

Avis de Soutenance

Madame Coline SEURRE

Cancérologie, Biologie, Santé

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Rôle de l'héparanase dans les infections par le VIH-1 et le VHB : évaluation de l'inhibiteur PI-88 comme antiviral à large spectre

Travaux dirigés par Monsieur Boyan GRIGOROV

Soutenance prévue le **mercredi 01 juillet 2026** à 14h00

Lieu : 151 cours Albert Thomas 69003 LYON

Salle : de conférence du CAT

Composition du jury proposé

M. Boyan GRIGOROV	Maître de conférences	Lyon 1 Université	Directeur de thèse
Mme Christine NEUVEUT	Directrice de recherche	INSERM Montpellier	Rapporteuse
Mme Julie JUCIFORA	Directrice de recherche	INSERM Lyon	Examinatrice
Mme Delphine MURIAUX	Directrice de recherche	CNRS Montpellier	Examinatrice
M. Thierry LOMBERGET	Professeur des universités	Lyon 1 Université	Examineur
M. Sébastien LHOMME	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université de Toulouse	Rapporteur

Mots-clés : Héparanase-1, VIH-1, VHB, PI-88, attachement viral, repositionnement de molécules

Résumé :

Les héparanes sulfates protéoglycanes (HPSG), composants majeurs de la matrice extracellulaire (MEC), sont impliqués dans la régulation de son homéostasie. L'héparanase-1 (HPSE) est la seule enzyme mammalienne de type endo- β -D-glucuronidase capable de cliver les chaînes d'héparane sulfate (HS) des protéoglycanes sur lesquelles des facteurs cellulaires tels que des cytokines et facteurs de croissance sont attachés. Son expression est étroitement contrôlée car un clivage excessif des HS peut entraîner une activation cellulaire anormale et des lésions tissulaires importantes. De ce fait, l'HPSE est souvent surexprimée dans les cancers où elle favorise l'angiogénèse, l'inflammation, et le développement de métastases. Elle est devenue une cible thérapeutique intéressante contre laquelle plusieurs inhibiteurs ont été développés, notamment l'oligosaccharide sulfaté PI-88 qui a été évalué dans des phases II/III d'essais cliniques, démontrant un bon profil de tolérance de cette molécule chez le patient. Au-delà de ses fonctions pro-cancérigènes, l'HPSE présente un effet proviral pour plusieurs virus. Notre laboratoire a, par exemple, montré que le virus de l'hépatite C (VHC) induisait sa surexpression pour favoriser sa

sécrétion. Dans cette optique, l'inhibition pharmacologique de l'HPSE avec des molécules initialement développées comme traitement anti-cancéreux, résulte en une réduction dose-dépendante de l'infection par le VHC. L'objectif de cette thèse est d'étendre l'étude sur l'implication de l'HPSE au cours du cycle de réplication du VHC à d'autres virus qui sont encore des enjeux majeurs en santé publique : le virus de l'immunodéficience humaine de type-1 (VIH-1) et le virus de l'hépatite B (VHB). La modulation génétique de l'expression de l'HPSE par CRISPR ou ARN interférence (shARN) n'a pas montré d'impact significatif sur ces infections, suggérant ainsi une absence d'implication directe de l'HPSE dans leur cycle répliatif. En revanche, le traitement par PI-88 induit une forte inhibition de ces infections. Cet effet a été démontré, pour les deux virus, sur plusieurs souches virales, dans différentes lignées cellulaires, et confirmé dans des cellules primaires (lymphocytes PBL et macrophages pour le VIH-1 et PHH pour le VHB). L'effet antiviral de PI-88 sur l'infection par le VHI-1 a été validé en modèles murins et en modèle ex vivo de coupes de foie pour le VHB. Les analyses mécanistiques indiquent que PI-88 agit principalement lors des étapes précoces de ces infections, en inhibant l'attachement des particules virales aux cellules cibles. Ces résultats mettent en évidence une activité pan-virale de PI-88 et soutiennent fortement son repositionnement comme agent antiviral à large spectre, avec un potentiel translationnel immédiat compte tenu de son développement clinique avancé.

Summary:

Heparan sulfate proteoglycans (HSPG), major components of the extracellular matrix (ECM), are involved in its regulation and homeostasis. Heparanase-1 (HPSE) is the only endo- β -D-glucuronidase able to cleave heparan sulfate (HS) chains from HSPG to which cellular factors as cytokines or growth factors are linked. Its expression is tightly regulated because excessive HS cleavage can lead to abnormal cell functions and significant tissue damage. Consequently, HPSE is often overexpressed in cancers where it promotes angiogenesis, inflammation and metastasis development. HPSE has become an attractive therapeutic target against which several inhibitors have been developed. Among them, PI-88 a sulfated oligosaccharide, has been evaluated in phase II/III clinical trials, demonstrating good safety in patients. Beyond its oncogenic functions, HPSE exhibits proviral effects for several viruses. Par exemple, our laboratory demonstrated that HPSE expression was induced upon hepatitis C virus (HCV) infection to favor its release. In this context, pharmacological inhibition of HPSE, using molecules initially developed as anticancer treatments, results in a dose-dependent reduction in HCV infection. The aim of this thesis was to pursue studies on HPSE implication during viral replication cycle, notably for viruses that remain major public health concerns: human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and hepatitis B virus (HBV). Genetic modulation of HPSE expression by CRISPR or RNA interference (shRNA) did not impact those infections, suggesting that HPSE is not involved in HIV-1 and HBV replication cycles. However, PI-88 treatment induced a strong dose-dependent inhibition of both infections, on different strains, in several cell line models and those results were also observed in primary cells (PBLs and macrophages for HIV-1 and PHH for HBV). For HIV-1, this antiviral effect has been confirmed in mice models whereas PI-88 effect on HBV has been studied in ex vivo liver slices model. Mechanistic studies revealed that PI-88 primarily acts during the early stages of these infections by inhibiting the attachment of viral particles to target cells. These results highlight the panviral activity of PI-88 and strongly support its repurposing as a broad-spectrum antiviral agent, with immediate translational potential given its advanced clinical development.