DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **9 février 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **VILLEDIEU Camille**

Titre de la thèse : « Rôle de la SIRT3 et de la déacétylation des protéines mitochondriales dans la cardioprotection : effet du vieillissement »

Résumé

L'infarctus du myocarde est une des première cause de mortalité mondiale et l'amélioration de la prise en charge et des techniques de reperfusion ont permis une amélioration de la survie des patients. Les méthodes de cardioprotection se sont développées afin de limiter la taille d'infarctus après l'épisode d'ischémie reperfusion dans le but de limiter les effets délétères de l'infarctus du myocarde, tels que le remodelage ventriculaire et l'insuffisance cardiaque.

Dans notre étude, nous nous sommes particulièrement focalisés sur le rôle majeur de la mitochondrie dans les phénomènes de mort cellulaire associés à l'ischémie reperfusion. Au sein de la mitochondrie, notre cible principale était la sirtuine 3 (SIRT3), dont les modifications post-traductionnelles associées ont été montrées comme ayant un rôle potentiel dans la modulation de la mort cellulaire liée à l'ischémie reperfusion. Ainsi, dans la première partie de notre travail, nous avons pu mettre en évidence (1) la **nécessité de la SIRT3 dans les mécanismes de cardioprotection chez les souris jeunes** et (2) **l'importance de la déacétylation par la SIRT3 de la cyclophiline D (CypD) dans la réussite de la cardioprotection.**

Récemment, de nombreuses études précliniques ont mis en avant de nouvelles techniques de cardioprotection efficace chez différents modèles animaux, qui n'ont pourtant pas fait leur preuve lors de la transposition en étude clinique. Dans une seconde partie de notre travail, nous nous sommes attachés à comprendre une des raisons de ces différents échec cliniques, en nous appuyant sur le simple constat que les études précliniques sont réalisées sur des animaux jeunes, alors que l'infarctus du myocarde est une pathologie des personnes sénescentes. Nous avons ainsi étudié l'impact du vieillissement sur différentes méthodes de cardioprotection utilisées au laboratoire, et avons mis en évidence (3) **des modifications mitochondriales impactant la déacétylation de la CypD en réponse aux techniques de cardioprotection chez les souris âgées**. Cette étude nous a permis de soulever un problème majeur des études précliniques, à savoir l'âge des modèles animaux utilisés par rapport à la pathologie étudiée.

Ce travail a donc permis de déterminer le rôle crucial de la déacétylation de la CypD et de la SIRT3 dans la cardioprotection, mais aussi de soulever la question de l'âge des modèles animaux avant de possibles transferts des avancées thérapeutiques en clinique humaine.