



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **3 octobre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GEROSSIER Laetitia**

Titre de la thèse : « L'influence de HBx sur la réplication du virus de l'Hépatite B et les conséquences sur la cellule »



Résumé

L'infection par le virus de l'hépatite B (HBV) est problème majeur de santé publique mondial car, en dépit d'un vaccin efficace, les traitements curatifs actuels ne permettent pas l'élimination complète du virus. Comprendre les mécanismes de réplication du virus et son rôle dans la survenue du cancer hépatocellulaire (CHC) reste un enjeu majeur.

Le rôle de la protéine HBx dans l'infection par HBV et l'oncogenèse viro-induite, reste mal connu, malgré un grand nombre de publications, car les fonctions décrites jusqu'alors sont limitées à des contextes d'études particuliers, souvent loin des conditions physiologiques.

Mes travaux de thèse reposent sur l'utilisation de modèles d'études proches de la physiologie naturelle d'une infection par HBV, notamment des cellules primaires infectables in vitro. J'ai pu démontrer lors de mon étude que HBx est indispensable à la réplication de HBV, et qu'il agit essentiellement via son interaction avec DDB1 pour contrer la restriction du virus due au complexe SMC5/6, en induisant sa dégradation. Ce facteur de restriction permet de bloquer la transcription de l'ADN viral au niveau épigénétique. Ce nouveau rôle inattendu de SMC5/6 ouvre de nombreux axes de recherche, notamment sur les mécanismes de restriction des virus à ADN épisomal.

SMC5/6 est connu pour son implication dans les voies de réparation de l'ADN : la dernière partie de ce manuscrit montre que sa dégradation dans les cellules infectées, altère ces mécanismes et sensibilise les cellules aux dommages à l'ADN, induits notamment par la radiothérapie. La présence de HBx dans les CHC pourrait ainsi s'avérer un atout pour le traitement du CHC.

Mots clés :

Hépatite B, HBx, SMC5/6, Facteurs de restriction, Réplication virale, Carcinome Hépatocellulaire