



Université Claude Bernard



Lyon 1

# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **08 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur ROUBILLE Simon**

Titre de la thèse : « *Implication de l'axe SETDB1-HUSH-MORC2 dans le contrôle de la latence du virus de l'herpès simplex 1* »



## Résumé

Le corps humain est colonisé par de nombreux microorganismes commensaux formant ainsi le microbiote humain. Le microbiote humain est désormais reconnu comme un acteur essentiel de la santé et de la physiologie de son hôte. Les efforts de description du microbiote humain ont surtout porté sur sa composante bactérienne, mais il apparaît de plus en plus évident que de nombreux virus appartiennent également à ce microbiote humain. La composante virale du microbiome humain introduit donc une notion plus récemment admise, celle du virome humain qui correspond à l'ensemble des virus détectés chez l'homme. Parmi ces virus, on retrouve la famille des Herpesvirus et notamment le virus de l'herpès simplex 1 (HSV-1). Ce virus persiste dans l'organisme de son hôte sous forme latente au sein des ganglions trijumeaux innervant la face. Cette latence se caractérise par l'absence de réplication du virus au moment de l'infection initiale ce qui engendre une répression transcriptionnelle du génome viral sous la pression de la réponse antivirale intrinsèque. Cependant, les épisodes de réactivations sont très fréquents. Cette réactivation entraîne des manifestations cliniques variables au niveau du système nerveux périphérique et central, avec des degrés de gravité croissants allant de simples dommages épithéliaux au niveau de la face tel que le bouton de fièvre, à des kératites pouvant engendrer une cécité, mais également à des encéphalites fulgurantes ou encore être un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.

L'établissement de latence de HSV-1 est contrôlé par les corps nucléaires PML (PML NBs) mais leur implication exacte reste encore confuse. Une des caractéristiques majeures de la latence du virus est l'interaction entre le génome viral et les PML NBs

formant des structures nommées viral DNA-containing PML- NBs (vDCP NBs). L'utilisation d'un modèle d'infection de fibroblastes primaires humains, qui reproduit la formation des vDCP NBs, combinée à une approche par immuno-FISH, a permis de montrer que les vDCP NBs contiennent l'entité SETDB1-HUSH-MORC2. Des expériences de CHIP-qPCR ont permis de démontrer l'implication de cet axe dans la mise en latence du génome HSV-1 *via* le dépôt de la marque chromatinienne: triméthylation de la lysine 9 de l'histone 3 (H3K9me3). Des expériences d'inactivation des différents composants de cette entité ont permis de montrer son implication dans le maintien de la latence de HSV-1, y compris dans des neurones dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (hUIPSDN). Finalement, cette étude a permis de révéler l'axe SETDB1-HUSH-MORC2 comme un facteur de restriction chromatinien de HSV-1.