

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 Lucas SAREOUA**

Titre de la thèse : **Caractérisation des facteurs cellulaires régulant la transmission du biofilm viral d'HTLV-1 : expression et rôle de la protéine SNAP25**

Résumé



Le virus HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus type 1) est un rétrovirus humain responsable d'une infection chronique touchant entre 5 à 10 millions de personnes dans le monde. La transmission virale s'effectue principalement par voie maternelle via allaitement prolongé, par un contact sexuel ou par une exposition au sang contaminé. Pour 5 à 10 % des porteurs, l'infection provoque une leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte (ATL) ou une myélopathie associée à HTLV-1/paraparésie spastique tropicale (HAM/TSP). A ce jour, il n'existe ni vaccin ni traitements curatifs efficaces. L'une des caractéristiques majeures d'HTLV-1 étant la faible infectiosité de ses virions libres, la transmission est donc presque exclusivement assurée par le contact direct entre une cellule infectée et une cellule cible. La majorité de cette transmission est assurée par une structure unique et polarisée, le biofilm viral, qui se caractérise par l'accumulation de virions au sein d'une matrice riche en carbohydrates. Les mécanismes gouvernant la formation et la transmission du biofilm viral restent encore peu connus, notamment en ce qui concerne l'assemblage du virus et l'adressage polarisé des protéines virales. Dans ce contexte, nous avons recherché des protéines cellulaires impliquées dans le trafic vésiculaire des lymphocytes T CD4+ - les cibles principales du virus – et dont l'expression serait altérée suite à l'infection. De façon surprenante, nous avons identifié SNAP25, une protéine normalement exprimée dans les neurones et impliquée dans le transport vésiculaire et la fusion polarisée de vésicules à la membrane plasmique. Cette expression de SNAP25, induite par la protéine virale Tax, a été retrouvée dans six lignées lymphocytaires chroniquement infectées par HTLV-1. Sa localisation membranaire, non polarisée et similaire à celle de SNAP23 (l'homologue fonctionnel naturellement présent dans les lymphocytes), a invalidé un rôle de SNAP25 dans le maintien de la polarité du biofilm viral. Cependant, l'extinction de SNAP25 par ARN interférent a induit une réduction de 70 % de la capacité infectieuse des cellules infectées, et ce corrélativement à l'efficacité d'extinction. J'ai donc recherché les mécanismes à l'origine de cette baisse d'infectiosité et ai montré, qu'en l'absence de SNAP25 : • L'aptitude des cellules infectées à établir des contacts avec les cellules cibles n'était pas altérée. • La proportion de cellules recevant du biofilm viral, ainsi que la quantité de matériel infectieux transmis, étaient significativement réduites. • L'accumulation du

biofilm viral à la surface des cellules infectées était drastiquement diminuée, soulignant ainsi le rôle essentiel de SNAP25 pour sa biogenèse. • La protéine d'enveloppe virale était presque complètement absente de la surface des cellules infectées, mais encore présente à l'appareil de Golgi en quantité similaire aux cellules exprimant SNAP25, suggérant ainsi un rôle de SNAP25 pour son export. De façon surprenante, j'ai de plus démontré par protéomique et imagerie super-résolutive que SNAP25 était elle-même externalisée dans le biofilm viral et associée à des vésicules distinctes des virions, qui pourraient aussi participer à la capacité infectieuse du biofilm. Enfin, j'ai montré que la cavéoline-1, une protéine également impliquée dans le trafic cellulaire et dérégulée par l'infection d'HTLV-1, ne contrôle ni la biogenèse du biofilm viral ni l'infectiosité cellulaire, soulignant ainsi la spécificité d'action de SNAP25. En conclusion, au cours de ma thèse, j'ai mis en évidence un nouveau mécanisme par lequel HTLV-1 détourne l'expression de la protéine neuronale SNAP25 afin d'optimiser la formation et la dissémination du biofilm viral. Ces travaux apportent une meilleure compréhension des interactions moléculaires sous-jacentes à la propagation virale d'HTLV-1 et pourraient ouvrir de potentielles perspectives thérapeutiques ciblant la formation et la transmission du biofilm viral.

Mots-clés : HTLV-1, Biofilm viral, Transmission virale cellulaire, SNAP25, Trafic vésiculaire,