



**Année 2018-2019 - Demande d'allocation doctorale
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

1. Informations administratives :

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : Jean-Christophe Meunier
Unité : INSERM U966 (2017) / INSERM U1259 (2018)
Equipe
Email de l'encadrant : jean.meunier@univ-tours.fr

Co-encadrant éventuel :

2. Titre de la thèse : **Interaction des virus de l'hépatite C et E avec les composants des lipoprotéines : utilisation potentielle comme cible thérapeutique antivirale.**

3. Résumé :

Les atteintes pathologiques du foie constituent actuellement l'un des groupes de pathologies les plus fréquents au niveau mondial, et leur incidence est en constante augmentation ces dernières années. Le virus de l'hépatite E (VHE) induit généralement des infections aiguës qui peuvent chez certains patients (patients immuno-compromis) évoluer en infections chroniques. C'est une pathologie qui est en train de devenir globale. Il est estimé qu'un tiers de la population mondiale a été exposé au VHE. D'autre part, les pathologies chroniques induites par le virus de l'hépatite C (VHC) évoluent en général sur plusieurs décennies et entraînent le développement d'une fibrose, dont le stade ultime est la cirrhose, facteur important de morbidité et mortalité. Cette cirrhose peut évoluer en hépatocarcinome de pronostic très défavorable.

Même s'ils sont génétiquement très différents et appartiennent à des familles différentes, le VHE et le VHC partagent la capacité d'exploiter le métabolisme lipidique cellulaire lors de leurs cycles de vie, à l'instar d'autres virus (VHB, Dengue...). En effet, il est aujourd'hui largement admis que le VHC s'associe à certains composants du métabolisme des lipides (apolipoprotéine E, cholestérol, triglycérides) lors de sa morphogénèse pour former des particules hybrides appelées lipo-viro-particules (Gut 2016).

La nature des particules du VHE circulantes chez les patients ou produites en culture cellulaire reste à caractériser. Néanmoins, une association du VHE avec les composants du

métabolisme des lipides est suggérée par plusieurs études récentes. Par ailleurs, plusieurs publications ainsi que des résultats obtenus au laboratoire dans le cadre d'une collaboration avec l'institut Pasteur de Lille (Gastroenterology 2017) montrent clairement que le VHE est également associé à certains composants des lipoprotéines, et notamment l'ApoE.

Nous souhaitons au cours de ce projet démontrer que l'interaction ApoE-protéines virales représente une cible thérapeutique unique permettant de bloquer à moindre coût la propagation de deux virus très différents, VHC et VHE. Il est important de noter que les interactions protéine-protéine sont largement reconnues comme des cibles thérapeutiques prometteuses. Deux stratégies complémentaires seront explorées : une première approche s'appuiera sur des peptides interférents issus de la séquence d'ApoE. Concernant le VHC, nous avons déjà commencé à identifier, par des techniques de co-immunoprécipitation, les régions d'ApoE qui sont les plus susceptibles de fournir des peptides fortement interférents. ApoE étant une protéine de petite taille, il est probable que les régions d'interaction avec HCV seront globalement similaires concernant HEV. Une approche complémentaire s'appuiera sur une collaboration avec l'institut de chimie organique et analytique (ICOA) d'Orleans pour l'exploitation d'une banque de petites molécules synthétiques spécifiquement élaborées pour inhiber des interactions protéine-protéine. Des molécules synthétiques démontrées comme efficaces pour inhiber l'interaction ApoE-protéines virales pourraient être associées à des peptides interférents dans le cadre d'un traitement composite, et apporter une action complémentaire, additive ou synergique.

Nous proposons donc d'identifier lors de cette étude des peptides interférents (ApoE) et des petites molécules synthétiques (ICOA) susceptibles de bloquer l'interaction d'ApoE avec des protéines virales, ce qui pourrait représenter à terme une stratégie antivirale abordable et polyvalente, qui serait particulièrement utile dans le cas des patients co- ou poly-infectés.

4. Résumé en anglais :

Pathological diseases of the liver are currently some of the most frequent pathologies worldwide, and their incidence is steadily increasing. Hepatitis E virus (HEV) generally induces acute infections that can develop in some patients into chronic infections (immunocompromised patients). This pathology is becoming global. It is estimated that one third of the world's population has been exposed to HEV. On the other hand, chronic pathologies induced by the hepatitis C virus (HCV) generally evolve over several decades and lead to the development of fibrosis, the ultimate stage of which is cirrhosis, an important factor in morbidity and mortality. This cirrhosis can develop into hepatocarcinoma with very unfavorable prognosis.

Although genetically very different and belonging to different families, HEV and HCV

may share the ability to exploit cellular lipid metabolism during their life cycles. Indeed, it is now widely acknowledged that HCV associates with components of lipid metabolism (apolipoprotein E, cholesterol, triglycerides) during its morphogenesis to form hybrid particles called lipo-viro-particles (Gut 2016).

The nature of HEV particles in patients or in cell culture remains to be characterized. Nevertheless, an association of HEV with the components of lipid metabolism is suggested by several recent studies. In addition, several publications and results obtained in the laboratory in collaboration with the Pasteur Institute of Lille (Gastroenterology 2017) clearly show that HEV is also associated with components of lipoproteins, including ApoE.

During this project, we wish to demonstrate that the ApoE-viral protein interaction may represent a unique therapeutic target suitable to block the spread of two very different viruses, HCV and HEV. It is important to note that protein-protein interactions are widely recognized as promising therapeutic targets. Two complementary strategies will be explored: a first approach will rely on interfering peptides from the ApoE sequence. Regarding HCV, we have already identified by co-immunoprecipitation techniques the regions of ApoE that may provide highly interfering peptides. Because ApoE is a small protein, it is likely that the HCV interaction regions will be similar overall for HEV. A complementary approach will be based on a collaboration with the Orleans Institute of Organic and Analytical Chemistry (ICOA) and exploit a library of synthetic small molecules specifically designed to inhibit protein-protein interactions.

We therefore propose in this study to identify interfering peptides (ApoE) and small synthetic molecules (ICOA) suitable to block the interaction of ApoE with viral proteins, which could ultimately represent an affordable and versatile antiviral strategy, which would be particularly useful for co- or poly-infected patients.