

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

Madame Caroline LEFEUVRE

candidate au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisée à soutenir publiquement sa thèse

le 07/12/2022 à 14h00

Institut de Biologie en Santé

CHU

Salle de Conférence

4, rue Larrey

49933 ANGERS Cedex 9

sur le sujet suivant :

Rôle des protéines précocore/core du virus de l'hépatite B et impact de la variabilité de la région précocore/core dans la pathogénèse hépatique : approches clinique et fondamentale

Directeur de thèse : **Madame Alexandra DUCANCELLE**

Composition du jury :

Madame Alexandra DUCANCELLE, PU-PH Université d'Angers, Directeur de thèse

Madame Catherine GAUDY-GRAFFIN, PU-PH Université de Tours, Examineur

Monsieur Christophe HOURIOUX, PU-PH Université de Tours, Rapporteur

Monsieur Jacques IZOPET, PU-PH Université de Toulouse, Rapporteur

Monsieur Patrick SOUSSAN, MCU-PH Université de Paris, Examineur

Résumé de la thèse

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) demeure un problème de santé publique majeur. Au stade chronique de l'infection, des complications peuvent survenir comme la fibrose hépatique qui peut évoluer vers une cirrhose ou un carcinome hépato cellulaire. Le mécanisme physiopathologique de la fibrose hépatique est complexe mais l'activation puis la prolifération des cellules hépatiques stellaires (CHS) joue un rôle primordial dans la fibrogenèse. L'implication du VHB, de ses protéines virales spécifiques ou de sa variabilité génétique dans la fibrose reste à préciser. Nos travaux de recherche ont permis de poursuivre l'étude du rôle de la variabilité des régions promoteur basal du core (PBC) / précocore (PC) / core dans la fibrose hépatique. En parallèle, nous avons développé des outils moléculaires et cellulaires afin de reproduire in vitro un modèle de fibrose. Pour cela, nous avons fait le choix de la co-culture des HepaRG (hépatocytes) et des LX-2 (CHS). En alliant une approche clinique et fondamentale, ce travail a permis (i) de montrer un impact des mutants PBC/PC dans les mécanismes biologiques impliquant le TGF- β 1 et le PDGF-BB ; (ii) d'instaurer la transduction des cellules HepaRG au laboratoire, utile pour la production de protéines d'intérêt du VHB au sein de ces cellules et le développement du modèle ; (iii) d'initier le développement d'un modèle in vitro d'étude de la fibrose lors de l'infection par le VHB. En perspective, le développement de ce modèle permettra d'étudier le rôle différencié ou combiné des protéines HBc et HBe du VHB dans la fibrose, et de mieux comprendre l'impact des mutants PBC/PC dans la fibrose hépatique.