

LGBC

Laboratoire de génét et biologie cellu

"ÉTUDE DU FACTEUR DE TRANSCRIPTION ATF5 DANS UN CONTEXTE D'INFECTION PAR LE VIH/VIS" PAR ADRIEN CORNE

Discipline : Biologie Cellulaire et Génétique

Laboratoire : Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire - LGBC

9 février 2024 à 10h

Salle du conseil

UVSQ/Université Paris-Saclay,

UFR Simone Veil-Santé

2 avenue de la source de la Bièvre

78180 Montigny-le-Bretonneux

Sujet de thèse : "Étude du facteur de transcription ATF5 dans un contexte d'infection par le VIH/VIS"

par **Adrien CORNE**

9 février 2024

Résumé :

Le VIH est un rétrovirus enveloppé à ARN simple brin infectant notamment les lymphocytes T et les monocytes, et entraînant le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). L'infection par le VIH altère les fonctions des cellules, engendrant un stress. L'activation de la kinase PKR par l'ARN du VIH permet d'initier une des réponses au stress cellulaire, l'Integrated Stress Response (ISR). Les facteurs de transcription ATF4 et ATF5 sont deux paralogues dont la traduction peut être stimulée par l'ISR et ils pourraient être impliqués dans le contrôle du cycle viral. De manière intéressante, la littérature a démontré qu'ATF4 coopère avec la protéine virale Tat et se fixe sur le promoteur viral, favorisant ainsi la réplication du VIH. ATF5, pour sa part, semble induit dans plusieurs infections virales mais son rôle dans l'infection et la réplication du VIH est encore méconnu. Au cours de cette thèse, j'ai cherché à déterminer si ATF5 combattait l'infection par le VIH, ou favorisait sa réplication. Nos travaux montrent que les niveaux de transcrits d'ATF4 et ATF5 sont augmentés dans des lymphocytes T CD4 ainsi que dans des monocytes primaires humains infectés, mais pas dans le foie et les poumons de macaques rhésus infectés par le VIS, l'homologue simien du VIH. Contrairement à celui d'ATF5, le taux de transcrits d'ATF4 est également augmenté dans la rate de ces singes. De plus, le niveau d'ARNm de PKR est accru dans ces trois organes de singes infectés par rapport à des singes contrôles. Enfin, les expériences menées dans une lignée cellulaire humaine suggèrent d'une part, qu'une inhibition d'ATF5 entraînerait une diminution de la production virale, et d'autre part, que Tat et ATF5 coopèrent pour activer le promoteur du VIH. L'ISR, PKR et ATF5 pourraient donc participer au cycle du VIH en agissant a minima à un niveau transcriptionnel. Ces travaux soulignent l'importance d'ATF5 dans l'infection et la réplication du VIH et pourraient orienter les recherches de stratégies thérapeutiques vers le contrôle des voies de réponses au stress.

Title: Study of the transcription factor ATF5 in a background of HIV/SIV infection

Abstract: HIV is a single-stranded RNA enveloped retrovirus that primarily infects T lymphocytes and monocytes, leading to Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). HIV infection disrupts cellular functions, inducing stress. Among the cell stress signaling pathways, the Integrated Stress Response (ISR) and one of its kinases, PKR, is activated by the HIV RNA. The paralogous transcription factors ATF4 and ATF5 are better translated upon ISR activation and may be involved in the control of the viral cycle. On the one hand, the literature has shown that ATF4 cooperates with the viral Tat protein to bind the viral promoter and promote HIV replication. On the other hand, ATF5 appears to

be up-regulated in various viral infections, but its role in HIV infection and replication remains to be characterized. In this thesis, I sought to determine whether ATF5 fights HIV infection or promotes its replication. Our work shows that ATF4 and ATF5 transcript levels are increased in infected primary human CD4 T cells and monocytes, but not in the livers and lungs of SIV-infected rhesus macaques, the simian counterpart of HIV. Unlike ATF5's, ATF4 transcript levels are also increased in the spleen of these monkeys. Furthermore, PKR transcript levels are induced in these three organs of infected monkeys compared to control monkeys. Finally, experiments conducted in a human cell line suggest, firstly, that inhibiting ATF5 decreases viral production, and, secondly, that Tat and ATF5 cooperate to activate the HIV promoter. ISR, PKR and ATF5 may, therefore, participate in the HIV cycle, at least at a transcriptional level. This work highlights the importance of ATF5 in HIV infection and replication, and may guide research into therapeutic strategies aimed at controlling stress response pathways.

Membres du jury

- M. Stéphane EMILIANI (Directeur de recherche, Institut Cochin) Rapporteur
- Mme Lydie COMBARET (Directrice de recherche, Université Clermont Auvergne)
Rapporteuse
- M. Sébastien LAINÉ (Maître de conférences, Université de Montpellier) Examineur
- Mme Cécile LAGAUDRIÈRE-GESBERT (Professeure – Université Paris-Saclay)
Examinatrice

Encadrement

- Sébastien GAUMER (Professeur, UVSQ/Université Paris-Saclay) Directeur de thèse
- Jérôme ESTAQUIER (Professeur, Université de Laval, CR CHU de Québec) Co-directeur de thèse
- Jean-Marc CORSI (Maitre de conférences, UVSQ/Université Paris-Saclay) Co-encadrant