



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **02 novembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur MIAO JUNCHAO**

Titre de la thèse : « *Les rôles de la région précoce de MCPyV dans l'inflammation médiée par l'IL-17A et l'autophagie* »

Résumé



Le carcinome à cellules de Merkel (MCC) est une tumeur maligne cutanée agressive et rare qui touche principalement les patients âgés et immunodéprimés. Le polyomavirus à cellules de Merkel (MCPyV) est l'agent étiologique du 80 % de MCC, dont le génome est intégré de manière clonale dans les cellules MCC. Le génome de MCPyV est constitué d'une chaîne d'ADN circulaire divisée par un promoteur bidirectionnel qui dirige la transcription de la région précoce (ER) et de la région tardive. Le MCPyV ER code des protéines fonctionnelles comprenant le petit antigène T (sT), le grand antigène T (LT), le 57kT et une protéine appelée ALTO. La protéine sT et LT sont cruciales pour la réplication virale et présentent un potentiel oncogène impliqué dans la carcinogenèse du MCC, alors que les fonctions de 57kT et ALTO restent méconnues. Dans les cellules MCC, la protéine sT est exprimée sous une forme intacte, tandis que la séquence C-terminale de LT est délétée, donnant lieu à une forme tronquée de LT, appelée trLT ou LT de type onco (otLT). La troncature C-terminale supprime le domaine hélicase de la LT, empêchant la réplication virale et améliorant son effet de stimulation de la croissance cellulaire. L'expression d'otLT est caractéristique du MCC induit par MCPyV et est essentielle pour le développement du MCC.

L'IL-17A est une cytokine pro-inflammatoire aux fonctions pléiotropes essentielles à l'homéostasie de la peau et des muqueuses. Il est particulièrement crucial pour la défense de première ligne contre les agents pathogènes de la peau et des muqueuses, y compris les champignons, les bactéries ainsi que les virus, et joue un rôle essentiel dans la réparation et le remodelage des tissus. Cependant, l'inflammation contrôlée et chronique de l'IL-17A est délétère et peut conduire à des maladies inflammatoires et au cancer. Nous avons montré une induction variable d'IL-17A par des protéines codées par MCPyV ER. De manière intéressante, nous avons observé moins d'induction d'IL-17A par otLT par rapport à LT. La transition d'une inflammation aiguë d'IL-17A de haut niveau à une inflammation d'IL-17A de bas grade causée par l'otLT pourrait être un événement important qui contribue au développement du MCC.

Au cours de l'infection, la réponse inflammatoire est contrôlée négativement par de multiples mécanismes pour éviter l'inflammation pathologique. L'autophagie est un processus de dégradation conservé dans les cellules eucaryotes qui joue un rôle essentiel dans le recyclage des matériaux et l'homéostasie cellulaire. Il est également impliqué dans la régulation de la réponse immunitaire et des maladies, telles que le cancer. Nous avons révélé que MCPyV LT améliorait l'autophagie cellulaire, contrairement à otLT qui ne l'induisait pas. Enfin, nous avons démontré que l'inflammation médiée par l'IL-17A augmentait l'autophagie. À l'inverse, l'activation de l'autophagie inhibe l'inflammation médiée par l'IL-17A, suggérant un rétrocontrôle négatif de l'autophagie pour prévenir une inflammation trop exubérante.