DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **21 mars 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **JOBEILI Lara**

Titre de la thèse : « Evolution de modèles tridimensionnels de peau reconstruite pour approfondir la connaissance des mécanismes du vieillissement cutané et validation de l'efficacité « anti-âge » du sélénium »

Résumé

La peau et son vieillissement sont un enjeu de santé publique. Les modèles expérimentaux disponibles pour l'étude du vieillissement cutané restent perfectibles. Dans ce contexte, nos objectifs étaient simultanément d'utiliser les modèles de peaux reconstruites (PR) développés dans notre laboratoire afin i) de mieux comprendre les mécanismes du vieillissement cutané, ii) de démontrer l'efficacité et le mécanisme d'action du sélénium comme « anti âge » et enfin iii) de les faire évoluer en utilisant le support poreux ou auto-assemblé avec des fibroblastes du même donneur prélevés à des âges différents. Ainsi, le modèle de PR cultivé sur une longue période a montré une surexpression du microARN miR30-a par RT qPCR dans les PR « âgées » avec une altération de la fonction barrière mesurée par la perte insensible en eau et une perturbation de la différenciation terminale (baisse d'expression de la loricrine et de l'involucrine). Avec le même modèle in vitro, nos résultats démontrent que la supplementation en sélénium retarde la sénescence des kératinocytes souches. Cette efficacité passe non pas par un effet antioxydant comme attendu mais par l'activation de leur adhésion à la lame basale, qui participe à les conserver souche et donc à préserver le renouvellement épidermique. Enfin, nous avons eu la chance exceptionnelle de préparer des PR avec des fibroblastes provenant d'un donneur unique prélevé à 36 et 72 ans. Les résultats immunohistologiques montrent que l'âge induit une augmentation de l'expression de l'élastine et de la fibrilline ainsi que leur co-expression. L'augmentation de LTBP1 et αSMA suggère que cette augmentation inattendue est due à une dérégulation de la voie TGF-β et une différenciation des fibroblastes en myofibroblastes. En conclusion l'utilisation de différents modèles de PR a permis d'explorer les mécanismes conduisant au vieillissement cutané et de démontrer l'efficacité du sélénium comme anti âge.