



Transmission sexuelle de la variole du singe: Compréhension de la pathogenèse, de l'immunité et du développement de vaccins dans un modèle de primate non humain (MONKIVAX) // Monkeypox Sexual Transmission: Understanding Pathogenesis, Immunity and Vaccine

Réf ABG-117994 Sujet de Thèse

17/11/2023

Financement public/privé

CEA Paris-Saclay Laboratoire immunité et transmission

Lieu de travail Fontenay-aux-roses

Intitulé du sujet

Transmission sexuelle de la variole du singe: Compréhension de la pathogenèse, de l'immunité et du développement de vaccins dans un modèle de primate non humain (MONKIVAX) // Monkeypox Sexual Transmission: Understanding Pathogenesis, Immunity and Vaccine

Champs scientifiques• Biologie

Mots clés Immunologie / Sciences du vivant

Description du sujet

En 2022-2023, une épidémie mondiale sans précédent du virus de la variole du singe (monkeypox), un virus à ADN double brin lié à la variole, a émergé dans des régions non endémiques, provoquant plus de 87,000 cas signalés dans 170 pays. Cela a incité l'OMS à la classer comme une Urgence de Santé Publique de Portée Internationale. La France seule a documenté 5,014 cas, dont 83% ont été confirmés biologiquement. La souche responsable de l'épidémie de 2022-2023 a été identifiée comme la lignée B.1 ouest-africaine, Clade 2b, connue sous le nom de "mpox". Cette épidémie s'est caractérisée par sa propagation rapide à l'échelle mondiale, des symptômes cliniques uniques et une forte prévalence parmi les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). La transmission du mpox peut se faire par divers modes de contact, mais le contact sexuel joue un rôle significatif, avec plus de 91% des cas qui y sont liés. Des lésions dans les régions génitales, péri-anales et buccales suggèrent une transmission sexuelle, et de l'ADN du virus a été trouvé dans le sperme des patients infectés.

Aucun vaccin spécifique contre le mpox n'existe, mais des preuves antérieures indiquent que les vaccins antivarioliques peuvent offrir une certaine protection en raison de la réaction croisée. JYNNEOSTM, un vaccin à base de Modified Vaccinia Ankara (MVA) vivant et non répliquatif, a récemment été approuvé pour la prévention du mpox, mais a montré une efficacité variable contre l'épidémie de 2022, mettant en évidence la nécessité de vaccins plus efficaces.

La compréhension de la pathogenèse, de l'immunité et de la transmission du mpox est limitée, en particulier lors de l'épidémie récente. Pour répondre à ces questions, une étude utilisant des macaques cynomolgus comme modèle pour simuler une infection muqueuse par le mpox avec la souche actuelle de l'épidémie est proposée.

Le projet a deux objectifs principaux :

- 1) Élucider les mécanismes de la pathogenèse du mpox et la réponse immunitaire à l'infection naturelle en utilisant un modèle de transmission sexuelle chez les primates non humains (PNH).
- 2) Évaluer la réponse immunitaire provoquée par le vaccin MVA contre la voie de transmission sexuelle chez les PHN, et identifier de nouveaux mécanismes que les futurs candidats vaccins pourraient devoir activer pour améliorer l'efficacité des nouveaux vaccins et renforcer la réponse immunitaire à la vaccination.

Dans ce projet de thèse, l'étudiant recevra une formation complète en immunologie, virologie et microbiologie, couvrant à la fois les aspects théoriques et pratiques. Cette formation comprendra le développement de diverses techniques expérimentales pour étudier la transmission des virus et la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection et à la vaccination. De plus, des approches in vivo seront utilisées en utilisant un modèle de PNH. Le candidat au doctorat acquerra une compétence dans un large éventail de techniques, telles que les cultures cellulaires, la cytométrie en flux, l'histologie, la transcriptomique et bien plus encore.

Dans l'ensemble, ce projet vise à approfondir notre compréhension de la pathogenèse et de l'immunité du mpox, à orienter le développement de vaccins et à contribuer aux efforts de santé publique pour lutter contre cette maladie infectieuse émergente.

In 2022-2023, an unprecedented global outbreak of Monkeypox virus (MPXV), a double-stranded DNA virus related to smallpox, emerged in non-endemic areas, causing over 87,000 reported cases in 170 countries. This prompted the WHO to classify it as a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). France alone documented 5,014 cases, with 83% confirmed biologically.

The outbreak strain, responsible for the 2022-2023 epidemic, was identified as the West African B.1 lineage Clade 2b, known as "mpox". This outbreak was characterized by its rapid global spread, unique clinical symptoms, and high prevalence among men who have sex with men (MSM). Transmission of mpox can occur through various forms of contact, but sexual contact plays a significant role, with over 91% of cases linked to it. Lesions in genital, perianal, and oral areas suggest sexual transmission, and MPXV DNA has been found in the semen of infected patients.

No specific mpox vaccines exist, but previous evidence indicates that smallpox vaccines can provide some protection due to cross-reaction. JYNNEOSTM, a live, non-replicating Modified Vaccinia Ankara (MVA)-based vaccine, was recently approved for mpox prevention but showed varying efficacy against the 2022 outbreak, highlighting the need for more effective vaccines.

Our understanding of mpox pathogenesis, immunity, and transmission is limited, especially during the recent outbreak. To address these questions, a study using cynomolgus macaques as a model to simulate mucosal MPXV infection with the current outbreak strain is proposed.

The project has two main aims:

- 1) Elucidate the mechanisms of mpox pathogenesis and the immune response to natural infection using a non-human primate (NHP) model of sexual transmission.
- 2) Assess the immune response elicited by the currently available MVA vaccine, and identify novel mechanisms that future vaccine candidates may need to activate in order to enhance vaccine effectiveness and improve the immune response to vaccination.

The PhD candidate will receive comprehensive training in theoretical and practical aspects of immunology, virology, and microbiology. This includes experimental techniques for studying virus transmission and the host's immune response to natural infection and vaccination. In addition, the student will gain proficiency in a wide range of techniques, such as cell/tissue cultures, flow cytometry, histology, transcriptomic, and more, using both in vitro and in vivo approaches with an NHP model.

Overall, this project aims to deepen our understanding of mpox pathogenesis and immunity, guide vaccine development, and contribute to public

health efforts in combating this emerging infectious disease.

Pôle fr : Direction de la Recherche Fondamentale
Département : Institut de biologie François JACOB
Service : Immunologie des maladies virales et auto-immunes-Infectious Disease Models and Innovative Therapies
Laboratoire : Laboratoire immunité et transmission
Ecole doctorale : Innovation Thérapeutique: du Fondamental à l'Appliqué (ITFA)
Directeur de thèse : Le Grand Roger
Organisme : CEA
Laboratoire : DRF

Nature du financement

Financement public/privé

Précisions sur le financement

Présentation établissement et labo d'accueil

CEA Paris-Saclay Laboratoire immunité et transmission

Pôle fr : Direction de la Recherche Fondamentale
Département : Institut de biologie François JACOB
Service : Immunologie des maladies virales et auto-immunes-Infectious Disease Models and Innovative Therapies

Profil du candidat

Éléments à fournir pour la candidature

CV et lettre de motivation
Partager via