

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **02 juillet 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Charlotte VADON**

Titre de la thèse : Caractérisation des conséquences du remodelage des microtubules par trim69 sur le VIH

Résumé



Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires qui utilisent et/ou détournent la machinerie des cellules hôtes pour compléter leur cycle de réplication. Les microtubules assurant l'essentiel du transport intracellulaire, il n'est pas surprenant que de nombreux virus les utilisent ou les altèrent à leurs fins. Dans ce contexte, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), agent responsable de la pandémie du SIDA, exploite les microtubules ainsi que les protéines associées (MAPs) pour assurer sa migration vers le noyau. De nombreuses études ont identifiées les partenaires cellulaires du VIH impliqués dans ce transport, mais peu se sont intéressées à des protéines antivirales pouvant inhiber cette étape du cycle viral. Mon équipe a précédemment identifié, grâce à un criblage génétique réalisé dans des cellules myéloïdes stimulées par l'interféron de type I (IFN-I), la protéine TRIM69 (Tripartite Motif Protein 69) comme un facteur réorganisant le réseau de microtubules à des fins antivirales. Lorsque TRIM69 est surexprimée, la tubuline accumule des modifications post-traductionnelles associées à sa stabilisation et les microtubules forment des faisceaux autour du noyau. On parle de remodelage des microtubules. Dans le cas des lentivirus de primates, ce remodelage induit par TRIM69 inhibe la transcription inverse et ne dégrade pas les composants viraux. Durant cette thèse, je me suis intéressée à la caractérisation des conséquences de ce remodelage des microtubules générés par TRIM69 sur le VIH. Par des expériences de modélisation *in silico* et de microscopie TIRF *in vitro*, nos résultats indiquent que TRIM69 se lie aux microtubules dynamiques et favorise leur stabilisation. Cette interaction se fait grâce à une interaction entre une surface basique située dans le domaine SPRY de TRIM69 et

l'extrémité C-terminales des tubuline- α/β . Nous avons observé que le remodelage des microtubules induit par TRIM69 entraîne une diminution du nombre de comètes EB1, correspondant aux sites d'arrimage disponibles sur les microtubules à la périphérie de la cellule pour les particules virales qui ont fusionnées à la membrane cytoplasmique, ainsi qu'une réduction du nombre de particules associées aux microtubules. A l'aide de techniques de suivi de particules uniques et de microscopie en temps réel, nous avons montré que TRIM69 perturbe la migration des capsides virales sur les microtubules en ralentissant et diminuant la distance parcourue par les moteurs dynéine/dynactine. Ensemble, ces résultats mettent en lumière un nouveau mécanisme d'inhibition viral impliquant les microtubules et les MAPs.

Mots-clés : TRIM69,microtubules,VIH,dynéine,