

Offre de stage

Titre du sujet de stage : Contrôle de l'expression génique virale par le répresseur chromatinien HUSH

Nom, adresse de l'Unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité : LAURENT SCHAEFFER

Institut NeuroMyoGène (INMG), Physiopathologie et génétique du neurone et du muscle (PGNM) CNRS UMR 5261 - INSERM U1315-UCBL

Team "Chromatin Dynamics, Nuclear Domains, Virus"

Faculty of Medicine & Pharmacy, 3rd floor

8 Avenue Rockefeller

69008 LYON

Nom, adresse de l'Equipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe : PATRICK LOMONTE

Institut NeuroMyoGène (INMG), Physiopathologie et génétique du neurone et du muscle (PGNM) CNRS UMR 5261 - INSERM U1315-UCBL

Team "Chromatin Dynamics, Nuclear Domains, Virus"

Faculty of Medicine & Pharmacy, 3rd floor

8 Avenue Rockefeller

69008 LYON

Nom et adresse e-mail de l'encadrant de stage (personnes à contacter) : Patrick LOMONTE patrick.lomonte@univ-lyon1.fr et Tristan ESCURE tristan.escure@univ-lyon1.fr

Ce stage de niveau Master 2 d'une durée de 6 mois pourra commencer en Janvier 2025. Nous sommes à la recherche d'une personne qui fasse preuve de curiosité, de rigueur et d'esprit d'équipe.

Sujet de stage :

Le complexe HUSH (human silencing hub) a été identifié très récemment en tant que gardien du génome de par ses capacités de répression de loci géniques incluant les rétrovirus endogènes et plusieurs virus dont le VIH-1 (Tchasovnikarova et al, 2015).

Nous avons identifié le complexe HUSH comme étant impliqué dans l'établissement et le maintien de la latence du virus herpès simplex 1 (HSV-1). La latence du virus HSV-1 (génome ADN double brin, vDNA) dans le noyau des neurones trijumeaux infectés dépend de l'activation de facteurs cellulaires impliqués dans la chromatinisation et le dépôt de marques d'histone d'hétérochromatine, qui conduisent à la répression transcriptionnelle des gènes viraux. L'existence d'un complexe HUSH2 composé d'un paralogue de la protéine TASOR, appelé TASOR2 vient d'être décrite. Nos données précédemment obtenues nous laissent entrevoir une implication de TASOR2 dans la répression du génome HSV-1.

L'objectif du stage sera d'approfondir la compréhension du rôle de TASOR2/HUSH2 dans la maintenance de la latence virale et d'identifier les mécanismes épigénétiques par lesquels ce complexe induit la répression transcriptionnelle des génomes viraux latents.

Modèle et techniques utilisées :

- Modèle cellulaire de neurones humains dérivés de cellules pluripotentes induites (iPSC)
- Infection par le virus sauvages HSV-1 et des virus mutants (laboratoire P2)
- Production et utilisation de lentivirus (laboratoire P2)

- Biologie moléculaire : Western Blot, immunofluorescence, fluorescence par hybridation *in situ* (FISH), rétrotranscription, PCR quantitative, Immunoprécipitation de chromatine, MNase Cut&Run
- Analyse de séquençage

Publications d'intérêt :

1. Cohen C., Corpet A., Roubille S., Maroui M-A, Poccardi N., Rousseau A., Kleijwegt C., Binda O., Texier P., Sawtell N., Labetoulle M., and Lomonte P. **2018**. Promyelocytic leukemia (PML) nuclear bodies (NBs) induce latent/quiescent HSV-1 genomes chromatinization through a PML NB/Histone H3.3/H3.3 Chaperone Axis. *PLoS Pathog* 14(9): e1007313.
2. Maroui M-A, Callé A, Cohen C, Streichenberger N, Texier P, Takissian J, Rousseau A, Poccardi N, Welsch J, Corpet A, Schaeffer L, Labetoulle M, Lomonte P. **2016**. Latency Entry of Herpes Simplex Virus 1 Is Determined by the Interaction of Its Genome with the Nuclear Environment. *PLoS Pathog*. 12: e1005834.
3. Catez F, Picard C, Held K, Gross S, Rousseau A, Theil D., Sawtell N., Labetoulle M., and Lomonte P. **2012**. HSV-1 Genome Subnuclear Positioning and Associations with Host-Cell PML-NBs and Centromeres Regulate LAT Locus Transcription during Latency in Neurons. *PLoS Pathog* 8(8): e1002852.
4. I. A. Tchasovnikarova, *et al.*, GENE SILENCING. Epigenetic silencing by the HUSH complex mediates position-effect variegation in human cells. *Science* **348**, 1481–1485 (2015).