



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **HARHOUS Zeina**

Titre de la thèse : « *Déchiffrer les Liens entre STAT3 et les MAPKs au course du Ischémie/Reperfusion et Postconditionnement Ischémique* »



Résumé

Les maladies cardiovasculaires sont une des principales causes de morbidité et de mortalité au monde. La plus courante est l'infarctus du myocarde défini pathologiquement par la mortalité cellulaire dû à une ischémie prolongée d'une partie du ventricule gauche. L'ischémie est caractérisée par un apport sanguin insuffisant causé par une obstruction d'une artère coronaire. La restauration, en clinique, du flux sanguin, appelée reperfusion, est considérée comme la méthode la plus efficace contre les dommages ischémiques. Paradoxalement, cette restauration du flux sanguin est associée à une exacerbation de la lésion tissulaire, entraînant alors des lésions d'ischémie-reperfusion (I/R). Dans le but de limiter ces lésions, le conditionnement ischémique myocardique est une avancée majeure dans le domaine de la cardioprotection. Ce protocole confère ses effets cardioprotecteurs via le recrutement de divers mécanismes endogènes suivant l'activation de deux voies intracellulaires : la voie RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase) et/ou la voie SAFE (Survivor Activator Factor Enhancer). Ces voies impliquent l'activation de différentes cascades de signalisation et de protéines kinases. En particulier, concernant la voie SAFE, le transducteur de signal et l'activateur de transcription-3 STAT3, a été identifié comme un acteur clé dans le postconditionnement ischémique (PostCI). Il est suggéré que les effets cardioprotecteurs attribués à STAT3 soient liés à ses effets en tant que facteur de transcription et en tant que régulateur de l'activité mitochondriale, mais tout n'est pas encore connu. En revanche, il est admis que STAT3 est activé par la phosphorylation ciblant les résidus tyrosine 705 et sérine 727.

Dans nos travaux actuels, nous avons initialement pour objectif d'étudier les rôles cardioprotecteurs mitochondriaux de STAT3 après une I/R et un PostCI. Cependant, nous n'avons pas été en mesure de détecter STAT3 dans les mitochondries de cardiomyocytes adultes de souris, dans des conditions basales et de stress, en utilisant différentes approches. Fait intéressant, nous avons montré une localisation exclusive de STAT3 dans les myocytes cardiaques adultes, le long des tubules T, et nous avons mis en évidence les inconvénients des techniques précédemment utilisées.

Outre les rôles putatifs de STAT3 dans les mitochondries, nous avons ciblé ses effets dans la signalisation et la génomique au cours de l'I/R et du PostCI. Nous avons tout d'abord cherché à déterminer, pendant l'I/R et le PostCI, la cinétique temporelle d'activation de STAT3 et des autres kinases de la voie RISK, notamment Akt et les MAPK ERK1 / 2, JNK et p38. En outre, nous avons pour objectif d'étudier les liens entre les voies SAFE et RISK en déchiffrant les liens entre STAT3 et les kinases RISK au cours du PostCI. Nous avons montré qu'après une ischémie et un temps court de reperfusion, STAT3 et ERK1/2 sont activés, et que l'utilisation d'un PostCI active d'autant plus STAT3 en induisant exclusivement la phosphorylation de sa tyrosine. Nous avons également montré que l'interconnexion entre les voies SAFE et RISK, dans le protocole PostCI utilisé, se fait par STAT3 et ERK1/2. À partir de ces résultats, nous nous sommes dirigés vers la génomique grâce à laquelle nous avons étudié l'activité de STAT3 au cours de l'IPoC. À cet égard, nous avons montré que STAT3 est impliqué dans la régulation de la réponse inflammatoire au cours de la PostCI.

Dans l'ensemble, cette étude présente une approche globale des fonctions mitochondriales, de signalisation et génomiques de STAT3 dans le contexte de la protection cardiaque.