



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 Septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur CHARDES Brieux.**

Titre de la thèse : « **Inhibition du Virus de l'Hépatite Delta par des inducteurs de la voie NFκB** ».



La surinfection par le Virus de l'Hépatite Delta (HDV) de patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite B (HBV) est la forme la plus agressive d'hépatite virale chronique avec une progression plus rapide vers la cirrhose ainsi qu'un risque accru d'insuffisance hépatique et de carcinome hépatocellulaire. Environ 15 à 20 millions de personnes sont co-infectés par ces deux virus ; il s'agit d'une des coinfections la plus répandue et difficile à combattre au monde. Les traitements disponibles pour HBV ne sont pas efficaces contre HDV. L'unique option thérapeutique pour les patients co-infectés par HBV et HDV repose sur l'utilisation d'interféron alpha pégylé avec de très nombreux effets secondaires et une efficacité très limitée. Très peu de molécules sont actuellement en R&D pour HDV et a priori aucune ne cible directement la réplication du virus. Il est donc urgent de développer de nouvelles stratégies antivirales efficaces pour traiter les patients co-infectés.

Lors d'une infection virale classique, plusieurs cytokines sont produites. Plusieurs études ont montré une activation de la voie de signalisation de l'interféron par HDV *in vitro* et *in vivo*. Toutefois il n'y a aucune donnée sur l'activation de la voie « Nuclear factor κ B » (NFκB) par HDV, et même une absence d'activation de celui-ci a déjà été proposée par notre laboratoire. Notre objectif était de tester l'effet sur HDV d'immunomodulateurs activant cette voie.

Après criblage de différents inducteurs des voies canoniques et non-canoniques de NFκB nous avons identifié un agoniste du récepteur "toll like" 1/2 (Pam3CSK4) et un agoniste du récepteur à la lymphotoxine β (BS1) diminuant les ARN et protéines d'HDV. Des études approfondies ont montré un effet anti-HDV dose-dépendant et stable malgré une augmentation de la quantité de particules virales utilisées pour infecter les cellules. Des expériences d'arrêt de traitement ont révélé un effet antiviral persistant et altérant l'infectivité des nouvelles particules d'HDV. Ceci suggère un effet irréversible sur la matrice de transcription et réplication d'HDV.

Des analyses transcriptomiques sur des cellules infectées par HBV et HDV et traitées par Pam3CSK4, BS1 ont confirmé l'induction de cette voie NFκB et révélé l'activation de nombreux gènes impliqués dans une réponse inflammatoire. Une étude par Gene Ontology des fonctions moléculaires et processus biologiques significativement modulés lors des traitements par Pam3CSK4 et BS1 a permis d'identifier une liste de potentiels effecteurs ciblant les ARN et responsables du phénotype anti-HDV. L'identification mécanisme sous-jacent (i.e. dégradation des ARN ou régulation transcriptionnelle négative) reste toutefois à réaliser.

Ce projet a montré que l'induction de la voie NFκB est une potentielle cible thérapeutique pour inhiber l'infection à HDV. Notre recherche du ou des effecteurs de l'effet anti-HDV nous permettra d'identifier à terme un nouveau facteur de restriction. Ainsi, nos efforts de recherche devraient ouvrir des pistes pour mener au développement de nouvelles stratégies antivirales pour éliminer HDV.

MOTS CLÉS : Virus de l'Hépatite Delta ; Virus de l'Hépatite B ; Nuclear Factor κ B ; antiviraux ; immunomodulateurs
