



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 mai 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame HOAREAU Marie**

Titre de la thèse : « *Complications cardiovasculaires des élastinopathies : caractérisation d'un nouveau modèle expérimental et évaluation d'une stratégie thérapeutique innovante* »

## Résumé



L'élasticité est une propriété nécessaire au bon fonctionnement de nombreux tissus du corps humain et particulièrement des grandes artères telles que l'aorte. Les fibres élastiques, composées principalement d'élastine et de fibrilline, sont en grande partie responsables de fournir cette élasticité. Les déficiences en élastine engendrent des maladies telles que le syndrome de Williams Beuren, les sténoses aortiques supra-avalvulaires non syndromiques, et la forme autosomique dominante de la cutis laxa. Ces maladies génétiques, appelées élastinopathies, sont associées à de nombreuses complications cardiovasculaires, certaines pouvant mener à des issues fatales.

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement capable de prévenir, réduire ou réparer les défauts des fibres élastiques de manière satisfaisante à l'âge adulte. Il est donc nécessaire de trouver des solutions thérapeutiques pour alléger les conséquences du manque d'élastine, et particulièrement celles qui touchent le système cardiovasculaire qui sont souvent les plus délétères.

Ce travail de thèse a été divisé en deux grands axes, chacun apportant une alternative dans le contexte de la recherche actuelle.

Premièrement, nous avons entrepris de caractériser un nouveau modèle d'élastinopathie chez le poisson-zèbre. En effet, la vaste majorité des études concernant ce type de pathologies se fait actuellement sur des modèles rongeurs, tels que la souris ou le rat. La mise en place d'un modèle chez le poisson-zèbre pourrait ouvrir de nouvelles voies, notamment en facilitant les tests de molécules thérapeutiques à grande échelle.

Nous avons donc réalisé une revue de la littérature pour rassembler les données déjà connues concernant les fibres élastiques du poisson-zèbre et leur implication dans la fonction cardiovasculaire de celui-ci. Le poisson-zèbre possède deux élastines (a et b) et nous avons mis en évidence que, malgré quelques particularités, celles-ci semblaient avoir un comportement globalement similaire à ce qui est décrit chez les mammifères. Des études histologiques des vaisseaux nous ont également permis de montrer une organisation de l'élastine en lamelles concentriques dans la paroi des aortes ventrale et dorsale, et dont le nombre diminuait à mesure de l'éloignement du cœur.

Le mutant *elna*<sup>sa12235</sup>, qui produit une élastine tronquée et non-fonctionnelle, a ensuite été étudié pour mieux comprendre l'impact de cette mutation sur le système cardiovasculaire. En plus d'une espérance de vie diminuée, les poissons porteurs de l'allèle *elna*<sup>sa12235</sup>, que ce soit à l'état homozygote ou hétérozygote, développent fréquemment des complications qui semblent survenir des suites d'une insuffisance cardiaque (œdèmes généralisés, hypertrophie du ventricule). Leurs valves cardiaques ont également un aspect désorganisé qui pourrait affecter leur fonction. La population est cependant très hétérogène et tous les poissons mutants ne développent pas de signes pathologiques.

Le deuxième axe sur lequel a porté ce travail de thèse a été l'évaluation du potentiel thérapeutique d'une protéine élastique synthétique (SEP) pour application vasculaire dans le contexte des élastinopathies. La SEP est une protéine inspirée de la tropoélastine humaine, qui pourrait la remplacer lorsqu'elle est manquante en venant renforcer les fibres élastiques de la paroi vasculaire *in situ*, agissant comme une prothèse moléculaire.

Des étapes de validation ont d'abord été réalisées pour assurer l'innocuité de la protéine *in vitro* sur des cellules vasculaires humaines (cellules endothéliales et musculaires lisses) puis *in vivo* sur le poisson-zèbre (tests de toxicité et d'inflammation). Nous avons aussi montré que la SEP était capable d'être intégrée dans les fibres riches en fibrilline produites par les cellules, par un processus actif nécessitant l'action d'enzymes de réticulation (lysyl-oxydases). Pour atteindre la média depuis la circulation sanguine, la SEP doit traverser la première couche de la paroi vasculaire formée de l'endothélium. A l'aide d'un modèle *in vitro* de coculture, nous avons pu montrer que la SEP traverse l'endothélium pour rejoindre les cellules musculaires lisses et former des fibres. Des injections intravasculaires sur larves de poisson-zèbre ont également mis en évidence une rétention vasculaire de la SEP sur plusieurs jours, suggérant qu'elle parvient bien à intégrer les parois des vaisseaux.

En conclusion, ce travail de thèse a permis de mettre en avant deux stratégies alternatives dans l'étude des complications vasculaires survenant lors d'élastinopathies : l'une proposant un nouveau modèle d'étude avec l'utilisation du poisson-zèbre et l'autre évaluant la faisabilité d'une voie thérapeutique innovante, par l'utilisation d'une protéine synthétique inspirée de la tropoélastine humaine.

Mots clés : élastine, élastinopathies, complications vasculaires, *elastin-like recombinamer*, poisson-zèbre