



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 juin 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur MARIE Paul**

Titre de la thèse : « *Modification de l'organisation tridimensionnelle de la chromatine par l'oncogène Tax de HTLV-1 : conséquences fonctionnelles sur la transcription et l'épissage alternatif des gènes cellulaires* »

Résumé



L'activation de la voie NF- κ B contrôle la transcription de nombreux gènes engagés dans des processus physiologiques majeurs tels que l'inflammation et la réponse immune. Néanmoins, son activation chronique est fréquemment associée à des maladies tels que les cancers. L'organisation tridimensionnelle de la chromatine joue un rôle dans la coordination des régulations transcriptionnelles mise en place lors de l'activation de la voie NF- κ B. Mes travaux montrent dans un contexte d'activation de la voie NF- κ B par l'oncogène Tax du rétrovirus HTLV-1 que de nombreuses dérégulations d'épissage alternatif sont médiées par le recrutement intragénique du facteur NF- κ B p65/RelA à proximité des exons régulés via ses capacité d'interaction avec des facteurs d'épissage, dont l'hélicase à ARN DDX17. Par des approches de Hi-C, 4C et 3C, mes données montrent que les régulations transcriptionnelles et co-transcriptionnelles engendrées par Tax, notamment via l'activation de la voie NF- κ B, s'accompagnent d'une réorganisation de l'architecture tridimensionnelle du génome, induisant la formation de complexes multigéniques composés de gènes régulés par Tax dans leur niveau transcriptionnel ou leur épissage alternatif. Les analyses de l'enrichissement à la chromatine de p65/RelA, ainsi que des approches moléculaires permettant de moduler expérimentalement le recrutement de p65/RelA à la chromatine, ont permis d'identifier que la fixation intragénique de p65/RelA participe à la formation de contacts entre gènes et à leurs régulations au niveau de la transcription et de l'épissage alternatif. Ces données apportent de nouvelles connaissances dans les mécanismes de régulation lors de l'infection par HTLV-1 mais également dans les pathologies associées à l'activation de la voie NF- κ B.