster sous la direction de Francois Trottein. Notre équipe s'est appuyée sur son expertise en modèles d'infection cellulaire et animale sur pathogènes de classe 3. Nathalie Deboosere qui avait travaillé sur les Coronavirus en 2004 dans l'Unité de Michèle Vialette a pu retrouver ses protocoles d'infection de cellules VeroE6; Priscille Brodin s'est replongée dans son expérience à l'Institut Pasteur de Corée puis dans les résultats de criblage CORONA-CELL réalisé par Laure Saas en 2016 dans le cadre de l'EquipEx ImagInEx BioMed. Alexandre Vandeputte, Arnaud Machelart, Imène Belhaouane et Eik Hoffmann ont été au front au NSB3 et au HCS-L2 et Nathalie Deboosere s'est consacrée aux analyses Columbus. Au sein de la TaskForce CoV2 du Campus Pasteur, nous nous sommes accordés sur les conditions expérimentales à utiliser (type cellulaire, conditions d'infection, marqueurs cellulaires et paramètres d'acquisition). Pendant la période de production (ie criblage), notre équipe a spécifiquement assuré l'acquisition et l'analyse des images, au

moyen du système d'imagerie confocale à haut débit et à haut contenu d'informations (Opera® HCS System-PerkinElmer, localisé dans le NSB3 de l'Institut Pasteur de Lille (Plateforme ARIADNE UMS 2014 - US 41 - Plateformes Lilloises en Biologie)). La première campagne de criblage a été réalisée sur la chimiothèque d'Apteeus contenant environ 2000 composés propriétaires, et plusieurs composés intéressants ayant des propriétés antivirales ont pu être identifiés.

En parallèle, nous avons implémenté un test sérologique au laboratoire HCS-L2 de type cellulaire dont le principe repose sur l'infection de cellules HEK transduites avec le récepteur hACE2 permettant l'entrée du SARS-CoV-2 par des particules lentivirales exprimant la protéine de spicule du virus. L'entrée du

pseudo-virus codant pour la protéine de fluorescence verte rend la cellule hôte verte fluorescente. Lors de l'ajout de sérum de patients contenant des anticorps neutralisants, les particules lentiS ne peuvent plus se fixer sur la cellule hôte, et les cellules ne deviennent donc pas fluorescentes. Ce test a été validé sur notre système d'imagerie confocale à haut débit et à haut contenu d'informations (InCell6000, localisé dans le HCS-L2 de l'Institut de Biologie de Lille). Sous la direction d'Anne Goffard, une première cohorte de patients du CH de Valenciennes est actuellement testée, de façon à évaluer la présence d'anticorps neutralisants chez des patients testés COVID-19 positifs par PCR.



Priscille Brodin
Équipe Chemical Genomics of Intracellular Mycobacteria



Equipe TROTTEIN : Vers un modèle animal pour le COVID-19

La pandémie de COVID-19 représente une crise sanitaire et socio-économique majeure. Les données épidémiologiques montrent que les personnes âgées et/ou atteintes de comorbidités sont particulièrement vulnérables. Comprendre les mécanismes qui sous-tendent cette plus grande vulnérabilité est essentiel pour développer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques contre le COVID-19. Au début de la crise liée au COVID-19, et vu notre expertise dans le domaine des infections respiratoires virales (grippe), nous avons décidé de développer des modèles expérimentaux pertinents traduisant les grandes caractéristiques du COVID-19, dont notamment le hamster doré. Le système murin serait idéal pour les immunologistes, mais malheureusement, la souris non modifiée de laboratoire est résistante à l'infection. Un modèle de souris transgénique exprimant le récepteur humain ACE2 est infectable mais les animaux présentent peu de symptômes. Une alternative est de développer un modèle hamster dont l'infection conduit à un tableau clinique plus proche de ce qui est observé chez l'humain. Notre objectif est de développer des modèles de comorbidité et d'identifier la nature des réponses immunitaires et inflammatoires associées à l'infection par le virus SARS-CoV-2. Grâce à une collaboration fructueuse avec les équipes de Priscille Brodin (Eik Hoffmann/Arnaud Machelart) et Jean Dubuisson (Sandrine Bellouard), et grâce à l'aide précieuse de Valentin Sencio (en fin de thèse dans la laboratoire), des équipes du LHS (Nicolas Vandenabeele), du PLETHA (Fabrice Infanti) et de Florent Sebbane, une première infection expérimentale a pu être réalisée dans le courant du mois de mai dans le laboratoire NSB3, démontrant notre capacité à utiliser ce modèle expérimental pour caractériser les manifestations pathologiques associées au SARS-CoV-2 et pour valider in vivo des candidats vaccins et antiviraux en développement au sein du CIIL.



François TROTTEIN
Équipe Influenza, Immunity and Metabolism

Equipe MIELCAREK : La coqueluche au service de la prévention du COVID-19

Camille Locht a reçu un soutien financier du MESRI pour développer un vaccin vivant atténué anti-COVID-19 basé sur la plateforme Bordetella pertussis atténué. BPZE1 est un nouveau candidat vaccin contre la coqueluche développé dans notre laboratoire. C'est un dérivé génétiquement atténué de Bordetella pertussis qui peut être administré par voie nasale. Il induit des réponses B et T muqueuses et systémiques et protège contre l'infection à B. pertussis dans différents modèles animaux et chez l'homme. Ce candidat vaccin est actuellement en fin de phase 2 de développement clinique et nous proposons de le modifier génétiquement afin qu'il puisse produire des antigènes du SARS-CoV-2. L'objectif espéré est qu'une administration nasale de BPZE1 recombinant induise des anticorps neutralisants à la fois dans les sécrétions nasales et dans la circulation générale, ainsi que des réponses T cytotoxiques dans le nez et le poumon. Parmi la centaine de candidats vaccin contre le COVID-19, celui-ci est le seul à spécifiquement cibler les voies respiratoires, organes principaux d'infection par le SARS-CoV-2, et devrait dès lors être un vaccin prometteur pour prévenir le COVID-19.



