



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 décembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PRIGENT Laura**

Titre de la thèse : « *Explorations physiologique et moléculaire des défauts des microvaisseaux cutanés dans le syndrome d'Ehlers-Danlos classical-like* »

Résumé



Le syndrome d'Ehlers-Danlos *classical-like* (*SEDcl*) de type I est une pathologie génétique rare, à transmission autosomale récessive, altérant les propriétés biomécaniques des tissus conjonctifs. Les trois symptômes majeurs sont une hyperlaxité cutanée, une hypermobilité généralisée des articulations et l'apparition d'hématomes sous-cutanés spontanés. D'autres manifestations cliniques sont retrouvées comme des déformations des mains et des pieds, une faiblesse musculaire légère à modérée, de l'hypertension artérielle, et parfois des anévrysmes ou des hémorragies pré- ou post-partum, reflétant une certaine fragilité vasculaire. Les patients *SEDcl* de type I présentent des modifications génétiques sur les deux allèles du gène *TNXB*. Ce gène code une glycoprotéine de la matrice extracellulaire (MEC) nommée Ténascine-X (TNX) possédant deux rôles potentiels dans cette matrice. Le premier serait architectural, en permettant de maintenir l'espacement entre les fibrilles de collagènes par des interactions directes ou indirectes avec ces dernières. Le second serait dans la modulation du comportement cellulaire, par des interactions avec des récepteurs membranaires et des facteurs de croissance tels que le TGF- β et le VEGF, entraînant leur activation ou régulant leur biodisponibilité.

Aucune étude mécanistique n'a encore été réalisée permettant de comprendre l'étiologie de la formation des ecchymoses spontanées, manifestation clinique pourtant retrouvée chez 86% des patients *SEDcl* de type I. L'objectif de ce projet de thèse était d'évaluer cette fragilité microvasculaire cutanée par une analyse physiologique et moléculaire approfondie à l'aide d'un modèle murin déficient en Tnx et mimant certaines manifestations cliniques du *SEDcl* de type I, comme l'hyperlaxité de la peau.

Afin d'évaluer l'intégrité fonctionnelle des microvaisseaux de la peau, nous avons analysé les fonctions neurovasculaires cutanées en déterminant les capacités vasodilatatrices des microvaisseaux en réponse à différents stimuli, chimiques ou non chimiques. Nous avons montré que chez les souris déficientes en Tnx, la vasodilatation induite par une pression (PIV), était abolie. Ce mécanisme permet de maintenir l'homéostasie cutanée en préservant un niveau optimal d'oxygénation au sein de la peau. Toutes les autres fonctions neurovasculaires étant préservées chez ces souris, nous avons émis l'hypothèse que ce défaut de PIV était dû à une désorganisation et/ou une composition différente de la matrice autour des microvaisseaux, la rendant moins résistante face à la pression.

Nous avons donc, dans un premier temps, mesuré par microscopie à force atomique (AFM), les propriétés biomécaniques du derme des souris. Pour ceci, nous avons élaboré un protocole original permettant de mesurer les propriétés nano-mécaniques du derme de la peau dorsale de souris par AFM. Cette approche nous a permis de montrer qu'à l'échelle supramoléculaire, le derme des souris déficientes en Tnx était plus déformable que celui des souris sauvages.

En parallèle, nous avons étudié la composition moléculaire de ces peaux de souris par des analyses protéique et d'expression génique. Par des approches ciblées, nous n'avons pas mis en évidence de dérégulations des composants majeurs du derme. Ces résultats allant à l'encontre des données de la littérature, une analyse globale du Matrisome cutané est en cours d'étude au laboratoire.

Enfin, lors de la réalisation de ces analyses, nous avons relevé que les souris hétérozygotes pour la *Tnx* présentaient également un phénotype, pouvant parfois être plus sévère que celui des souris homozygotes déficientes. Potentiellement, ces souris pourraient donc être un bon modèle pour le sous-type de SED hypermobile causé par des mutations à l'état hétérozygote dans le gène *TNXB*.

En conclusion, ces travaux de recherche nous ont permis de décrypter plus en profondeur les caractéristiques du modèle murin déficient en *Tnx*, de mettre en évidence l'implication de la glycoprotéine dans les fonctions neurovasculaires cutanées et d'apporter plus d'éléments de réponse quant à son rôle au sein de la matrice extracellulaire.