



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 mai 2020**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **ROMERO MEDINA Maria del Carmen**

Titre de la thèse : « Etudes fonctionnelles d'oncoprotéines virales du Papillomavirus Humain et de Polyomavirus »



Résumé

De nos jours, les agents infectieux sont responsables de 13% des cas de cancer dans le monde. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a reconnu le lien direct ou indirect entre sept virus et le cancer humain. Cependant, des nombreuses études mettent en évidence le potentiel oncogénique d'autres virus en combinaison avec des agents génotoxiques.

Afin d'établir de nouvelles associations et de nouveaux modèles de carcinogenèse induite par les virus, nous nous sommes intéressés aux mécanismes moléculaires du Virus de Papillome Humain type 38 (VPH38), du Polyomavirus de Merkel (MCPyV) et du Polyomavirus Lyon-IARC (LIPyV) contribuant à la transformation cellulaire.

Le rôle des VPH cutanés, en synergie avec les rayons ultraviolets (UV), dans les carcinomes épidermoïdes est de plus en plus étudié. Nous avons ainsi montré dans cette étude que l'immortalisation de kératinocytes humains par VPH38 entraîne une forte phosphorylation des sérines 392 et 15 de p53 et une hyperprolifération dépendante de p53. Nous avons également mis en évidence que p53 conduit à la formation d'un complexe protéique inhibant l'expression d'ITGA1 conduisant à la croissance cellulaire et à la survie via l'EGFR et la Cycline D1.

MCPyV est le seul polyomavirus humain associé au cancer. Pour mieux comprendre ses propriétés uniques, nous nous sommes intéressés au gène NDRG1 qui est sous exprimé dans les cellules infectées par MCPyV. L'expression ectopique de ce gène inhibe la prolifération et la migration des kératinocytes ce qui est cohérent avec l'agressivité et les capacités métastatiques des carcinomes à cellules de Merkel (CCM).

Enfin, nous avons étudié pour la première fois les propriétés de transformation cellulaire du virus récemment découvert LIPyV. Nous avons montré que l'expression de ses protéines virales dans des

cellules humaines provoque leur immortalisation ainsi qu'une augmentation de l'activité de la télomérase via le facteur de transcription Sp1.

Ainsi, ce projet de thèse a permis de montrer trois mécanismes différents de transformation cellulaire viro-induite qui pourraient servir comme modèle pour d'autres cancers humains.

MOTS CLES

VPH38, MCPyV, LIPyV, carcinogenèse, transformation, p53, télomérase.