

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 juin 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Julien PRONOST**

Titre de la thèse : Ciblage thérapeutique des fonctions nucléaires de la protéine de capsid (HBc) du Virus de l'Hépatite B (VHB) favorisant la biogenèse des ARN viraux

Résumé



La protéine de capsid (HBc) du virus de l'hépatite B (VHB) est essentiellement une protéine structurale formant la nucléocapsid virale dans le cytoplasme de cellules infectées. De façon intéressante, des données publiées lui attribuent aussi des fonctions régulatrices. En effet, en s'associant à différents intermédiaires de réplication du VHB au niveau nucléaire (i.e. ADNccc, ARN viraux, protéines cellulaires), HBc serait aussi impliquée dans la biogenèse des ARNs viraux. Pour apporter de nouveaux éléments de démonstration, nous avons transduits un génome VHB modifié incapable de produire HBc, en hépatocytes primaires humains (PHH) ou en HepaRG différenciées (dHepaRG), vectorisé par un « virus adéno-associés » (AAV-VHB/HBc-). Cette approche établit un contexte d'absence totale d'HBc, contrairement aux travaux précédents utilisant des virions VHB génétiquement modifiés mais toujours en capacité de délivrer de la HBc en pénétrant dans les cellules avec leur capsid virale. Parallèlement, l'utilisation de modulateurs d'assemblage de la capsid (CAM), ciblant spécifiquement HBc, offre une approche indirecte. Les puissants CAMs JNJ-827 (CAM-E) et JNJ-890 (CAM-A), ayant déjà démontré une activité inhibitrice sur d'autres étapes du cycle viral (Lahlali et al. 2018), ont été privilégiés ici. L'absence totale d'expression d'HBc conduit à une réduction de l'accumulation des ARNs viraux, tandis qu'une trans-expression d'HBc en cellules transduites par AAV-VHB/HBc- réhausse les niveaux d'ARNs. Un traitement avec une forte concentration du CAM JNJ-890 conduit à une réduction de l'accumulation des ARNs viraux. Des tests transcriptionnels et de dégradation de l'ARN indiquent un mécanisme intervenant au niveau transcriptionnel et suggèrent qu'HBc contribue à une transcription optimale de l'ADNccc. Le mécanisme pourrait impliquer la perte d'expression de facteurs hépato-spécifiques et/ou une réduction de l'association d'HBc à l'ADNccc. Globalement, nos résultats indiquent un rôle de la protéine HBc pour le cycle viral au-delà de sa fonction structurale. Au niveau thérapeutique, ils appuient l'intérêt de cibler la protéine de capsid et soutiennent le développement de CAMs pour favoriser une cure fonctionnelle du VHB.

Mots-clés : Virus de l'hépatite B (VHB), Virus adéno-associés (AAV), Protéine de capsid (Hbc), Hépatocytes Primaires Humain (PHH), Modulateurs d'Assemblage de Capsid (CAM), Métabolisme des ARNs,