



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 juillet 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Sudarat HADPECH**

Titre de la thèse : « Nouvelles molécules antivirales dirigées contre le VIH et dérivées de protéines cellulaires à motifs alpha-hélicoïdaux répétés : les α Rep. »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Au cours de notre programme de thèse, nous avons isolé et caractérisé des molécules protéiques à activité antivirale intracellulaire dirigée contre le VIH-1. Ces protéines, appelées α Rep, ont été obtenues par criblage d'une banque de protéines artificielles de nouvelle génération, construites de façon combinatoire à partir de protéines naturelles constituées de motifs alpha-hélicoïdaux répétés. La cible virale (ou "appât") utilisée pour ce criblage est une région de la polyprotéine Gag du VIH-1 identifiée comme une cible privilégiée de nouvelles thérapeutiques antivirales, car essentielle à l'assemblage viral, l'empaquetage du génome viral et le clivage de maturation de Gag aboutissant à la formation de virions infectieux. Deux molécules d' α Rep à forte affinité pour la cible virale, l' α Rep4E3 (32 kDa; 7 motifs répétés) et l' α Rep9A8 (28 kDa; 6 motifs répétés) ont ainsi été isolées, clonées et caractérisées. L'étude de l'activité anti-VIH intracellulaire de ces α Rep a été réalisée dans différents systèmes d'expression cellulaire, nécessitant la construction de lignées stables de cellules d'insecte et de cellules épithéliales humaines, et leur infection par différents types de vecteurs viraux recombinants, baculovirus ou lentivirus, porteurs du gène rapporteur luciférase. Mais surtout, notre étude a été menée sur des cellules lymphocytaires-T (SupT1), cibles naturelles du virus, exprimant ces α Rep et infectées par du VIH-1 naturel infectieux. Nos résultats ont montré que l' α Rep4E3 et l' α Rep9A8 ont toutes deux un effet négatif significatif sur le cycle réplcatif du VIH-1, mais ciblent des fonctions virales différentes. L' α Rep4E3 bloque l'empaquetage du génome viral, tandis que l' α Rep9A8 inhibe la maturation et diminue l'infectivité virale. De plus, l' α Rep9A8, exprimée de façon constitutive dans les cellules SupT1, leur confère une résistance au VIH: une lignée de SupT1 chroniquement infectée par le VIH-1 a pu être ainsi isolée et maintenue en culture pendant plusieurs semaines, sans effet cytopathique viro-induit apparent. Ces nouvelles données auront des implications non-négligeables dans le choix et la conduite de futures stratégies de thérapie cellulaire anti-VIH.