

Publications

- 1) Wilhelm E, Poirier M, St-Germain J, Bédard M, Lavigne P, Hunter C, Bell B. Mitotic deacetylase complex (MiDAC) recognizes the HIV core promoter to control Tat transactivation and latency. En rédaction.
- 2) Delannoy A, Wilhelm E, Eilebrecht S, Alvarado-Cuevas EM, Benecke AG, Bell B. BIM and NOXA are mitochondrial effectors of TAF6 δ -driven apoptosis. Cell Death & Disease. 2018.
- 3) Shkreta L, Blanchette M, Toutant J, Wilhelm E, Bell B, Story BA, Balachandran A, Cochrane A, Cheung PK, Harrigan PR, Grierson DS, Chabot B. Modulation of the splicing regulatory function of SRSF10 by a novel compound that impairs HIV-1 replication. Nucleic Acids Res. 2017.
- 4) Kamtchueng C, Stebenne ME, Delannoy A, Wilhelm E, Leger H, Benecke AG, and Bell B. Alternative splicing of TAF6: downstream transcriptome impacts and upstream RNA splice control elements. PLoS One. 2014.
- 5) Eilebrecht S, Wilhelm E, Benecke BJ, Bell, B and Benecke AG. HMGA1 directly interacts with TAR to modulate basal and Tat-dependent HIV transcription. RNA Biol. 2013.
- 6) Wilhelm E and Bell B. Selective recognition of viral promoters by host cell transcription complexes: challenges and opportunities to control latency. Curr Opin Virol. 2013.
- 7) Wilhelm E, Doyle MC, Nzaramba I, Magdzinski A, Dumais N, Bell B. CTGC motifs within the HIV core promoter specify Tat-responsive pre-initiation complexes. Retrovirology. 2012.
- 8) Wilhelm E, Takacs C, Bell B. Probing Endogenous RNA Polymerase II Pre-initiation Complexes by Electrophoretic Mobility Shift Assay. Methods Mol Biol. 2012.

Présentations internationales

- 2016 - International AIDS Conference (Durban, South Africa). Affiche.
- 2016 - Annual Opening Meeting of the RiboClub (Orford, Qc). Présentation orale.
- 2014, 2013 - Annual Opening Meeting of the RiboClub (Orford, Qc). Affiches.

Bourses, Prix & Distinctions

- 2016 - Best Seminar Award, Riboclub.
- 2016 - Ma thèse en 180 secondes, Finaliste Nationale représentant l'Université de Sherbrooke.
- 2014 - Prix Raymond Duperval de présentation du Dép. de microbiologie et infectiologie.
- 2013 - Bourse BESC du CRSNG.
- 2013 - Bourse d'excellence Alice-E. Wilson de la FCFDU.
- 2012 - Mention d'honneur du Doyen de la FMSS.
- 2012 - Bourses A2 du FRQNT et ES du CRSNG.



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN MICROBIOLOGIE

EMMANUELLE WILHELM

Jeudi, le 1^{er} mars 2018

13H30

Z8-1049 (Amphithéâtre-PRAC)

Identification et caractérisation de nouveaux facteurs
contrôlant la latence du VIH



Résumé

À l'ère des trithérapies, la capacité du Virus de l'Immunodéficience Humaine à établir une infection latente est l'ultime obstacle à la guérison. Le contrôle de la latence dépend de signaux cellulaires qui vont soit empêcher, soit déclencher la transcription du VIH. Le promoteur de base du VIH, siège de l'initiation de la transcription est le point de convergence de ces signaux.

Au sein du promoteur de base du VIH, la séquence TASHET est nécessaire à l'action *trans*-activatrice de la protéine virale Tat, étape indispensable à la réplication virale. TASHET est liée par un complexe de pré-initiation du VIH (PIC) spécifique dont la composition restait à définir.

TASHET constituant la serrure qui contrôle la latence du VIH, l'objectif de mes travaux de doctorat a été d'en trouver la clé parmi la multitude de facteurs protéiques cellulaires.

Nous avons purifié par chromatographie d'affinité puis identifié par spectrométrie de masse les protéines nucléaires liant TASHET de façon sélective. Parmi elles, nous avons identifié les constituants d'un complexe préexistant dans la cellule : MIDEAS, DNNTIP1 et NAT10. Toutes trois étaient nécessaires à l'expression du VIH, aussi bien basale que *trans*-activée par Tat. Nous avons démontré une interaction directe et d'affinité élevée entre DNNTIP1 et TASHET *in vitro*. De surcroît, la présence de DNNTIP1 sur le promoteur proviral dans une cellule infectée a été avérée par immunoprécipitation de la chromatine. D'autre part, NAT10 interagissait avec la sous-unité cycline T1 de P-TEFb, cofacteur de Tat.

En outre, des mutations de TASHET empêchant la liaison de nos nouveaux facteurs bloquaient la réponse du promoteur à des agents réactivateurs du virus latent (LRA) qui agissent en libérant P-TEFb du complexe répresseur 7SK.

En conclusion, nous avons mis à jour un complexe nouveau, qui établit un pont fonctionnel direct entre la séquence spécifique du promoteur du VIH et sa *trans*-activation par Tat. Nos travaux apportent aussi une preuve supplémentaire que le promoteur de base des gènes peut constituer un élément de régulation transcriptionnelle à part entière et démontrent comment le PIC qui s'y assemble peut traduire cette spécificité en un impact concret. Finalement, les nouvelles protéines découvertes impactent le cœur de la transcription du VIH et représentent de nouvelles cibles pour éradiquer la menace du VIH latent.

SOUTENANCE DE THÈSE EMMANUELLE WILHELM

Membres du jury

Pr Brendan Bell, directeur des travaux
Département de microbiologie-infectiologie, PRAC

Pr Alfredo Menendez, président de jury
Département de microbiologie-infectiologie, PRAC

Pr Martin Bisailon, évaluateur externe au programme
Département de biochimie, PRAC

Pre Rosemary Kiernan, évaluatrice externe à l'Université
Institut de Génétique Humaine, CNRS,
Université de Montpellier, France

Pr Guylain Boissonneault, Représentant du Doyen
Département de biochimie, PRAC