Nathalie MIELCAREK
Équipe Research on Mycobacteria
and Bordetella





Equipe PIED - DEMAR Une antenne du CIIL en Guyane



Sylviane PIED
Equipe Tropical Biomes and
Immunopathophysiology (Lille)

Dans le cadre de l'appel d'offre FEDER "FLASHCOVID-19 GUYANE" lancé par la Collectivité Territoriale de Guyane l'équipe Tropical Biomes & Immunophysiopathologie du CIIL développe le projet COVIMA visant à analyser les réponses immunes humorales induites par SARS-CoV-2 dans le contexte amazonien en Guyane et d'identifier leurs rôles dans la genèse des formes asymptomatiques. Ce projet est développé en collaboration avec le Centre Hospitalier de Cayenne Andrée Rosemond et l'Université de Guyane. Malgré une circulation du virus en augmentation, le pourcentage de mortalité du COVID-19 reste faible en Guyane par rapport au national. Il y a cependant des inquiétudes relatives à une co-circulation en Guyane des virus de la dengue et du SARS-CoV-2, comme récemment décrit à Mayotte, Singapour et dans d'autres pays de l'Amérique du Sud. Dans ce contexte il est probable qu'une co-circulation d'autres agents infectieux (virus de la Dengue, Plasmodium vivax, Toxoplasma gondii ...) puissent interférer avec celle du SARS-CoV-2 et donc de moduler les réponses pathologiques mortelles associées au COVID-19. A ce jour, les investigations en Guyane sur le COVID-19 reposent surtout sur la surveillance et l'épidémiologie afin d'identifier et de contrôler précocement les chaînes de transmission, les caractéristiques cliniques et la prise en charge. Compte tenu qu'aucunes données immunologiques ne sont disponibles, le projet COVIMA a pour objectif une analyse dynamique différentielle de la réponse immune humorale des patients ayant développé le COVID-19 en Guyane afin de mettre en évidence des cibles immunologiques à visée diagnostique et/ou thérapeutique. As-

sociées au diagnostic différentiel des différents agents infectieux endémiques en Guyane, sont explorées : 1) les réponses anticorps spécifiques du virus, 2) les réponses auto-anticorps, 3) le spectre de cytokines/chimiokines et 4) l'influence d'une co-infection sur la résistance à la maladie grave. L'étude COVIMA est réalisée dans des cohortes d'individus infectés par SARS-CoV-2 asymptomatiques et des patients ayant développé différents stades cliniques du COVID-19 recrutés au Centre Hospitalier Andrée Rosemond (CHAR) de Cayenne. Le projet implique 4 membres de l'équipe TBIP du CIIL et met en œuvre une approche multidisciplinaire et intégrée combinant des études cliniques (F. Djossou, Chef du Pôle des Maladies infectieuses et tropicales -UMIT) au sein duquel se trouve l'Unité COVID-19, l'épidémiologie moléculaire et infectiologie (M. Pierre-Demar, Chef de service du laboratoire CHAR de Cayenne), l'immunologie (S. Pied) et l'analyse intégrée multiparamétrique des variables (L. Epelboin, CIC-CHAR). Un décryptage des réponses humorales globales et des spectres de cytokines associés chez les différents patients atteints du COVID-19 en Guyane est pertinent pour 1) la mise en place de banques de données des réponses anticorps et profils cytokiniques impliqués chez les asymptomatiques et dans les différentes formes de manifestation du COVID-19, 2) la mise en évidence de biomarqueurs immunologiques potentiels pour le diagnostic et 3) l'identification de cibles potentielles pour le développement d'immunothérapies et/ou de vaccin.



Magalie DEMAR
Equipe Tropical Biomes and
Immunopathophysiology (Guyane)



Visite de la ministre de la recherche accompagnée des représentants de nos tutelles et de la Région

À l'occasion de sa visite dans les Hauts-de-France le 28 mai, Madame Frédérique Vidal, Ministre de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) s'est rendue sur le site de l'Institut Pasteur de Lille pour échanger avec certaines équipes de recherches de l'IPL impliquées sur le COVID-19. Elle a profité de sa venue sur Lille pour visiter le laboratoire de Virologie Moléculaire et Cellulaire du CIIL ainsi que la plateforme de criblage à haut débit présente au 5ème étage de l'Institut de Biologie de Lille. En raison de la crise sanitaire cette visite était à effectif réduit et nous n'avons malheureusement pas pu communiquer davantage pour partager cet événement.



Visite de Mme F VIDAL au laboratoire de Virologie Moléculaire & Cellulaire



Mme F VIDAL à la plateforme BiCel - IBL

EN BREF



Souhaitons la bienvenue à **Isabelle ASLANI**, notre nouvelle secrétaire générale du Centre. Elle succède à Zarifé depuis le 11 Mai 2020.



Participation des équipes du CIIL à La Task Force COVID-19 de l'IPL

Remerciements:

Nous remercions Michèle Vialette, Nicolas Vandenabeele et Robin Prath pour leur aide précieuse dans le bon fonctionnement du LHS pendant la période de confinement.

Nous remercions les différentes équipes qui ont contribué à la rédaction de cette Newsletter.

Isabelle et Jean