

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 mai 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Cassandre AUTHIER**

Titre de la thèse : Identification et caractérisation des gènes induits par l'IFN- α (ISG) impliqués dans l'inhibition du Virus de l'Hépatite D (HDV)

Résumé



Les patients co-infectés par les virus de l'hépatite B (HBV) et D (HDV) développent l'hépatite virale chronique la plus agressive, induisant cirrhose et carcinome hépatocellulaire. De plus, les traitements disponibles (PEG-IFN- α et Bulevertide) permettent rarement d'éliminer l'infection. Les mécanismes moléculaires conduisant à l'inhibition du HDV par l'interféron α (IFN- α) ne sont pas connus et ceux à l'origine des échecs thérapeutiques chez les patients restent aussi à élucider. L'objectif de l'étude est d'identifier les gènes stimulés par l'interféron (ISG) qui peuvent spécifiquement inhiber la réplication intracellulaire de HDV. Le traitement répété et prolongé dans les deux lignées cellulaires différenciées dHepaRG et dHuH7.5-NTCP a mis en évidence une efficacité antivirale de l'IFN- α contre HDV, mais pas contre HBV. Par ailleurs, des essais de stabilité réalisés dans les cellules dHuH7.5-NTCP ont révélé que le traitement par l'IFN- α impacte différentes étapes de la réplication intracellulaire du HDV. Nos analyses montrent que l'IFN- α accélère la dégradation du génome viral (HDV-G) et de l'antigénome du HDV (HDV-AG), sans affecter la stabilité des ARNm viraux. Des expériences de transcription de novo indiquent en outre que l'IFN- α altère la synthèse de l'ensemble des ARNs du HDV. Ensuite, l'analyse transcriptomique de ces deux lignées cellulaires a établi une liste de protéines candidates susceptibles de contribuer à l'effet antiviral de l'IFN- α contre HDV, dont la protéine HELZ2. Son activité antivirale a été validé in vitro, y compris sur des hépatocytes humains primaires infectés. L'inhibition partielle de l'effet de l'IFN- α par un ARN interférent contre HELZ2 suggère

l'implication d'autres ISGs. Des analyses ont montré que la protéine HELZ2 est localisée dans le noyau, site de réplication du HDV, et que son effet antiviral n'est pas lié à ses activités enzymatiques connues. Puis, des marquages ARN in cellulo couplés à une quantification des différents types d'ARN viraux par RT-ddPCR ont montré que la sur-expression de HELZ2 n'affecte la stabilité d'aucun des ARN viraux mais entraînerait une diminution de la synthèse de chacun d'eux. Par ailleurs, les résultats préliminaires d'expériences d'immunoprécipitation ARN-protéine suggèrent que la protéine HELZ2 pourrait être associée à la ribonucléoprotéine d'HDV. L'identification de la protéine HELZ2 en tant qu'effecteur antiviral de l'IFN- α pourrait fournir une nouvelle cible pour développer des stratégies antivirales plus efficaces pour les patients co-infectés par HBV et HDV.

Mots-clés :

Virus de l'hépatite D, Immunité innée, Interféron, Traitement antiviraux,